

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

2(122)/2022

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



КИЇВ 2022

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

Група компаній
ME
МедЕксперт

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

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

**«Сучасна педіатрія.
Україна»**



**«Хірургія
дитячого віку.
Україна»**



**«Український
журнал
Перинатологія
і педіатрія»**



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



Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

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

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor in Chief

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

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

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 Healthcare University of Ukraine, 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. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaieldeliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspayeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

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)

Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

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

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz–Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

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

Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 23879 13719 IIP 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 Healthcare University of Ukraine, Protocol No.02 from 07.02.2022

Passed for printing 28.03.2022

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»

p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211

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

E mail: pediatr@med-expert.com.ua

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

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. 28.03/01 from 28.03.2022

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

printing house, Prichalnaya Str. 5,

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

Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2022

© Bakhtiyarova D.O., 2022

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal was indexed and/or presented in: Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), Scopus, DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, 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**

Kyiv 2022

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

Валіулє 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 НУОЗ України 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.Л. (Одеса, Україна)

Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)

Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)

Ваїлделієне Л. (Каунас, Литва)

Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)

Волоха А.П. (Київ, Україна)

Горovenko Н.Г. (Київ, Україна)

Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)

Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)

Ємець І.М. (Київ, Україна)

Зайченко Г.В. (Київ, Україна)

Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)

Квашніна Л.В. (Київ, Україна)

Козьяк 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)

Моїсеєнко Р.О. (Київ, Україна)

Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)

Няньковський С.Л. (Львів, Україна)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)

Охотнікова О.М. (Київ, Україна)

Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)

Пилософф В. (Софія, Болгарія)

Починок Т.В. (Київ, Україна)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)

Пузієвич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)

Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)

Сіманіс Р. (Рига, Латвія)

Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)

Сміян А.І. (Суми, Україна)

Уманець Т.Р. (Київ, Україна)

Урбонас В. (Вільнюс, Литва)

Усоніс В. (Вільнюс, Литва)

Хаджипанаїс А. (Нікосія, Кіпр)

Хусаїн Ш. (Лондон, Велика Британія)

Чернишов В.П. (Київ, Україна)

Шадрін О.Г. (Київ, Україна)

Шедер О. (Стокгольм, Швеція)

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 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 7.02.2022, протокол №02
Підписано до друку 28.03.2022

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. № 28.03/01 від 28.03.2022

Надруковано з готових фотоформ у типографії

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

тел. (044) 550-52-44

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

A00 № 777897 від 06.07.2009 р.

Всі статті рецензовані. Повний або частковий

передрук та тиражування у будь-який спосіб

матеріалів, опублікованих в цьому виданні,

допускається тільки за письмового дозволу

редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів

несе рекламодавець.

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2022

© Бахтіярова Д.О., 2022

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), Scopus, DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, 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 2022

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

**СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ.
УКРАЇНА**

Науковопрактичний педіатричний журнал

**MODERN PEDIATRICS.
UKRAINE**
Scientific and Practical Journal

2(122)/2022

ЗМІСТ

CONTENT

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

*Знаменська Т.К., Марушко Р.В.,
Дудіна О.О., Воробйова О.В.*
**Основні тенденції стану здоров'я
новонароджених України**

5 *Znamenska T.K., Marushko R.V.,
Dudina O.O., Vorobyova O.V.*
**Main trends of newborn
health in Ukraine**

*Абатуров О.Є., Токарева Н.М.,
Ликова А.Є., Кривуша О.Л.*
**Динаміка експресії генів
факторів транскрипції Т-клітин та
інтерлейкінів на тлі пробіотичної
терапії хронічних гастродуоденітів
у дітей**

15 *Abaturov O.E., Tokarieva N.M.,
Lykova A.E., Krivusha O.L.*
**Dynamics of gene expression
of T-cells and interleukin
transcription factors on the
background of probiotic therapy
of chronic gastroduodenitis in
children**

*Kvashnina A.A., Melnychenko M.G.,
Rybalchenko V.F.*
**Clinical effectiveness of sodium
hyaluronate gel usage for
prevention of postoperative
adhesion in children**

21 *Квашніна А.А., Мельниченко М.Г.,
Рибальченко В.Ф.*
**Клінічна ефективність
застосування гелю на основі
гіалуронату натрію для
профілактики післяопераційного
спайкоутворення в дітей**

*Сорокман Т.В., Молдован П.М.,
Колєсник Д.І., Сокольник І.С.,
Макарова О.В.*
**Ендогенні поліпептидні
фактори росту в дітей,
хворих на виразку
дванадцятипалої кишки**

27 *Sorokman T.V., Moldovan P.M.,
Koliesnik D.I., Sokolnyk I.S.,
Makarova O.V.*
**Endogenous polypeptide
growth factors in children
with duodenal ulcer**

Дудник В.М., Пасік В.Ю.
Порушення функції печінки в дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією: роль маркерів інфекційно-запального процесу

32 *Dudnyk V.M., Pasik V.Yu.*
Liver dysfunction in children with community-acquired pneumonia: the role of infectious and inflammatory markers

Мозирська О.В.
Значення колонізації шкіри *Staphylococcus aureus* та дріжджовим грибом *Malassezia* в дітей у розвитку atopічного дерматиту

39 *Mozyrska O.V.*
The significance of *Staphylococcus aureus* skin colonization and the yeast *Malassezia* in children for the development of atopic dermatitis

Лісецька І.С., Рожко М.М.
Вивчення стоматологічного статусу в осіб підліткового та юнацького віку, які палять

44 *Lisetska I.S., Rozhko M.M.*
Study of dental status in teenagers and young adults who smoke

ОГЛЯДИ

Nazar O.V., Hurzhii O.I., Martyniuk V.Yu., Moiseienko R.O.
Application of ICF classification system in functional assessment of children with spinal muscular atrophy

50 *Назар О.В., Гуржий О.І., Мартинюк В.Ю., Моїсеєнко Р.О.*
Застосування системи класифікації ICF для оцінювання функціонального стану дітей зі спінальною м'язовою атрофією

Мавропуло Т.К., Мокія—Сербіна С.О., Литвинова Т.В., Заболотня Н.І., Чергінець Л.М.
Насильницька травма голови в немовлят, або Синдром струшеної дитини: педіатричні аспекти

55 *Mavropulo T.K., Mokiya—Serbina S.O., Litvinova T.V., Zabolotnyaya N.I., Cherginets L.M.*
Violent head trauma in infants, or the shaken baby syndrome: pediatric aspects

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Шадрін О.Г., Марушко Т.Л., Волоха А.П., Марушко Р.В.
Первинний імунodefіцит: IPEX-синдром. Огляд літератури та клінічний випадок

63 *Shadrin O.G., Marushko T.L., Volokha A.P., Marushko R.V.*
Primary immunodeficiency: IPEX-syndrome. Literature review and clinical case

Свистільник В.О., Школьний С.Ю.
До проблеми диференційної діагностики міопатичного синдрому при критичних станах та можливості медикаментозної терапії в дітей

72 *Svystilnyk V.O., Shkolnyi S.Yu.*
Differential diagnostics critical illness myopathy and their medical management in children

REVIEWS

CLINICAL CASE

УДК 614.1-053.+36:313.1+312.2-053.36“477”

Т.К. Знаменська, Р.В. Марушко, О.О. Дудіна, О.В. Воробйова**Основні тенденції стану здоров'я****новонароджених України**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 5-14. doi 10.15574/SP.2022.122.5

For citation: Znamenska TK, Marushko RV, Dudina OO, Vorobyova OV. (2022). Main trends of newborn health in Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 5-14. doi 10.15574/SP.2022.122.5.

Здоров'я новонароджених створює умови для оптимального фізичного і розумового розвитку майбутнього покоління. Наявність будь-якої патології в неонатальний період може призвести в майбутньому до підвищення захворюваності, зниження працездатності, скорочення тривалості життя та до значних економічних втрат.

Мета — виявити характерні тенденції стану здоров'я новонароджених України за даними показників їхнього фізичного розвитку, захворюваності та смертності.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз і оцінку динаміки стану здоров'я новонароджених в Україні у XXI ст. за даними державної і галузевої статистики, перинатального аудиту за методикою ВООЗ «MATRIX — BABIES». Застосовано методи системного підходу, статистичний, графічний зображення.

Результати. Зменшення чисельності новонароджених, що народилися в закладах МОЗ України, з 387,9 тис. у 2000 р. до 283,6 тис. у 2020 р. супроводжувалося негативною тенденцією узагальненого об'єктивного критерію їхнього здоров'я — збільшення частоти маловагових дітей з 5,39% до 5,66%, ВШ з 95% ДІ 1,19 (1,16–1,21) відповідно за стабільного перевищення кількості маловагових над недоношеними новонародженими на 20,2–9,2%. Водночас спостерігається позитивна тенденція виживання новонароджених у перші 168 годин життя (99,36% і 99,7%), яка передусім зумовлена збільшенням цього показника відповідно в новонароджених із масою тіла при народженні 500–999 г з 22,95% до 65,86%, ВШ з 95% ДІ 7,19 (5,9–8,7), та з масою тіла 1000–1499 г з 84,43% до 91,87%, ВШ з 95% ДІ 2,12 (1,5–2,8), і збільшення індексу здоров'я новонароджених із 72,0% у 2000 р. до 81,7% у 2020 р., ВШ з 95% ДІ 1,66 (1,64–1,58). Динамічний аналіз частоти хворих новонароджених засвідчив послідовне зниження її з 272,1‰ у 2000 р. до 183,3‰ у 2020 р., ВШ з 95% ДІ 0,6 (0,59–0,61), за рахунок зменшення таких патологій, як внутрішньоутробна гіпоксія і асфіксія (з 111,67% до 13,6%), випадки сповільненого росту та недостатності живлення плода (з 72,67% до 18,3%), пологові травми (з 34,75% до 20,79%), природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (з 30,7% до 26,8%). Водночас тривожною є негативна динаміка тяжких, що спричиняють інвалідизацію дітей, перинатальних станів — уроджених пневмоній (з 3,18% у 2000 р. до 5,82% у 2020 р.), сепсису новонароджених (з 0,09% до 1,21% відповідно), а за період з 2010 р. — інших порушень церебрального статусу новонародженого (з 18,5% до 33,86%), а з 2015 р. — неонатальної жовтяниці (з 31,11% до 49,65%).

Ключові маркери стану здоров'я новонароджених — рівні неонатальної і ранньої неонатальної смертності мали позитивну динаміку і становили відповідно у 2000 р і 2020 р. 6,7‰ і 4,45‰, ВШ з 95% ДІ 0,68 (0,64–0,73), та 4,7‰ і 2,98‰, ВШ з 95% ДІ 0,65 (0,6–0,7). При цьому за даними перинатального аудиту виявлено заниження реального рівня ранньої неонатальної смертності в цілому у 2,1–2,3 раза та перевищення в 1,5 раза її пропорційного показника серед немовлят із масою тіла при народженні ≥ 1500 г.

Висновки. Системний аналіз показників здоров'я новонароджених свідчить, що для його зміцнення доцільно оптимізувати якість медичної допомоги на всіх рівнях її надання на основі динамічного аналізу її стану.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені, вагові категорії, виживання, захворюваність, рання неонатальна, неонатальна смертність.

Main trends of newborn health in Ukraine**T.K. Znamenska, R.V. Marushko, O.O. Dudina, O.V. Vorobyova**

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

The health of newborns creates the conditions for optimal physical and mental development of future generations. The presence of any pathology in the neonatal period may in the future lead to increased morbidity, reduced efficiency, reduced life expectancy and therefore significant economic losses.

Purpose — to identify the characteristic trends in the health of newborns in Ukraine according to indicators of their physical development morbidity and mortality.

Materials and methods. A retrospective analysis and assessment of the dynamics of newborn health in Ukraine in the XXI century according to state and industry statistics, perinatal audit according to the WHO methodology «MATRIX — BABIES». Methods of system approach, statistical, graphic image are applied.

Results. Decrease in the number of newborns born in the institutions of the Ministry of Health of Ukraine from 387.9 thousand in 2000 up to 283.6 thousand in 2020 was accompanied by a negative trend of the generalized objective criterion of their health — an increase in the frequency of underweight children from 5.39% to 5.66%, OR with 95% CI 1.19 (1.16–1.21), respectively, with a stable excess of the number underweight over premature infants by 20.2–9.2%. At the same time, there is a positive trend in the survival of newborns in the first 168 hours of life — 99.36% and 99.7%, which is mainly due to an increase in this indicator, respectively, in newborns with body weight at birth 500–999 g from 22.95% to 65.86%, OR with 95% CI 7.19 (5.9–8.7) and with a body weight of 1000–1499 g from 84.43% to 91.87%, OR with 95% CI 2.12 (1.5–2.8) and an increase in the newborn health index from 72.0% in 2000 to 81.7% in 2020, OR with 95% CI 1.66 (1.64–1.58).

Dynamic analysis of the frequency of sick newborns showed a consistent decrease from 272.1‰ in 2000 to 183.3‰ in 2020, OR with 95% CI 0.6 (0.59–0.61), due to the reduction of such pathologies as intrauterine hypoxia and asphyxia (from 111.67% up to 13.6%), cases of growth retardation and malnutrition (from 72.67% to 18.3%), birth injuries (from 34.75% to 20.79%), congenital anomalies, deformities and chromosomal abnormalities (from 30.7% up to 26.8%). At the same time, the negative dynamics of severe, causing disability of children, perinatal conditions — congenital pneumonia (with 3.18% in 2000 is alarming to 5.82% in 2020), sepsis of newborns (from 0.09% to 1.21%, respectively), and for the period from 2010 — other violations of the cerebral status of the newborn (from 18.5% to 33.86%), from 2015 — neonatal jaundice (from 31.11% to 49.65%).

The key markers of neonatal health — the levels of neonatal and early neonatal mortality were positive and were in 2000 and 2020, respectively 6.7‰ and 4.45‰, OR with 95% CI 0.68 (0.64–0.73), and 4.7‰ and 2.98‰, OR with 95% CI 0.65 (0.6–0.7). At the same time, according to the perinatal audit, the real level of early neonatal mortality in general was underestimated by 2.1–2.3 times and its proportional indicator was exceeded by 1.5 times among infants with body weight at birth over 1500 g.

Conclusions. Systematic analysis of newborn health indicators shows that in order to strengthen it, it is advisable to optimize the quality of medical care at all levels of its provision based on a dynamic analysis of its condition.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: newborns, weight categories, survival, morbidity, early neonatal, neonatal mortality.

Вступ

Майбутнє людства безпосередньо залежить від стану здоров'я нових народжуваних поколінь, тому забезпечення здорового старту життя та його підтримка є найактуальнішою і найбільш значущою проблемою держави й суспільства. Надзвичайно важливе значення для формування здоров'я та подальшого психоемоційного розвитку немовлят має період новонародженості. Наявність будь-якої патології в цей період суттєво впливає на життєздатність, розвиток хронічних захворювань й інвалідності в майбутньому [3,7,16]. Незважаючи на загальносвітове зменшення кількості випадків смерті новонароджених із 5 млн у 1990 р. до 2,4 млн у 2019 р., зниження смертності новонароджених відбувалося повільніше, ніж серед дітей віком до 5 років. Так, якщо у 1990 р. частота померлих у неонатальному періоді становила 40% від загальної кількості померлих віком до 5 років, то у 2019 р. — 47% [13].

Україна у XXI ст. вступила з одними з гірших в Європі показників життєдіяльності й тягарем багатьох соціально-економічних і демографічних проблем. Набули стійкого характеру несприятливі кількісні й особливо якісні показники відтворення населення. До факторів, що впливають на зменшення рівня життєздатності та порушення здоров'я новонароджених, досі належить високий рівень захворюваності вагітних і роділь. За даними спеціальних досліджень, індекс здоров'я новонароджених від матерів із цукровим діабетом у 5,9 раза, із хворобами системи кровообігу на 21%, сечостатевої системи на 14,2% нижчий, ніж у здорових матерів. У сучасній Україні надзвичайно серйозною проблемою є зростання у 10,8 раза рівня захворюваності вагітних на цукровий діабет (з 0,08 на 100 вагітних у 2001 р. до 0,86 у 2020 р.), тенденція до збільшення частоти хвороб щитоподібної залози (з 9,16 до 9,88), хвороб системи кровообігу (з 6,2 до 7,61), хвороб сечостатевої системи (з 14,1 до 14,38 відповідно).

Тільки завдяки переорієнтації медичної допомоги новонародженим на сучасні медико-організаційні технології з доведеною ефективністю вдалося зменшити частоту народжених хворими і захворілих новонароджених та неонатальних втрат. Проте рівень неонатальної смертності характеризує виражене відставання від розвинених країн [2]. Тому з огляду на специфіку проблем, що стосуються збере-

ження життя та здоров'я дітей України в рамках завдання цілей сталого розвитку (ЦСР) з мінімізації смертності, якій можна запобігти, пропонується відстежувати на постійній основі рівень неонатальної смертності [8]. На баченні майбутнього, в якому кожне народження дитини стане святом і де для всіх немовлят буде забезпечено виживання, подальший розвиток і повна реалізація їхнього потенціалу, заснована Концепція плану дій «Кожен новонароджений» Глобальної стратегії здоров'я жінок, дітей та підлітків [14].

Мета дослідження — за даними ретроспективного аналізу виявити характерні тенденції значущих для оцінки здоров'я новонароджених показників їхнього фізичного розвитку, захворюваності й смертності.

Матеріали та методи дослідження

Проведено епідеміологічний аналіз і оцінку динаміки стану здоров'я новонароджених України у XXI ст. за даними державної і галузевої статистики, перинатального аудиту за методикою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) «MATRIX — BABIES». Застосовано методи системного підходу, статистичний, графічний зображення.

Результати дослідження та їх обговорення

Скорочення чисельності новонароджених у закладах МОЗ України у XXI ст. з 387890 у 2000 р. до 283587 у 2020 р. супроводжувалося негативною тенденцією об'єктивного за своєю природою, що може визначатися на рівні популяції, показника здоров'я новонароджених — їхнього фізичного розвитку. Оскільки маса тіла дитини при народженні характеризує умови внутрішньоутробного розвитку плода, експерти ВООЗ вважають кількість народжених дітей з низькою масою тіла (<2500 г) об'єктивним критерієм соціально-економічного благополуччя населення [11]. Для маловагових новонароджених характерні морфологічні, фізіологічні, метаболічні та особливості неврологічного, соматичного й імунного статусу, висока частота перинатальної патології центральної нервової системи, системи дихання, гіпербілірубінемій, геморагічної хвороби новонароджених, перинатальних інфекцій, інвалідизації та смертності [1,4–6]. Серед маловагових дітей найвищий ризик перинатальної захворюваності, смертності та віддалених несприятливих наслідків, у тому числі інвалідизації, мають новонароджені з «дуже малою» (<1500 г) масою тіла при народженні [1,9].

Новонароджені вагової групи 2500–2999 г мають порушення фізичного розвитку не тільки за антропометричними, але й за соматичними і функціональними показниками. До цієї групи входять переважно діти із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Найнижчий ризик розвитку перинатальної патології характерний для новонароджених із середньою масою тіла при народженні (3000–3499 г). Новонароджені з відносно великою (≥ 3500 г) і великою (≥ 4000 г) масою тіла при народженні, порівняно з дітьми, що мають середній фізичний розвиток, у 2–3 рази частіше страждають від внутрішньоматкової гіпоксії, асфіксії і пологового травматизму, у них тяжчий перебіг періоду ранньої адаптації.

Аналіз фізичного розвитку 8,8 млн новонароджених, що народилися в закладах охорони здоров'я МОЗ України за 2000–2020 рр., за даними маси тіла при народженні засвідчив найбільшу частоту новонароджених із масою тіла при народженні ≥ 3500 г – $M=39,62\%$ та з масою тіла 3000–3499 г – $M=39,33\%$ зі зниженням цього показника до $M=15,61\%$ серед новонароджених із масою тіла 2500–2999 г, $M=3,58\%$ із масою тіла 2000–2499 г, $M=1,11\%$ із масою тіла 500–1499 г.

У динаміці за останні десятиріччя суттєво збільшилася частота новонаро-

джених із надзвичайно малою масою тіла при народженні (500–999 г) – 0,59% у 2000 р. і 0,85% у 2020 р., ВШ з 95% ДІ 1,44 (1,36–1,53), відмічалася тенденція до збільшення частоти новонароджених із масою тіла при народженні 1500–1499 г – з 1,0% до 1,09%, ВШ з 95% ДІ 1,05 (1,0–1,1), та ≥ 3500 г – з 37,93% до 39,7% відповідно, ВШ з 95% ДІ 1,2 (1,1–1,3). При цьому характерна тенденція до зменшення частоти новонароджених із масою тіла: 2000–2499 г – з 3,76% до 3,72%, ВШ з 95% ДІ 0,91 (0,89–0,93); 2500–2999 г – із 16,28% до 15,9%, ВШ з 95% ДІ 0,96 (0,95–0,97); 3000–3499 г – з 40,4% до 38,88%, ВШ з 95% ДІ 0,94 (0,93–0,95) відповідно. У цілому динаміка фізичного розвитку новонароджених за масою тіла при народженні є негативною, оскільки збільшилася частка новонароджених із підвищеним ризиком перинатальної патології – з дуже малою (500–1499 г) та відносно великою (≥ 3500 г) масою тіла (табл. 1). Негативна динаміка стану фізичного розвитку новонароджених підтверджується також зменшенням коефіцієнта співвідношення кількості новонароджених із середньою (3000–3499 г) масою тіла при народженні до кількості маловагових дітей (чим вищий цей показник, тим краще) з 7,5 у 2000 р. до 6,8 у 2020 р.

Таблиця 1

Динаміка частоти народжених живими, Україна, 2000-2020 рр., % до загальної кількості новонароджених

Рік	На-родж	Маса тіла при народженні, г						
		500–1499	500–999	1500–1999	2000–2499	2500–2999	3000–3499	≥ 3500
2000	387890	0,59	0,30	1,04	3,76	16,28	40,40	37,93
2001	375722	0,60	0,31	1,08	3,67	16,00	40,41	38,23
2002	384990	0,60	0,33	1,08	3,55	16,04	40,28	38,44
2003	402952	0,60	0,28	1,09	3,66	15,94	40,12	38,59
2004	415113	0,57	0,28	1,03	3,52	15,50	39,75	39,63
2005	413850	0,62	0,28	1,03	3,45	15,37	39,79	39,74
2006	457358	0,62	0,29	1,02	3,46	15,02	39,44	40,45
2007	470167	0,65	0,19	1,07	3,41	15,14	38,94	40,79
2008	503256	0,71	0,25	1,07	3,37	14,68	38,60	41,56
2009	505009	0,69	0,22	1,08	3,40	14,51	38,69	40,22
2010	493345	0,73	0,23	1,11	3,46	15,25	38,79	40,66
2011	494329	0,75	0,25	1,13	3,48	15,20	38,73	40,70
2012	513999	0,72	0,25	1,13	3,45	15,21	38,82	40,65
2013	496979	0,77	0,26	1,13	3,53	15,37	38,87	40,32
2014	444873	0,76	0,25	1,12	3,53	15,35	38,85	40,38
2015	399313	0,80	0,26	1,18	3,69	15,93	39,24	39,15
2016	379098	0,79	0,25	1,18	3,78	16,16	39,40	38,69
2017	347835	0,80	0,27	1,19	3,75	16,00	39,18	39,08
2018	318733	0,81	0,26	1,21	3,81	16,70	39,46	38,56
2019	294148	0,82	0,28	1,20	3,76	16,47	39,19	38,54
2020	283587	0,85	0,29	1,09	3,72	15,74	38,88	39,70
ВШ з 95% ДІ		1,44 (1,36–1,53)	0,98 (0,89–1,07)	1,05 (1,0–1,1)	0,91 (0,89–0,93)	0,96 (0,95–0,97)	0,94 (0,93–0,95)	1,2 (1,1–1,3)

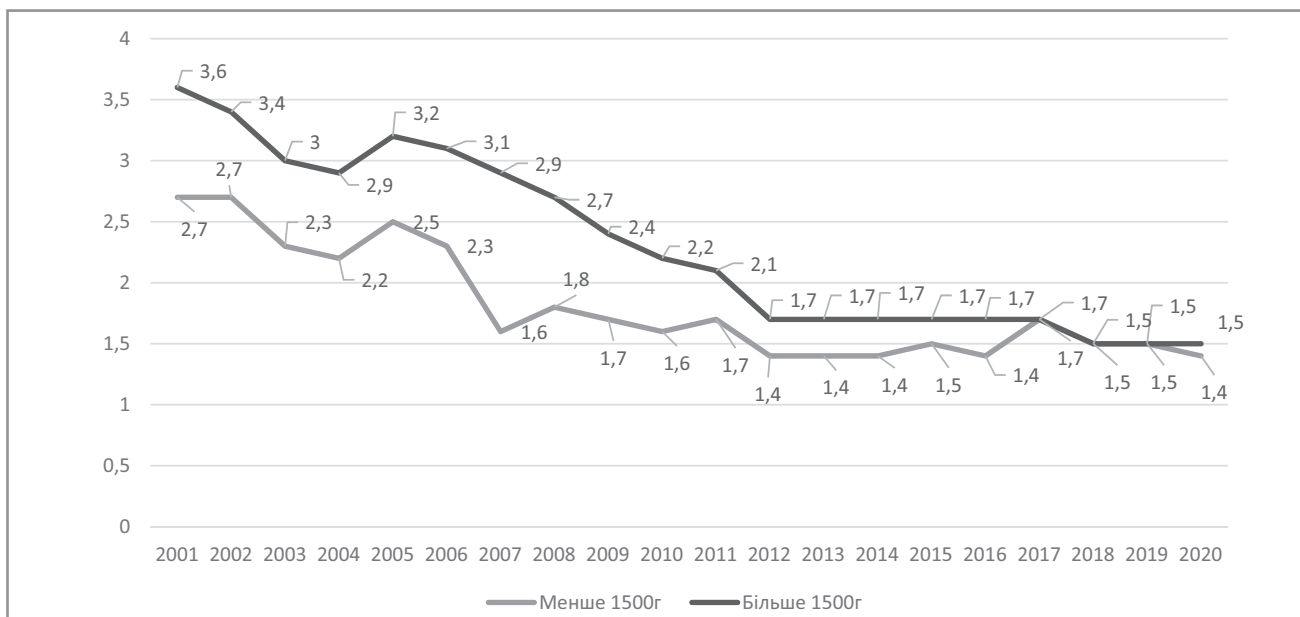


Рис. 1. Порівняльна характеристика частоти маловагових та недоношених дітей, Україна, 2000-2020 рр. (% до загальної кількості новонароджених)

При цьому слід зазначити, що зміна структури народжених дітей за масою тіла супроводжується стабільною дисоціацією кількості маловагових дітей і недоношених. Це означає, що частина доношених дітей мають при народженні масу тіла <2500 г, тобто народжуються із синдромом затримки внутрішньоутробного росту плода (ЗВУРП), що, своєю чергою, зумовлює високий рівень перинатальної патології. Перевищення числа маловагових дітей над числом недоношених відображає неблагополуччя репродуктивного здоров'я жінок і якості життя на рівні популяції.

За даними порівняльної характеристики частоти народжених живими з малою масою тіла при народженні та народжених недоношеними, нелінійна динаміка характерна для обох показників із їхніми мінімальними рівнями у 2004–2009 рр. – 5,12–5,17% маловагових і 4,22–4,3% недоношених новонароджених при 5,39% і 4,64% у 2000 р., 5,78% і 5,24% у 2019 р. та 5,66% і 5,18% у 2020 р. відповідно (рис. 1).

Загалом оцінка змін стану фізичного розвитку новонароджених за масою тіла при народженні не є однозначною, оскільки тенденція до збільшення частоти маловагових новонароджених відбулася переважно за рахунок зменшення частоти новонароджених із надзвичайно малою (500–999 г) масою тіла при народженні, що, імовірно, зумовлено поліпшенням достовірності реєстрації цих контингентів новонароджених.

Об'єктивним критерієм стану здоров'я новонароджених є виживання новонародже-

них у перші 168 годин життя. У цілому динаміка виживання новонароджених упродовж 2001–2020 рр. має незначну тенденцію до збільшення – 99,36% у 2001 р. і 99,71% у 2020 р. За даними надійних досліджень, виживання новонароджених залежить як від маси тіла при народженні, так і від рівня кваліфікації медичних працівників та оснащення медичним обладнанням закладів перинатальної допомоги. Тобто рівень виживання новонароджених має зростати зі збільшенням маси тіла при народженні та рівня закладу перинатальної допомоги. За даними перинатального аудиту за методикою «MATRIX – BABIES», виживання новонароджених в Україні у перші 168 годин після народження у XXI ст. становило 24,35–65,86% серед новонароджених із масою тіла при народженні 500–999 г, 85,39–91,37% – із масою тіла 1000–1499 г, 92,85–97,6% – із масою тіла 1500–1999 г, 99,2–99,94% – із масою тіла ≥ 3500 г. Упродовж 2000–2020 рр. цей показник мав позитивну тенденцію серед усіх вагових категорій і зріс у 2,7 раза серед новонароджених із масою тіла 500–999 г, на 7,6% – із масою тіла 1000–1499 г, на 5,15% – із масою тіла 1500–1999 г, на 1,57% – із масою тіла 2000–2499 г. Загалом виживання новонароджених із дуже малою (500–1499 г) масою тіла при народженні у перші 168 годин після народження у 2020 р. становило 70,2%, що наближається до аналогічних показників у США, Японії та більшості країн Західної Європи. Незначна позитивна тенденція до зростання цього показника (0,23–0,08%) характерна для новонароджених із масою тіла ≥ 2500 г (табл. 2). Найбільші успі-

Таблиця 2

Динаміка виживання новонароджених у перші 168 годин життя залежно від маси тіла при народженні, Україна, 2001–2020 рр., %

Рік	Усього	У тому числі у ваговій категорії при народженні						
		500–999	1000–1499	1500–1999	2000–2499	2500–2999	3000–3499	≥3500
2001	99,36	24,35	85,39	92,83	97,78	99,60	99,81	99,82
2002	99,38	27,55	87,58	93,44	97,99	99,58	99,81	99,84
2003	99,45	29,60	88,04	94,40	98,12	99,67	99,84	99,84
2004	99,47	28,83	89,91	94,56	98,32	99,61	99,83	99,85
2005	99,43	30,49	83,88	93,65	98,28	99,61	99,82	99,83
2006	99,46	36,43	84,07	94,26	98,27	99,67	99,80	99,84
2007	99,54	50,27	84,90	93,78	98,52	99,64	99,83	99,87
2008	99,55	55,03	85,21	94,87	98,49	99,69	99,86	99,85
2009	99,59	55,19	84,83	95,68	98,75	99,69	99,86	99,88
2010	99,61	56,27	87,39	96,12	98,87	99,73	99,87	99,87
2011	99,62	57,58	87,34	96,36	98,91	99,75	99,87	99,89
2012	99,65	57,82	87,74	96,52	98,90	99,77	99,90	99,91
2013	99,69	63,80	89,76	97,05	99,09	99,79	99,90	99,92
2014	99,69	65,06	89,44	97,33	99,00	99,81	99,90	99,91
2015	99,68	63,88	90,41	97,13	99,27	99,79	99,89	99,92
2016	99,69	64,88	91,20	97,56	99,18	99,79	99,91	99,91
2017	99,66	60,09	88,46	96,92	99,09	99,79	99,91	99,94
2018	99,70	62,97	89,84	97,33	99,31	99,83	99,91	99,93
2019	99,70	63,03	91,27	97,29	99,31	99,82	99,92	99,93
2020	99,71	65,86	91,87	97,61	99,32	99,83	99,89	99,94
2020 / 2001,%	100,35	270,47	107,58	105,15	101,57	100,23	100,08	100,12

хи в збільшенні виживання новонароджених із надзвичайно малою масою тіла при народженні вірогідно досягнуто за рахунок впровадження інтегрованої в перинатальну службу трирівневої неонатальної допомоги, сучасних доказових технологій виходжування новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні, забезпечення доступності цих категорій новонароджених до високотехнологічної перинатальної допомоги [10].

Вагомими загальноприйнятими критеріями стану здоров'я новонароджених є індекс здоров'я новонароджених, частота народжених хворими і новонароджених та захворюваність за класами хвороб і окремими захворюваннями. Слід зазначити, що, на відміну від параме-

трів фізичного розвитку новонароджених, показники індексу здоров'я, частоти народжених хворими і захворілих більш суб'єктивні за своєю природою і залежні від діагностичних критеріїв. За визначенням спеціалістів, на здоров'я новонароджених дітей найзначніше впливають стан здоров'я вагітних жінок та характер перебігу пологів. За даними дослідження, коефіцієнт кореляції між частотою нормальних пологів та індексом здоров'я новонароджених має прямий високої сили зв'язок і становить $r=0,998$. Динаміка індексу здоров'я новонароджених в Україні мала нелінійний характер і дорівнювала 72,0–75,7% у 2000–2004 рр. із послідовним підвищенням до 85% у 2012–2014 рр. і подальшою тенденцією до зниження до 81,7% у 2020 р.

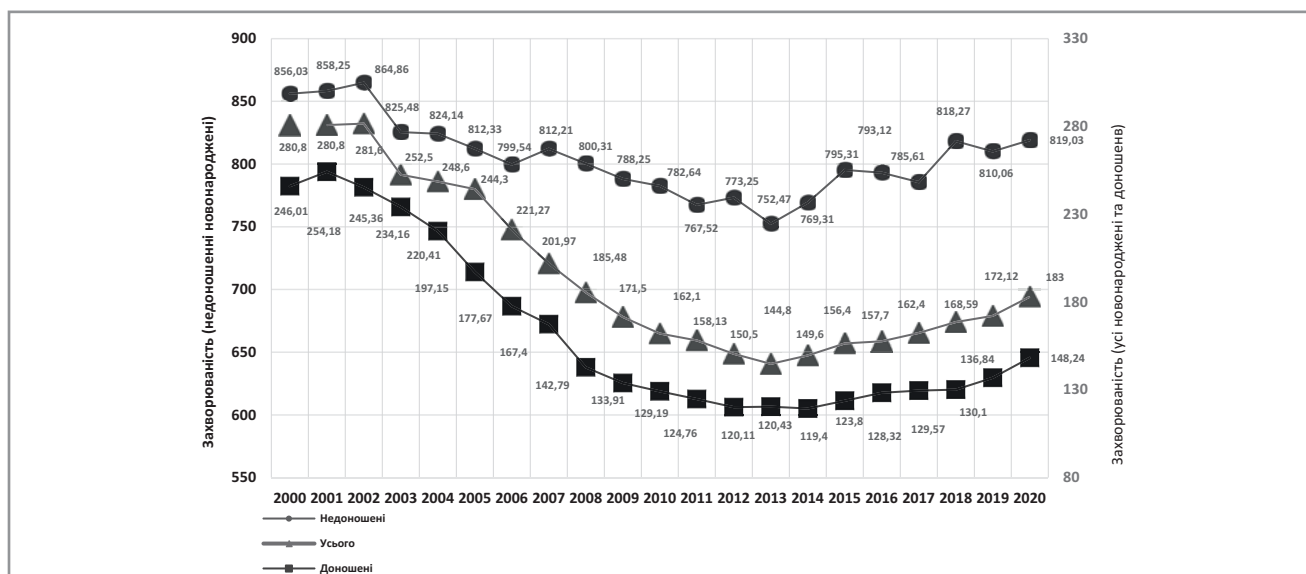


Рис. 2. Динаміка частоти хворих новонароджених, Україна, 2000–2020 рр., %

Таблиця 3

Динаміка захворюваності новонароджених на окремі хвороби, Україна, 2000–2020 рр., %

Найменування захворювань	2000	2006	2007	2010	2015	2019	2020	Темп приросту, убутку, 2000 / 2020, %
Природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії	30,73	21,84	22,33	22,33	24,02	26,26	26,83	-12,69
Сповільнений ріст та недо-статність живлення плода	73,67	54,02	50,41	28,55	20,79	20,68	18,32	-75,13
Родова травма	34,76	24,18	23,17	н/д	17,64	19,46	20,78	-40,22
у т.ч. внутрішньочерепна родова травма	0,86	0,08	0,11	0,06	0,03	0,01	0,05	-94,19
Внутрішньоматкова гіпоксія і асфіксія в родах	111,67	63,62	51,78	26,56	18,61	13,85	13,6	-87,82
Розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді	н/д	н/д	н/д	н/д	21,91	27,54	35,21	60,7*
у т.ч. синдром респіраторного розладу та інші респіраторні стани	16,45	14,38	15,89	10,92	12,09	14,97	19,31	17,39
Уроджені пневмонії	3,18	3,95	4,07	4,39	4,38	5,46	5,82	83,02
Інфекції, специфічні для перинатального періоду	8,63	4,76	4,06	5	6,64	10,5	12,2	41,37
Сепсис новонароджених	0,09	0,09	0,18	0,18	0,37	0,74	1,21	1244,44
Внутрішньошлуночкові і субарахноїдальні крововиливи	2,23	1,54	1,95	1,53	1,97	1,91	2,21	-0,90
Гемолітична хвороба, обумовлена ізоімунізацією	11,29	8,06	6,57	6,83	7,76	8,2	9,85	-12,75
Неонатальна жовтяниця, обумовлена надмірним гемолізом, іншими причинами	н/д	н/д	н/д	н/д	31,11	43,65	49,72	59,81*
Гематологічні порушення	3,64	1,57	1,48	1,17	1,19	1,64	2,26	-37,91
Інші порушення церебрально-го статусу новонародженого	н/д	н/д	н/д	18,58	23,05	28,23	33,86	82,2**

Примітки: * — 2020 / 2015, %; ** — 2020 / 2010.

Загалом частота новонароджених, які народилися хворими і захворіли, збільшилася в 1,3 раза в 2000–2006 рр. — з 272,1% до 201,9%. У подальшому (2007–2017 рр.) спостерігалося зниження показника — з 185,5% до 162,3% із подальшою тенденцією до збільшення — 186,8–183% у 2018–2020 рр. Показник частоти народжених хворими і захворілих доношених новонароджених збільшився з 246,01% у 2000 р. до 254,18% у 2001 р. з подальшим зменшенням до 119,4% у 2014 р. і тенденцією до збільшення до 123,5% у 2015 р. і 148,24% у 2020 р. Динаміка частоти народжених хворими і захворілих недоношених новонароджених також змінювалася по-різному і мала хвилеподібний характер — тенденція до збільшення з 856,03% у 2000 р. до 864,86% у 2002 р. з подальшим зменшенням до 799,54% у 2006 р., збільшенням до 812,21% у 2007 р., тенденцією до зменшення до 752,47% у 2013 р. з подальшою тенденцією до збільшення — 769,32% у 2014 р., 795,32% у 2015 р. і 819,03 у 2020 р. (рис. 2). У цілому у XI ст. тренд до зниження частоти хворих новонароджених відмічався як серед загальної популяції новонароджених, ВШ з 95%ДІ 0,6 (0,59–0,61), так і серед доношених, ВШ з 95%ДІ 0,53 (0,52–

0,54), та недоношених новонароджених, ВШ з 95%ДІ 0,76 (0,72–0,81). Наявна різниця темпів зниження частоти хворих доношених і недоношених зумовлена складністю медичного догляду за новонародженими з дуже малою масою тіла при народженні.

Динамічний аналіз захворюваності новонароджених за період 2000–2020 рр. засвідчив, що зниження частоти народжених хворими і захворілих новонароджених відбулося переважно за рахунок зменшення рівня патології перинатального походження — внутрішньоматкової гіпоксії й асфіксії в пологах (з 111,37% у 2000 р. до 13,6% у 2020 р., темп убутку — 87,82%), уповільнення росту і недостатності харчування (з 79,6% до 20,68%, темп убутку — 75,18%), родових травм (з 34,76% до 19,46%, темп убутку — 40,22%), у тому числі внутрішньочерепних родових травм (з 0,86% до 0,01%, темп убутку — 94,19%), гематологічних порушень (з 3,64% до 2,26%, темп убутку — 37,91%) (табл. 3). Інтенсивне зниження рівня цих станів перинатального періоду співпало з впровадженням у діяльність закладів акушерсько-гінекологічної і неонатологічної допомоги сучасних перинатальних технологій з доведеною ефек-

тивністю. Суттєве зменшення рівня внутрішньоутробної гіпоксії та асфіксії новонароджених відбулося на тлі позитивної тенденції до зменшення частоти анемії вагітних (39,1% — у 2000 р., 24,19% — у 2020 р.), що спричиняє розвиток комплексу гіпоксійних розладів в організмі матері й плода. За даними дослідження, коефіцієнт кореляції між частотою анемії вагітних і внутрішньоутробної гіпоксії та асфіксії новонароджених має прямий функціональний зв'язок і становить $r=+0,993$.

Повільніше знижувався рівень захворюваності на природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (3,73% — у 2000 р., 2,68% — у 2020 р., темп убутку — 12,69%). За сучасного рівня пренатальної діагностики та можливості запобігти народженню дітей з тяжкою спадковою і природженою патологією, яка не піддається корекції, у тому числі з хромосомними порушеннями, ця патологія є такою, яку за оптимальної організації пренатальної діагностики можна зменшити на 30%. Повільно зменшувався і рівень гемолітичної хвороби, зумовленої ізоімунізацією (з 11,29% до 9,85% відповідно, темп убутку — 12,75%).

Водночас за цей період значно зріс рівень тяжких, що суттєво впливають на якість подальшого життя і спричиняють інвалідизацію дітей, перинатальних станів — інфекцій, специфічних для перинатального періоду (з 8,63% у 2000 р., до 12,2% у 2020 р., темп приросту — 41,37%), сепсису новонароджених (з 0,09% до 1,21%, збільшення у 13,4 раза), уроджених пневмоній (з 3,18% до 5,82%, темп

приросту — 58,4%), а за період з 2010 р. — інших порушень церебрального статусу новонародженого (з 18,5% до 33,86%, темп приросту — 82,2%), з 2015 р. — неонатальної жовтяниці (з 31,11% до 49,7%, темп приросту — 59,8%).

Серед причин, що формують показник загальної захворюваності новонароджених в Україні упродовж останніх років, провідні місця посідають неонатальна жовтяниця (24,04–17,8%), інші порушення церебрального статусу новонароджених (16,0–12,1%), розлади дихальної системи, що виникають у перинатальному періоді (15,64–12,6%), природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (15,65–9,1%), сповільнений ріст, недостатність живлення плода (12,18–6,6%). Наявна структура захворюваності новонароджених викликає занепокоєння, оскільки неонатальна жовтяниця спричиняє розвиток розумової відсталості дітей і патології нервової системи. Інші порушення церебрального статусу новонародженого чинять безпосередній вплив на розвиток таких захворювань, як дитячий церебральний параліч, епілепсія, мінімальна мозкова дисфункція. Вроджена і спадкова патологія займає значну вагу серед причин інвалідизації дітей.

До ключових маркерів стану здоров'я новонароджених належить показник неонатальної смертності, який відіграє важливу роль у реалізації завдань ЦСР щодо мінімізації попереджуваних причин дитячої смертності. Недарма в Україні, у рамках завдання з мінімізації смертності, якій можна запобігти, пропонується відстежувати на постійній основі рівень нео-

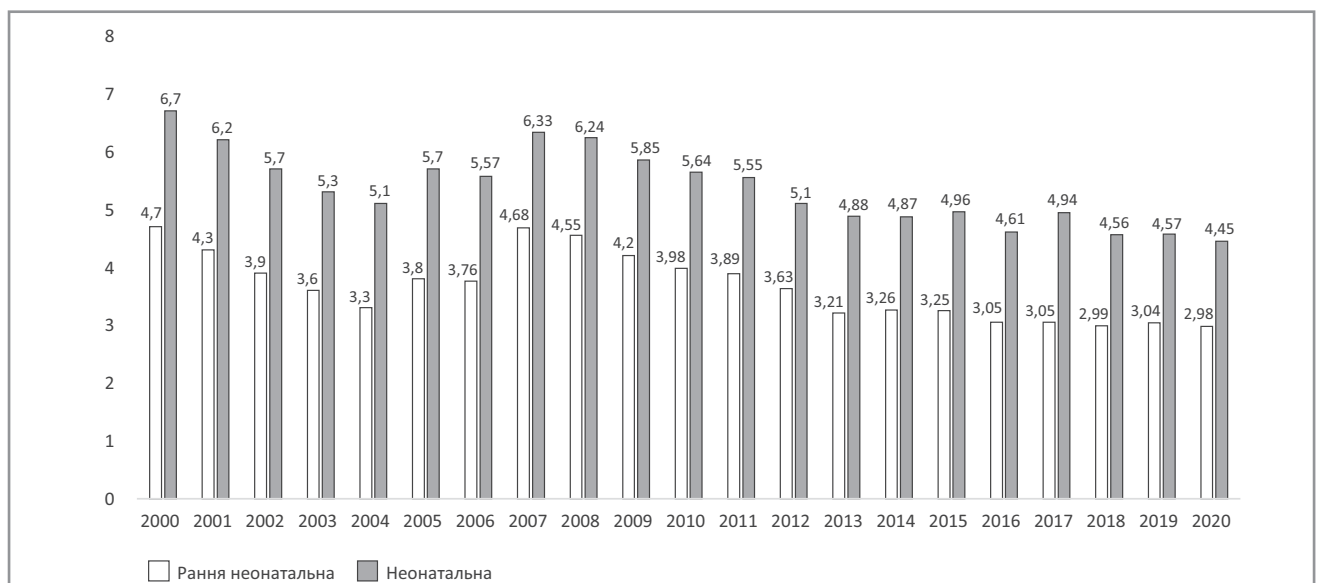


Рис. 3. Динаміка рівнів ранньої та неонатальної смертності, Україна, 2000-2020 рр., %

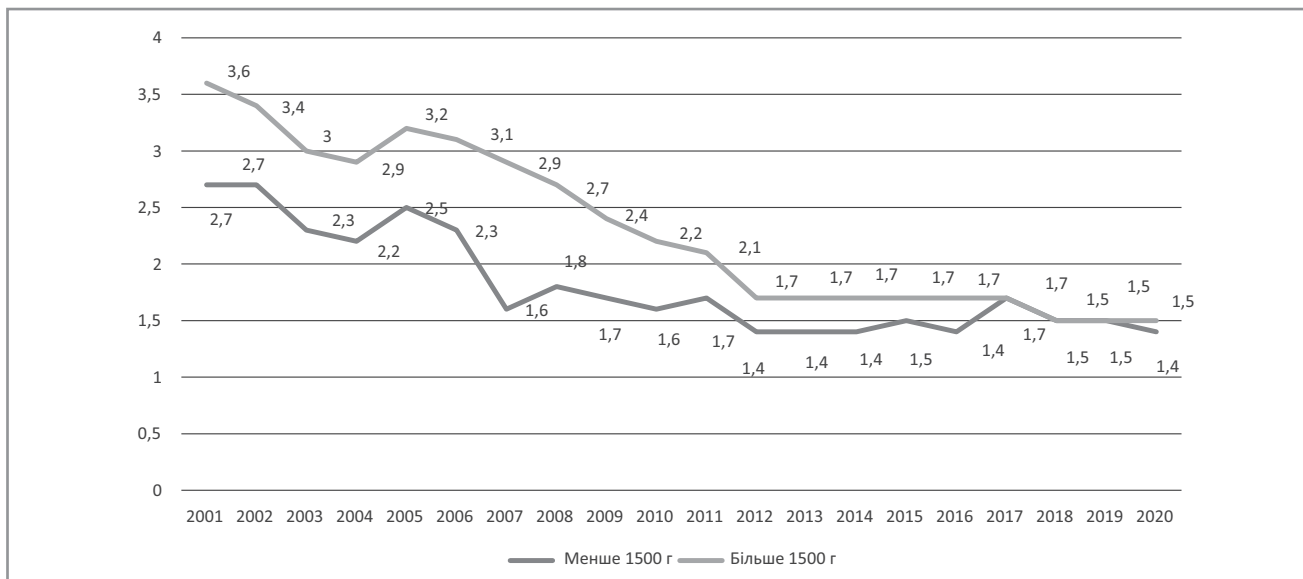


Рис. 4. Динаміка пропорційного показника ранньої неонатальної смертності серед немовлят із масою тіла при народженні до 1500 г та ≥ 1500 г, Україна

натальної смертності [1]. У цілому по Україні рівень неонатальної смертності зменшився з 6,7‰ у 2000 р. до 4,45‰ у 2020 р., ВШ з 95% ДІ 0,68 (0,64–0,73), за її нелінійної динаміки — зменшення з 6,7‰ у 2000 р. до 5,57‰ у 2006 р. з підвищенням до 6,63‰ у рік переходу України на критерії перинатального періоду (2007 р.) і подальше зменшення до 4,45‰ у 2020 р. (рис. 3).

У структурі неонатальної смертності в Україні у 2020 р. провідні місця посідають природжені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії (18,3%), геморагічні й гематологічні порушення у плода та новонародженого (13,3%), розлади, пов'язані з тривалістю вагітності та ростом плода (11,4%), внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія під час пологів (9,7%), сепсис новонароджених (9,5%) та дихальні розлади у новонароджених (дистрес) (8,6%).

Найвищий ризик смертності новонароджених припадає на перші 7 днів (168 годин) життя. У всіх розвинутих країнах світу три чверті неонатальних смертей відбувається в ранній неонатальний період. В Україні динаміка частоти померлих новонароджених у перші 7 днів життя мала негативну тенденцію (70,1% — у 2000 р., 66,7% — у 2005 р., 70,6% — у 2010 р., 66,9% — у 2020 р. за зменшення рівня ранньої неонатальної смертності (з 4,7‰ до 2,98‰, ВШ з 95% ДІ 0,65 (0,6–0,7)).

Рівень ранньої неонатальної, як і неонатальної смертності, значною мірою залежить від маси тіла при народженні. Основна доля ранніх неонатальних втрат (2020 р.) припадає на новонароджених із дуже малою масою тіла при народженні (500–1499 г) — 49,6%. За даними

ВООЗ, орієнтовний пропорційний показник ранньої неонатальної смертності серед немовлят із масою тіла при народженні ≥ 1500 г — не має перевищувати 1,0. В Україні, за даними перинатального аудиту за методикою «MATRIX — BABIES», за позитивної динаміки (3,6 — у 2001 р., 3,2 — у 2010 р., 1,5 — у 2020 р.) пропорційний показник ранньої неонатальної смертності серед немовлят із масою тіла при народженні ≥ 1500 г досі перевищує відповідний стандарт у 1,5 раза [15], (рис. 4).

Незважаючи на достатньо інтенсивне зниження неонатальних втрат упродовж останніх двох десятиріч, рівень неонатальної смертності залишається відчутно вищим, ніж в інших європейських країнах. У 2018 р. цей показник в Японії, Естонії, Фінляндії, Норвегії становив 1‰, Чехії, Португалії — 2‰, Швейцарії, Франції — 3‰ [12].

При цьому існують сумніви, що зареєстровані дані ранньої неонатальної смертності, як і в цілому неонатальної, реальні. Достовірність реєстрації всіх випадків народжень і ранніх неонатальних втрат дає змогу визначити технологія перинатального аудиту за «BABIES — MATRICA», що проводиться Центром медичної статистики МОЗ України. За даними перинатального аудиту, за умови, що частка новонароджених із дуже малою масою тіла буде реальною, показник ранньої неонатальної смертності збільшиться у 2001–2020 рр. у 2,1–2,3 раза (рис. 5). Ці дані підтверджуються і значним, у 2 рази, перевищенням мертвонароджуваності над ранньою неонатальною смертністю за орієнтовного за даними ВООЗ співвідношення 1:1 [15].

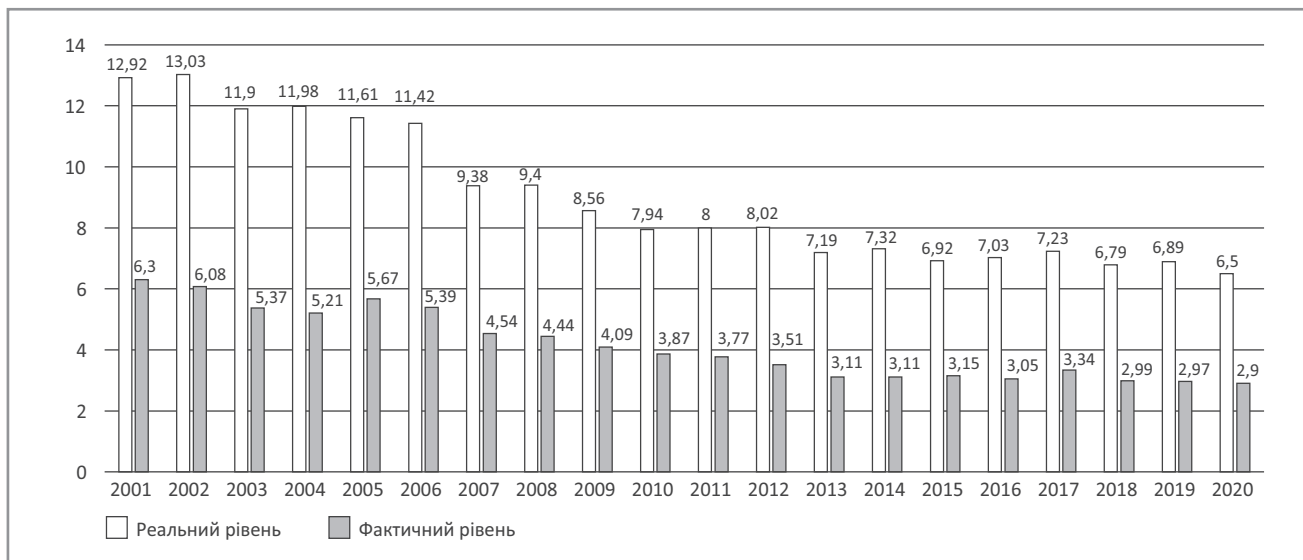


Рис. 5. Порівняльна характеристика реального і фактичного рівнів ранньої неонатальної смертності, Україна, 2001–2020 рр. ‰

Висновки

Аналіз динаміки стану здоров'я новонароджених у 2000–2020 рр. засвідчив, що скорочення кількості новонароджених, які народилися в закладах МОЗ України, супроводжувалося негативною тенденцією до збільшення узагального об'єктивного критерію їхнього здоров'я — частоти маловагових дітей (5,39% та 5,66%, ВШ з 95% ДІ 1,19 (1,16–1,21)) за стабільного перевищення кількості маловагових над недоношеними новонародженими.

Виявлено, що у ХІ ст. тренд до зниження за нелінійної динаміки частоти народжених хворими і захворілих новонароджених відмічався як серед загальної популяції новонароджених, ВШ з 95% ДІ 0,6 (0,59–0,61), так і серед доношених, ВШ з 95% ДІ 0,53 (0,52–0,54), та недоношених, ВШ з 95% ДІ 0,76 (0,72–0,81). Індекс здоров'я новонароджених у цілому збільшився з 72,0% до 81,7%, ВШ з 95% ДІ 1,66 (1,64–1,68).

Встановлено, що зниження частоти народжених хворими і захворілих новонароджених відбулося переважно за рахунок інтенсивного зниження рівня внутрішньоутробної гіпоксії і асфіксії (темپ убутку — 87,82%), випадків сповільненого росту та недостатності живлення плода (75,13%), пологових травм (40,22%), природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій (12,69%), що, імовірно, зумовлено переорієнтацією перинатальної допомоги на доказові медико-організаційні технології. При цьому відмічається суттєве зростання

упродовж двох десятиріч тяжких, що спричиняють інвалідизацію дітей, перинатальних станів: сепсису новонароджених (зростання — у 13,4 раза), уроджених пневмоній (темپ приросту — 83,2%), а за період з 2010 р. — інших порушень церебрального статусу новонародженого (темп приросту — 82,2%), з 2015 р. — неонатальної жовтяниці (59,8%).

Оцінка стану здоров'я новонароджених за показниками ключових маркерів — рівнів неонатальної і ранньої неонатальної смертності, засвідчила їхню позитивну динаміку — зниження неонатальної смертності з 6,7‰ до 4,45‰, ВШ з 95% ДІ 0,68 (0,64–0,73), переважно за рахунок зменшення ранньої неонатальної смертності з 4,7‰ до 2,98‰, ВШ з 95% ДІ 0,65 (0,6–0,7). Однак за позитивної динаміки неонатальних втрат рівень неонатальної смертності залишається відчутно вищим, ніж в інших розвинених країнах. Крім того, існують сумніви щодо достовірності реєстрації даних ранньої смертності, оскільки за даними перинатального аудиту відповідно до методики «MATRIX — BABIES» виявлено заниження її реального рівня в цілому в 2,1–2,3 раза, а пропорційний показник ранньої неонатальної смертності серед немовлят із масою тіла при народженні ≥ 1500 г (3,62‰ — у 2001 р., 1,5‰ — у 2020 рр.) досі перевищує відповідний стандарт ВООЗ у 1,5 раза. Формування занижених даних про ранню неонатальну смертність може стати причиною деформації пріоритетів у сфері охорони здоров'я.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Altyinbaeva GB, Bozhbanbaeva NS, Adilbekova IM, Zheksen-gul SS. (2017). Sovremennyye predstavleniya o rozhdanii detey s malym vesom, otsenka ih razvitiya. Vestnik Kaznmu. 1: 643–649. [Алтынбаева ГБ, Божбанбаева НС, Адильбекова ИМ, Жексенгул СС. (2017). Современные представления о рождении детей с малым весом, оценка их развития. Вестник Казнму. 1. 643–649].
- Antipkin YuG, Marushko RV, Dudina EA. (2021). Evolution of infant mortality in Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 1 (113): 6–14. [Антипкін ЮГ, Марушко РВ, Дудіна ОО. (2021). Еволюція малюкової смертності в Україні. Сучасна Педіатрія Україна. 1 (113): 6–14]. doi: 10.15574/SP.2021.113.6.
- Dudnyk SV. (2021). Obruntuвання innovatsiinoi systemy medyko-sotsialnoi dopomohy ditiam do 5 rokiv v Ukraini. Sotsialna medytsyna. Avtor. dys na zdobuttia nauk. stup. dokt. med nauk. Kharkiv: 40. [Дудник СВ. (2021). Обґрунтування інноваційної системи медико-соціальної допомоги дітям до 5 років в Україні. Соціальна медицина. Автор. дис на здобуття наук. ступ. докт. мед наук. Харків: 40].
- Gnedko TV. (2021). Zdroveobrazuyuschie tehnologii vykhajivaniya nedonoshennykh detey. 14.01.08. Pediatriya. Avtor diss na soiskanie dokt med nauk. Minsk: 51. [Гнедько ТВ. (2021). Здоровьеобразующие технологии выхаживания недоношенных детей. 14.01.08. Педиатрия. Автор дисс на соискание докт мед наук. Минск: 51].
- Himenko TN, Mihaylenko VE, Adahovskaya AA. (2014). Dinamika pokazateley fizicheskogo razvitiya u prezhddevremenno rozhdennykh detey na pervom godu zhizni. Perinatologiya i Pediatriya. 4 (60): 45–48. [Хименко ТН, Михайленко ВЕ, Адаховская АА. (2014). Динамика показателей физического развития у преждевременно рожденных детей на первом году жизни. Перинатология и Педиатрия. 4 (60): 45–48]. doi: 10.15574/PP.2014.60.45.
- Kryvkina NN. (2015). Psihomotornoe razvitie i pokazateli zdorovya detey, rodivshisya s ochen nizkoy i ekstremalno nizkoy massoy tela, na pervom godu zhizni. 14.01.08. Pediatriya. Avtor diss kand med nauk. Samara: 24. [Крывкина НН. (2015). Психомоторное развитие и показатели здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни 14.01.08. Педиатрия. Автор дисс канд мед наук. Самара: 24].
- Leschenko YaA, Leschenko YaA, Bueva AV, Lahman TV. (2015). Osobennosti zabollevaemosti beremennykh, rozhenits i novorozhdennykh v lirkutskoy oblasti. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy. 12 (2): 274–278. [Лещенко ЯА, Лещенко ЯА, Боева АВ, Лахман ТВ. (2015). Особенности заболеваемости беременных, рожениц и новорожденных в Иркутской области. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 12 (2): 274–278]. URL: <http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=7902>.
- OON. (2017). Tsili stalogo rozvytku dlia ditei Ukrainy. Natsionalna dopovid. [ООН. (2017). Цілі сталого розвитку для дітей України. Національна доповідь]. URL: <https://ukraine.un.org/uk/49413-2017-nacionalna-dopovid-cili-stalogo-rozvytku-ukraina>.
- Shunko YeYe, Bielova OO, Laksha OT, Orlova TO, Starenka SYa. (2016). Analiz perynatalnoi patolohii ditei, yakі narodylsya z duzhe maloiu masoiu tila, i stanu zdorovia yikhnikh materiv. Zdrove zhenshchyny. 1(107): 176–179. [Шунько ЄЄ, Белова ОО, Лакша ОТ, Орлова ТО, Старенька СЯ. (2016). Аналіз перинатальної патології дітей, які народились з дуже малою масою тіла, і стану здоров'я їхніх матерів Здровье женщины. 1(107): 176–179]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_1_38.
- Slabkyi HO, Haborets YuYu, Dudina OO. (2017). Dostupnist nedonoshenym novonarozhdennykh vysokospetsializovanoi perynatalnoi dopomohy. Intermedical Journal. Slovachyna. 2 (10): 74–78. [Слабкий ГО, Габорець ЮЮ, Дудіна ОО. (2017). Доступність недоношеним новонародженим високоспеціалізованої перинатальної допомоги. Intermedical Journal. Словачина. 2 (10): 74–78].
- Suhanova LP. (2006). Optimizatsiya perinatalnoy pomoshchi kak vazhneyshiy faktor sohraneniya zdorovya naseleniya Rossii. Dis d-ra med nauk: 14.01.33. Moskva: 309. [Суханова ЛП. (2006). Оптимизация перинатальной помощи как важнейший фактор сохранения здоровья населения России. Дис д-ра мед наук: 14.01.33. Москва: 309]. URL: <http://www.dslib.net/soc-medicina/optimizaciya-perinatalnoj-pomowi-kak-vazhnejshij-faktor-sohraneniya-zdorovya.html>.
- VOZ. (2020). Mirovaya statistika zdavoohraneniya. Monitoring pokazateley zdorovya v otnoshenii TsUR, tseley v oblasti ustoychivogo razvitiya. [ВОЗ. (2020). Мировая статистика здравоохранения. Мониторинг показателей здоровья в отношении ЦУР, целей в области устойчивого развития]. URL: https://recipe.by/wp-content/uploads/2021/10/Trebvaniya-dlya-avtorov_Rus-1.pdf.
- WHO. (2020). Povyshenie pokazateley vyzhivaemosti i blagopoluchnogo razvitiya novorozhdennykh. [ВОЗ. (2020). Повышение показателей выживаемости и благополучного развития новорожденных]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.
- WHO. (2021). The Global Strategy For Women's, Children's And Adolescents' Health (2016–2030). Every Woman Every Child. URL: <https://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/globalstrategyreport2016-2030-lowres.pdf>.
- Zabolotko VM, Rudenko NH, Rudenko OV. (2021). Monitorynh yakosti nadannia medychnykh posluh pid chas reformuvannia akushersko-pediatrychnoi dopomohy naseleenni Ukrainy u zakladakh okhorony zdorovia, shcho перебувають у сфері управління МОЗ України: аналіт.-стат. дов. протягом 12 міс. 2016–2020 р. Київ: ДЗ Тсентр мед стат МОЗ України: 42. [Заболотко ВМ, Руденко НГ, Руденко ОВ. (2021). Мониторинг качества оказания медицинских услуг под час реформування акушерсько-педіатричної допомоги населенню України у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України: аналіт.-стат. дов. протягом 12 міс. 2016–2020 р. Київ: ДЗ Центр мед стат МОЗ України: 42].
- Znamenska TK, Vorobiova OV, Dudina OO, Rudenko NH. (2019). Kharakterystyka diialnosti zakladiv perynatalnoi dopomohy v Ukraini: neonatolohichna sluzhba. Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna. 9 (4): 38–46. [Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дудіна ОО, Руденко НГ. (2019). Характеристика діяльності закладів перинатальної допомоги в Україні: неонатологічна служба. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 9 (4): 38–46]. doi: 10.24061/2413-4260.IX.4.34.2019.

Відомості про авторів:

Знаменська Тетяна Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. відділення неонатології, заст. директора з перинатальної медицини ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <http://orcid.org/0000-0003-3817-1684>.

Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +(380) 484-18-71. <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Дудіна Олена Олександрівна — к.мед.н., ст.н.с., пров.н.с. науково-організаційного відділення ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. +(380) 483-92-59. <http://orcid.org/0000-0001-9828-976X>.

Воробйова Ольга Володимирівна — д.мед.н., доц., пров.н.с. відділення неонатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 09.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.

УДК 616.33-002.2-053.2-085.331-07:579.258

О.Є. Абатуров, Н.М. Токарева, А.Е. Ликова, О.Л. Кривуша

Динаміка експресії генів факторів транскрипції Т-клітин та інтерлейкінів на тлі пробіотичної терапії хронічних гастродуоденітів у дітей

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 15-20. doi 10.15574/SP.2022.122.15

For citation: Abaturov OE, Tokarieva NM, Lykova AE, Krivusha OL. (2022). Dynamics of gene expression of T-cells and interleukin transcription factors on the background of probiotic therapy of chronic gastroduodenitis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 15-20. doi 10.15574/SP.2022.122.15.

Хронічний гастродуоденіт (ХГД) у дітей являє собою одне з найпоширеніших захворювань травного тракту, а його терапія потребує удосконалення.

Мета — вивчити ефективність застосування *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG) у комплексній терапії дітей з ХГД та впливу лікування на експресію генів про- та протизапальних цитокінів, факторів транскрипції Т-лімфоцитів у слизовій оболонці букального епітелію.

Матеріали та методи. Обстежено 39 дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт, віком 10–14 років, з яких сформовано 2 групи порівняння. До основної групи (n=21) увійшли пацієнти, для лікування яких, поруч із традиційною терапією, застосовано пробіотичний препарат, що містив 5×10^9 ліофілізованих життєздатних бактерій LGG. Контрольну групу (n=18) склали хворі, які отримували лише традиційну терапію. Тривалість застосування пробіотичного препарату LGG становила 14 діб. Для встановлення ефективності застосування LGG у терапії визначено рівень експресії мРНК-факторів транскрипції (Tbet, RORyt, FOXP3) Т-клітин та інтерлейкінів (IL-1 β , IL-17 α , IL-10) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією.

Результати. Загострення ХГД характеризувалося підвищенням у букальній слизовій оболонці рівня експресії мРНК-фактора транскрипції RORyt Th₁₇-клітин та мРНК IL-1 β , IL-17 α . Після стандартної терапії в дітей з ХГД виявлено достовірне підвищення активності експресії мРНК-фактора транскрипції Tbet Th₁-клітин та зниження активності експресії мРНК-фактора транскрипції RORyt Th₁₇-клітин. У дітей після лікування комбінованою терапією із застосуванням пробіотичного препарату, що містить LGG, спостерігалось зниження активності експресії мРНК-фактора транскрипції RORyt Th₁₇-клітин, і, на відміну від дітей, що отримали стандартну терапію, ще відзначався низький рівень мРНК-фактора транскрипції Tbet Th₁-клітин і мРНК IL-17 α ; у поєднанні з підвищеним рівнем мРНК-фактора транскрипції FOXP3 Treg-клітин.

Висновки. Призначення комбінованої терапії із застосуванням пробіотичного препарату, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG у дітей з ХГД, сприяє найшвидшому регресу клінічних проявів: болювого, диспептичного синдромів. Призначення LGG приводить до швидшого зниження рівня експресії генів IL-17 α за рахунок збільшення активності експресії мРНК-фактора транскрипції FOXP3 Treg-клітин.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хронічний гастродуоденіт, діти, фактори транскрипції, інтерлейкіни, пробіотична терапія, *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Dynamics of gene expression of T-cells and interleukin transcription factors on the background of probiotic therapy of chronic gastroduodenitis in children

O.E. Abaturov, N.M. Tokarieva, A.E. Lykova, O.L. Krivusha

Dnipro State Medical University, Ukraine

Chronic gastroduodenitis (HGD) in children is one of the most common diseases of the digestive tract in children, the treatment of which needs to be improved.

Purpose — to study the effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG) in the treatment of children with chronic gastroduodenitis and the effect of treatment on the expression of pro- and anti-inflammatory cytokines and T-lymphocyte transcription factors in the buccal mucosa.

Materials and methods. We examined 39 children with chronic gastroduodenitis aged 10–14 years, of which 2 comparison groups were formed. The main group (n=21) included patients for whose treatment, in addition to traditional therapy, a probiotic drug was containing 5×10^9 lyophilized viable bacteria LGG. The control group (n=18) was represented by patients receiving only traditional therapy. The duration of treatment with probiotic LGG was 14 days. To prove the effectiveness of LGG in therapy, the level of mRNA expression of transcription factors (Tbet, RORyt, FOXP3) of T cells and interleukins (IL-1 β , IL-17 α , IL-10) was determined by polymerase chain reaction with reverse transcription.

Results. The period of CGD exacerbation was characterized by an increase in the expression level of mRNA of the RORyt transcription factor of Th₁₇-cells and mRNA of IL-1 β , IL-17 α in the buccal mucosa. After standard therapy in children with CHD, there was a significant increase in the activity of mRNA expression of the transcription factor Tbet of Th₁-cells and a decrease in the activity of mRNA expression of the RORyt of transcription factor Th₁₇-cells. After treatment with combination therapy using a probiotic preparation containing LGG, there was also a decrease in the activity of mRNA expression of the RORyt transcription factor of Th₁₇-cells, but in contrast to children who received standard therapy, there was a low level of mRNA of the transcription factor Tbet of Th₁-cells and mRNA IL-17 α ; in combination with an increased level of mRNA of the FOXP3 transcription factor of Treg-cells.

Conclusions. The appointment of a combination therapy using a probiotic preparation containing *Lactobacillus rhamnosus* GG in children with chronic gastroduodenitis contributes to the rapid regression of the clinical manifestations of pain, dyspeptic syndromes. The administration of LGG leads to a more rapid decrease in the level of expression of the IL-17 genes due to an increase in the activity of mRNA expression of the FOXP3 of Treg-cells.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: chronic gastroduodenitis, children, transcription factors, interleukins, probiotic therapy, *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Вступ

Профілактика та лікування хронічних захворювань органів травлення в дітей є одним із найважливіших завдань педіатрії. У нозологічній структурі хронічних захворювань у дітей стійко посідає друге місце патологія органів травлення, серед якої значна частка припадає на хронічні гастродуоденіти (ХГД). В основі ХГД лежить розвиток запального процесу слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки [5,6,9,16,17]. Вважають, що медикаментозне управління активністю запалення є одним із найважливіших компонентів лікування ХГД. Установлено, що застосування пробіотичних препаратів, що містять *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), може сприяти зниженню активності запального процесу слизових оболонок та одужанню при хронічних захворюваннях травного тракту [15]. Проте нині в науковій літературі недостатньо даних, які відображають вплив терапії пробіотиками на активність експресії генів, що в запальній відповіді, при ХГД у дітей.

Мета дослідження – вивчити ефективність застосування LGG у комплексній терапії дітей з ХГД та вплив лікування на експресію генів про- і протизапальних цитокінів, факторів транскрипції Т-лімфоцитів у слизовій оболонці букального епітелію.

Матеріали та методи дослідження

Це дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (№ держреєстрації 0120U101324) кафе-

дри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету. Дослідження проведено згідно з сучасними науковими стандартами, передбачено заходи щодо забезпечення здоров'я пацієнту, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Загальної декларації про біоетику та права людини ЮНЕСКО, відповідних законодавчих актів України (Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Для визначення ефективності та безпеки застосування LGG з 39 дітей, хворих на ХГД, віком 10–14 років сформовано дві групи порівняння. До основної групи (n=21) увійшли пацієнти, для лікування яких, поруч із традиційною терапією, застосовано пробіотичний препарат, що містив 5×10^9 ліофілізованих життєздатних бактерій LGG (ATCC 53103). Контрольну групу (n=18) становили хворі, які отримували лише традиційну терапію. Тривалість лікування пробіотиком LGG дорівнювала 14 днів. Критеріями клінічної ефективності лікування вважали: відсутність клінічних проявів ХГД (абдомінального больового, диспептичного, астеновегетативного синдромів), та відсутність прозапальної активності за результатами молекулярно-генетичних методів досліджень.

Основним методом дослідження було клінічне обстеження пацієнтів під час лікування на базі дитячого гастроентерологічного відділення КНП «Дніпровська міська клінічна

Таблиця 1

Специфічні праймери, використані в полімеразній ланцюговій реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу

Ген	Нуклеотидна послідовність праймера	T _{пл} , °C	Довжина продукту ПЛР, п. н.	Екзонний стик
<i>actin, beta (Actb)</i>	F=CCTTTGCCGATCCGCGG R=GATATCATCATCCATGGTGAGCTGG	61,30 61,15	59	78/79
<i>Tbet (T-box21)</i>	F=CCGTGACTGCCTACCAGAAT R=TTTCAGCTGAGTAATCTCGGCA	59,46 59,18	40	1138/1139
<i>RORγt (RORC)</i>	F=AAGAAGACCCACACCTCACAA R=AGACGACTTGTCACACAGA	59,16 60,47	63	178/179
<i>FOXP3</i>	F=TCTGCACCTTCCCAAATCCC R=AAAGGGTGTGCTCCTCTCTG	59,96 59,89	48	730/731
<i>IL-1β</i>	F=CCACCTCCAGGGACAGGATA R=AGAACACCACTTGTGTGCTCCA	60,03 60,06	41	553/554
<i>IL-17α</i>	F=TACAACCGATCCACCTCACCC R=CCTCATGCGGTGGAGATTC	59,1 58,7	43	275/276
<i>IL10</i>	F=TACGGCGCTGTCATCGATTT R=AGGCATCTTCACTGCTCC	60,18 60,03	69	437/438

лікарня № 9» Дніпровської міської ради» з аналізом та інтерпретацією отриманих клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних даних. Перелік додаткових параклінічних методів обстеження складено згідно з наказом МОЗ України № 59 від 29.01.2013 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом». Фіброезофагогастродуоденоскопічне дослідження проведено із застосуванням «Pentax FG-15W», Японія.

Молекулярно-генетичні методи дослідження включали визначення експресії генів факторів транскрипції (Tbet, RORyt, FOXP3) та інтерлейкінів (IL-1 β , IL-17 α , IL-10) у зіскрібку букальної слизової оболонки методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу. Як референс-ген застосовано ген β -actin (Actb) (табл. 1).

Молекулярно-генетичні методи дослідження, до та після призначеної терапії, проведено в сертифікованій лабораторії «PCR lab Interdepartmental Training and Research Laboratory (ITRL)» of Ternopil National Medical University. Head of Laboratory Alexandr Kamyshny, PhD, MD, Professor Department of Microbiology, Virology and Immunology Ternopil National Medical University.

Статистичну обробку результатів здійснено за допомогою програмного продукту «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Аналіз отриманих даних з оцінкою статистичної вірогідності відмінностей проведено за допомогою параметричних методів статистики. Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці усіх нульових гіпотез прийнято рівним 0,05 (5%).

Результати дослідження та їх обговорення

Хронічний гастродуоденіт у періоді загострення у всіх хворих характеризувався больовим, диспептичним та астеновегетативним синдромом. Виразність клінічних проявів зіставна в обох порівнюваних групах. Найчастіше провідним клінічним синдромом у дітей, хворих на ХГД, обох груп був абдомінальний больовий синдром. Порівняння динамічних змін інтенсивності основних клінічних проявів показало, що на тлі лікування комбінованою терапією із застосуванням LGG відзначався швидший регрес абдомінального больового та диспептичного синдромів. Так, тривалість больового синдрому на тлі лікування комбінованою терапією із застосуванням LGG у середньому була $8 \pm 1,2$ доби, а в дітей, які отримували стандартну терапію, вона становила $13 \pm 1,6$ доби ($t=2,50$; $p=0,017$). Інтенсивність диспептичного синдрому вже на 7-му добу лікування комбінованою терапією із застосуванням LGG була в 1,5 раза нижчою, ніж при стандартному лікуванні.

За отриманими результатами, перебіг ХГД у дітей супроводжувався фазовими змінами рівня експресії генів факторів транскрипції T-лімфоцитів та інтерлейкінів (табл. 2).

Загострення захворювання характеризувалося значним підвищенням рівня експресії фактора транскрипції RORyt та інтерлейкінових генів IL1 β , IL17 α у букальній слизовій оболонці. Після стандартної терапії дітей з ХГД відзначалося достовірне підвищення активності експресії гена факторів транскрипції Tbet до $4,82 \pm 1,37$ ($t=2,11$; $p=0,042$) та зниження активності експресії RORyt до $0,83 \pm 0,29$ ($t=4,01$; $p=0,0003$). У дітей, які отримували лікування

Таблиця 2

Рівень експресії генів факторів транскрипції та інтерлейкінів у букальній слизовій оболонці дітей з хронічним гастродуоденітом

Фактори транскрипції та інтерлейкіни	Рівень експресії (ум. од.)		
	до лікування	після лікування стандартною терапією	після лікування стандартною терапією +LGG
Tbet	$1,86 \pm 0,34$	$4,82 \pm 1,36^*$	$1,08 \pm 0,27^{**}$
RORyt	$11,33 \pm 2,60$	$0,83 \pm 0,29^*$	$0,79 \pm 0,13^*$
FOXP3	$0,43 \pm 0,05$	$13,25 \pm 7,44$	$27,69 \pm 11,35^*$
IL-1 β	$7,62 \pm 4,09$	$0,28 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,03$
IL-17 α	$4,61 \pm 1,32$	$8,19 \pm 4,19$	$0,68 \pm 0,14^{**}$
IL-10	$1,23 \pm 0,09$	$1,01 \pm 0,39$	$0,72 \pm 0,07$

Примітки: * — достовірно відмінні статистичні дані до та після лікування; ** — достовірно відмінні статистичні дані після лікування між різними групами хворих.

комбінованою терапією із застосуванням LGG, також як і в дітей, які отримували стандартну терапію, знизилася активність експресії ROR γ t до $0,79 \pm 0,13$ ($t=4,05$; $p=0,0003$). На відміну від стандартної терапії, комбінована терапія із застосуванням LGG на 14-ту добу лікування супроводжувалася нижчим рівнем мРНК Tbet ($1,08 \pm 0,27$; $t=2,70$; $p=0,011$), достовірним зниженням мРНК IL-17 α ($t=2,96$; $p=0,005$); підвищенням рівня мРНК FOXP3 до $27,69 \pm 11,35$ ($t=2,40$; $p=0,02$). Слід зазначити, що на тлі стандартної терапії експресія мРНК IL-17 α відрізнялася тенденцією підвищення активності.

У численних як експериментальних, так і клінічних дослідженнях відмічався протизапальний вплив пробіотичних бактерій [2,13,18,19], у тому числі LGG, при хронічних запальних захворюваннях гастродуоденальної зони [1,13,21]. Однак зміни активності експресії

про- і протизапальних генів, що беруть участь у розвитку та вирішенні запального процесу при ХГД у дітей, практично не висвітлені.

Нами встановлено, що в період загострення ХГД характеризується підвищенням активності диференціювання «наївних» CD4 $^{+}$ T-клітин слизової оболонки у ROR γ t $^{+}$ Th $_{17}$ -клітини із закономірним підвищенням експресії мРНК IL-17 α та IL-1b. Цікаво, що при ХГД підвищення активності диференціювання ROR γ t $^{+}$ Th $_{17}$ -клітин випереджає диференціювання Tbet $^{+}$ Th $_{1}$ -клітин. Враховуючи, що IL-17 α відіграє визначальну роль у розвитку аутоімунної патології [12], можна припустити, що схильність до розвитку аутоімунного гастриту в дітей обумовлена ранньою активацією ROR γ t $^{+}$ Th $_{17}$ -клітин. Іншими авторами показано підвищення рівня активності Th $_{1}$ -клітин у слизовій оболонці шлунка при хронічних захворюваннях гастродуоденальної зони, зокрема, при хронічному гастриті, асоційованому з *Helicobacter pylori* [11]. Показано, що в слизовій оболонці тіла та антрального відділу шлунка в людей з хронічним *Helicobacter pylori*-асоційованим гастритом підвищується рівень експресії генів: IL-17 α , який продукується переважно Th $_{17}$ -клітинами, та IFN- γ , продукція якого притаманна Th $_{1}$ -клітинам [3]. Також показано, що тяжкість хронічного гастриту корелює з рівнем продукції плейотропного IL-17 α [7]. Підвищення активності диференціювання «наївних» CD4 $^{+}$ T-клітин слизової оболонки у Tbet $^{+}$ Th $_{1}$ -клітини в період клінічної реконвалесценції в дітей, які отримували стандартну терапію, свідчить про неповне вирішення запального процесу, оскільки запалення слизової оболонки шлунка переважно залежить від реакції Th $_{1}$ -клітин.

Відомо, що LGG сприяє диференціюванню «наївних» CD4 $^{+}$ T-клітин у Th $_{1}$ - і Th $_{17}$ -клітини, а також секреції ними IFN- γ , IL-17 α , відповідно. Активація Th $_{1}$ - і Th $_{17}$ -клітин обумовлює ефективність елімінації причиннозначущого патогена [20]. Водночас показано, що екстракт LGG підтримує баланс Th $_{17}$ /Treg-клітин за рахунок зниження представництва IL-17 $^{+}$ Th $_{17}$ -клітин та збільшення частки регуляторних CD25 $^{+}$ FOXP3 $^{+}$ Treg-клітин [13]. На нашу думку, комбінована терапія із застосуванням LGG сприяє швидшому та ефективнішому процесу елімінації патогена, а також підвищенню диференціювання «наївних» CD4 $^{+}$ T-клітин слизової оболонки в регуляторні FOXP3 $^{+}$ Treg-клітини або трансформації ROR γ t $^{+}$ Th $_{17}$ -клітин у FOXP3 $^{+}$ Treg-клітини вже до 14-ї доби терапії.

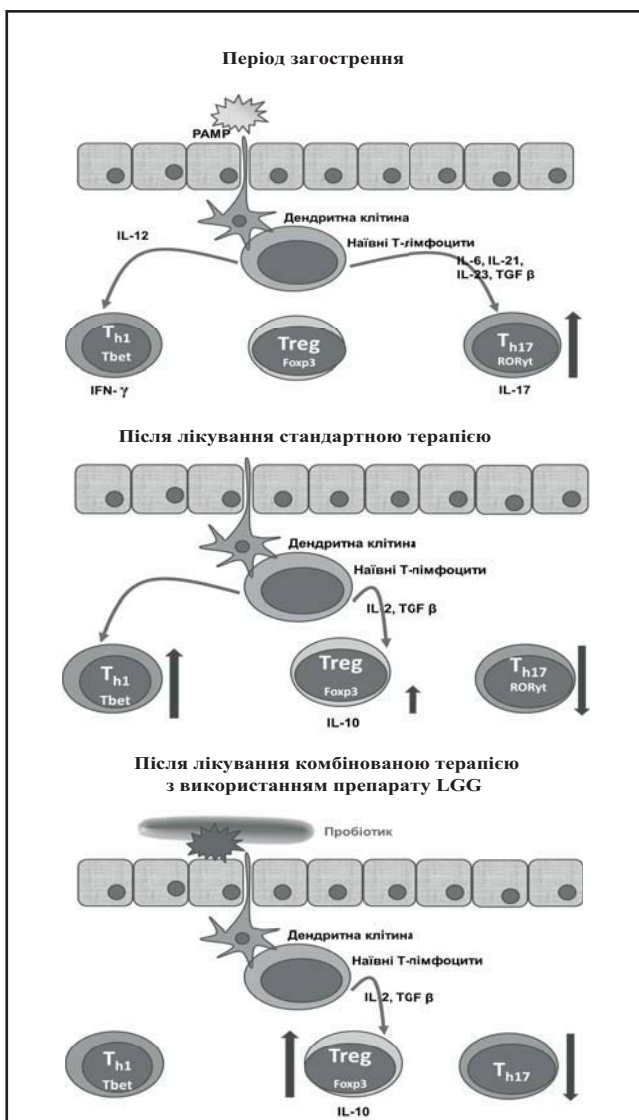


Рис. Вплив стандартної та комбінованої терапії на диференціювання «наївних» CD4 $^{+}$ T-клітин слизової оболонки при хронічному гастродуоденіті в дітей

Регуляторні Treg-клітини, як відомо, забезпечують регрес запалення [4,8]. Імовірно, достатнє представництво FOXP3⁺Treg-клітин, підтримане пробіотичними бактеріями, обумовлює і раннє зниження активності процесу диференціювання «наївних» T-клітин у Tbet⁺Th₁-клітини та інгібування продукції IL-17α.

Можливі результати впливу стандартної та комбінованої терапії із застосуванням LGG на диференціювання «наївних» CD4⁺T-клітин слизової оболонки при ХГД схематично наведено на рисунку.

Отже, стандартна терапія ХГД у дітей не дає змоги досягти пригнічення запальної реакції, тоді як комбінована терапія із застосуванням

LGG сприяє швидшому клінічному одужанню та повному вирішенню запального процесу.

Висновки

Призначення комбінованої терапії із застосуванням пробіотичного препарату, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG, у дітей з ХГД сприяє найшвидшому регресу клінічних проявів: больового і диспептичного синдромів.

Призначення LGG приводить до швидшого зниження рівня експресії генів IL-17α за рахунок збільшення активності експресії мРНК-фактора транскрипції FOXP3 Treg-клітин.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abaturov AYe, Kaidashev IP, Nikulina AO, Tokarieva NM, Kryvusha OL, Lykova AE. (2020). Anti-inflammatory effects of probiotic therapy of chronic gastroduodenitis in children. *Child's Health*. 5 (15): 17–23. [Абатуров ОЕ, Кайдашев ІП, Нікуліна АО, Токарева НМ, Кривуша ОЛ, Ликова АЕ. (2020). Протизапальні ефекти пробіотичної терапії хронічних гастроудоденітів у дітей. *Здоров'я дитини*. 5 (15): 17–23]. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211437.
- Abaturov AYe, Gerasymenko ON, Zavgorodnyaya NYu. (2014). Hronicheskie CagA(+) Helicobacter Pylori-associovannye gastrity u detej. *Chronic CagA(+) Helicobacter Pylori-associated gastritis in children*. Kharkov: CAM. 412. [Абатуров АЕ, Герасименко ОН, Завгородняя НЮ. (2014). Хронические CagA(+) Helicobacter Pylori-ассоциированные гастриты у детей — X. CAM: 412].
- Adamsson J, Ottsjö LS, Lundin SB, Svennerholm AM, Raghavan S. (2017, Nov). Gastric expression of IL-17α and IFNγ in Helicobacter pylori infected individuals is related to symptoms. *Cytokine*. 99: 30–34. doi: 10.1016/j.cyto.2017.06.013. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28683359.
- Alvarez F, Al-Aubodah TA, Yang YH, Piccirillo CA. (2020, Aug). Mechanisms of TREG cell adaptation to inflammation. *J Leukoc Biol*. 108 (2): 559–571. doi: 10.1002/JLB.1MR0120-196R. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32202345.
- Anfylova MH, Vostrykov PP. (2020). The prevalence of concomitant pathology in children with chronic gastroduodenitis and Helicobacter pylori infection. In *WEEK OF SCIENCE — 2020. Materials of the International Youth Forum*: 275–276. [Анфилова МГ, Востриков ПП. (2020). Распространенность сопутствующей патологии у детей с хроническими гастроудоденитами и хеликобактерной инфекцией. В сборнике: НЕДЕЛЯ НАУКИ — 2020. материалы Международного молодёжного форума: 275–276].
- Antypkin YuH, Volosovets OP, Maidannyk VH, Berezenko VS, Moiseienko RO, Vyhovska OV, Kryvopustov SP, Zabolotko VM, Ariaiev ML, Abaturov OYe. (2018). The state of health of children — the future of countries (part 1). *Child's Health*. 13 (1): 1–11. [Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ, Кривопустов СП, Заболотко ВМ, Аряєв МЛ, Абатуров ОЕ. (2018). Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країн (частина 1). *Здоров'я дитини*. 13 (1): 1–11].
- Arachchi PS, Fernando N, Weerasekera MM, Senevirathna B, Weerasekera DD, Gunasekara CP. (2017). Proinflammatory Cytokine IL-17 Shows a Significant Association with Helicobacter pylori Infection and Disease Severity. *Gastroenterol Res Pract*: 6265150. doi: 10.1155/2017/6265150. Epub 2017 Dec 17. PMID: 29391865; PMCID: PMC5748147.
- Attias M, Al-Aubodah T, Piccirillo CA. (2019, Jul). Mechanisms of human FoxP3+ Treg cell development and function in health and disease. *Clin Exp Immunol*. 197 (1): 36–51. doi: 10.1111/cei.13290. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30864147. PMCID: PMC6591147.
- Beketova HV. (2012). Chronic gastroduodenitis in children and adolescents: epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis (part I). *Journal «Dytiachyi likar»*. 6 (19): 20–24. [Бекетова ГВ. (2012). Хронічний гастроудоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (частина I). *Дитячий лікар*. 6 (19): 20–24].
- Capurso L. (2019, Mar). Thirty Years of Lactobacillus rhamnosus GG: A Review. *J Clin Gastroenterol*. 53 (1): S1-S41. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170. PMID: 30741841.
- Caruso R, Fina D, Paoluzi OA, Del Vecchio Blanco G, Stolfi C, Rizzo A, Caprioli F, Sarra M, Andrei F, Fantini MC, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G. (2008 Feb). IL-23-mediated regulation of IL-17 production in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Eur J Immunol*. 38 (2): 470–478. doi: 10.1002/eji.200737635. PMID: 18200634.
- Dewayani A, Fauzia KA, Alfaray RI, Waskito LA, Doohan D, Rezkiha YAA, Abdurachman A, Kobayashi T, I'tishom R, Yamaoka Y, Miftahussurur M. (2021, Apr 28). The Roles of IL-17, IL-21, and IL-23 in the Helicobacter pylori Infection and Gastrointestinal Inflammation: A Review. *Toxins (Basel)*. 13 (5): 315. doi: 10.3390/toxins13050315. PMID: 33924897. PMCID: PMC8147029.
- Ji J, Yang H. (2020, Feb 8). Using Probiotics as Supplementation for Helicobacter pylori Antibiotic Therapy. *Int J Mol Sci*. 21 (3): 1136. doi: 10.3390/ijms21031136. PMID: 32046317. PMCID: PMC7037652.
- Jia L, Wu R, Han N, Fu J, Luo Z, Guo L, Su Y, Du J, Liu Y. (2020, Nov 24). Porphyromonas gingivalis and Lactobacillus rhamnosus GG regulate the Th17/Treg balance in colitis via TLR4 and TLR2. *Clin Transl Immunology*. 9 (11): e1213. doi: 10.1002/cti2.1213. PMID: 33282294. PMCID: PMC7685903.

15. Keikha M, Karbalaee M. (2021, Oct 20). Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterol.* 21 (1): 388. doi: 10.1186/s12876-021-01977-1. PMID: 34670526. PMCID: PMC8527827.
 16. Marushko YuV, Asonov AO. (2014). Features of chronic gastroduodenitis, morphological changes and gastroprotection in children with zinc deficiency. *Child's Health.* 4 (55): 7–12. [Марушко ЮВ, Асонов АО. (2014). Особливості перебігу хронічного гастроудоденіту, морфологічних змін та стану гастропротекції у дітей на фоні дефіциту цинку. *Здоров'я дитини.* 4 (55): 7–12].
 17. Mišak Z, Hojsak I, Homan M. (2019, Sep). Review: *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter.* 24 (1): e12639. doi: 10.1111/hel.12639. PMID: 31486243.
 18. Molina B, Mastroianni J, Suarez E, Soni B, Forsberg E, Finley K. (2021, Apr 14). Treatment with Bacterial Biologics Promotes Healthy Aging and Traumatic Brain Injury Responses in Adult *Drosophila*, Modeling the Gut-Brain Axis and Inflammation Responses. *Cells.* 10 (4): 900. doi: 10.3390/cells10040900. PMID: 33919883. PMCID: PMC8070821.
 19. Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone RK. (2019, Sep 1). High Effective of 14-Day High-Dose PPI-Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for *Helicobacter Pylori* Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 20(9):2859–2864. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2859. PMID: 31554388. PMCID: PMC6976817.
 20. Shi CW, Cheng MY, Yang X, Lu Y, Yin HD, Zeng Y, Wang RY, Jiang YL, Yang WT, Wang JZ, Zhao DD, Huang HB, Ye LP, Cao X, Yang GL, Wang CF. (2020, Dec 17). Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG Promotes Mouse Gut Microbiota Diversity and T Cell Differentiation. *Front Microbiol.* 11: 607735. doi: 10.3389/fmicb.2020.607735. PMID: 33391230. PMCID: PMC7773731.
 21. Westerik N, Reid G, Sybesma W, Kort R. (2018, Aug 14). The Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* for Alleviation of *Helicobacter pylori*-Associated Gastric Pathology in East Africa. *Front Microbiol.* 9: 1873. doi: 10.3389/fmicb.2018.01873. PMID: 30154777. PMCID: C6102400.
-

Відомості про авторів:

Абатуров Олександр Євгенович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9. <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=650723302>. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.

Токарева Наталія Михайлівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9.

Ликова Анна Едуардівна — аспірант каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9.

Кривуша Олена Леонідівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, б. 9.

Стаття надійшла до редакції 21.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.

UDC 617.55-007.274-053.2-084:615.454.1

A.A. Kvashnina¹, M.G. Melnychenko¹, V.F. Rybalchenko²

Clinical effectiveness of sodium hyaluronate gel usage for prevention of postoperative adhesion in children

¹Odesa National Medical University, Ukraine²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 21-26. doi 10.15574/SP.2022.122.21

For citation: Kvashnina AA, Melnychenko MG, Rybalchenko VF. (2022). Clinical effectiveness of sodium hyaluronate gel usage for prevention of postoperative adhesion in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 21-26. doi 10.15574/SP.2022.122.21.

It was considered expedient to study the effectiveness of intraoperative prevention of adhesion formation in children based on the results of our own experimental and clinical studies on the effectiveness of using an anti-adhesive gel based on cross-linked sodium hyaluronate.

Purpose — to evaluate clinical efficacy and safety of cross-linked sodium hyaluronate gel (SHG) usage as a barrier agent for primary prevention of postoperative peritoneal adhesions formation in children.

Materials and methods. This is a prospective, randomized, controlled, patient blinded observational study, which includes 62 children. All patients underwent laparotomy for appendicular peritonitis and were randomly divided into two equal groups. Patients from group A (n=31) received conventional surgical treatment, SHG was additionally applied in group B (n=31) before abdominal closure. Immediate and long-term effects of SHG usage were investigated to evaluate the influence on adhesions reformation. The average period of postoperative observation was 14.0±2.4 months.

Results. SHG application was associated with no increase in complications rate: duration of postoperative ileus, need in nasogastric decompression, intensive care unit state, hospital state, the incidence of surgical site infection, and need for relaparotomy did not differ significantly between compared groups. The prevalence of peritoneal adhesions at the end of in-hospital treatment differs significantly between groups according to the ultrasound data ($\chi^2=10.930$; $p=0.005$). The incidence of small bowel obstruction (SBO) developed during the follow-up period in group A (16.1%) was significantly higher than in group B (3.23%) where the anti-adhesive gel was applied ($\chi^2=4.026$; $p=0.045$).

Conclusions. Intraoperative use of SHG based on sodium hyaluronate allows reduction of postoperative adhesions formation in children without worsening the postoperative 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 institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: sodium hyaluronate, adhesions, small bowel obstruction.

Клінічна ефективність застосування гелю на основі гіалуронату натрію для профілактики післяопераційного спайкоутворення в дітей

A.A. Квашніна¹, М.Г. Мельниченко¹, В.Ф. Рибальченко²¹Одеський національний медичний університет, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Вивчення ефективності інтраопераційної профілактики спайкового процесу в дітей визнано доцільним на підставі результатів власних експериментальних і клінічних досліджень ефективності застосування протиспайкового гелю на основі полімеризованого гіалуронату натрію.

Мета — оцінити клінічну ефективність і безпечність застосування гелю на основі гіалуронату натрію як бар'єрного засобу для первинної профілактики післяопераційних спайок очеревини в дітей.

Матеріали та методи. Проведено проспективне, рандомізоване, контрольоване, сліпе обсерваційне дослідження за участю 62 дітей. Усім пацієнтам виконано лапаротомію з приводу апендикулярного перитоніту. Пацієнти групи А (n=31) отримували звичайне хірургічне лікування, у групі В (n=31) перед закриттям живота додатково застосовували антиадгезивний гель (ААГ). Досліджено безпосередні та віддалені результати застосування ААГ, щоб оцінити вплив на реформування спайок. Середній термін післяопераційного спостереження становив 14,0±2,4 місяця.

Результати. Застосування ААГ не пов'язане з підвищенням частоти ускладнень: тривалість післяопераційної спайкової кишкової непрохідності, потреба в назогастральній декомпресії, тривалість надходження до стаціонару, частота інфікування місця хірургічного втручання та потреба в релaparотомії суттєво не різнилися між групами порівняння. Поширеність спайок очеревини наприкінці стаціонарного лікування за даними ультразвукового дослідження суттєво різнилася між групами ($\chi^2=10,930$; $p=0,005$). Захворюваність на спайкову кишкову непрохідність, що розвинулася протягом періоду спостереження, у групі А (16,1%) була значно вищою, ніж у групі В (3,23%), в якій застосовували ААГ ($\chi^2=4,026$; $p=0,045$).

Висновки. Інтраопераційне застосування ААГ на основі гіалуронату натрію дає змогу зменшити утворення післяопераційних перитонеальних спайок у дітей без погіршення післяопераційного перебігу.

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: гіалуронат натрію, спайки, тонкокишкова непрохідність.

Introduction

Postoperative peritoneal adhesions (PPA) remain a common and unpleasant sequelae of majority of interventions in abdominal and pelvic surgery despite minimally invasive techniques implementation. Main clinically significant manifestation is adhesive small bowel obstruction (ASBO), but PPAs also lead to the infertility, chronic abdominal and pelvic pain and generally to the patient's life quality impairment. Surgical treatment of ASBO takes about 20% of all emergency laparotomies, with a mortality close to 3% [1,2,7].

In pediatric practice, on an average about 5% of patients require inpatient treatment for postoperative ASBO. After interventions in the small intestine, this complication develops most often – in every 10 children. Higher rate of ASBO after interventions in the neonatal period should be noted (8–12%) with up to 15% after malrotation correction [3,10], which also affirms the relevance of this problem in pediatric surgery.

Taking into account the effectiveness of barrier anti-adhesion agents, according to research and clinical recommendations [5,8,9,11], and based on the results of our own experimental and clinical studies about the effectiveness of anti-adhesive gel based on cross-linked sodium hyaluronate (SHG) [6], it was considered expedient to investigate the effect of the developed method of intraoperative prevention of postoperative adhesions formation in children. Also, there is a lack of information about the safety of barrier agent's usage in case of inflammation and intraabdominal infection.

The study protocol was approved by the Ethics committee of Odesa national medical university. Informative consent for participation was obtained from legal representatives of children included in the trial in all cases.

Purpose of the study – to evaluate clinical efficacy and safety of cross-linked SHG usage as a barrier agent for primary prevention of

postoperative peritoneal adhesions formation in children.

Materials and methods

This is a prospective, randomized, controlled, patient blinded observational study. Study groups included 62 children aged 3–16 years, who were treated at the Odesa Regional Children's Clinical Hospital (Ukraine) for appendicular peritonitis (AP) during the years 2015–2019. The main study group (A) and the control comparison group (B) were equal in number (n=31), randomized by gender, age, type of peritonitis, features of clinical course, and surgical approach (Table 1). Statistical significance in the difference between the mean values was determined using Student's t-test and Pearson's test χ^2 . The difference was considered statically significant at p-value ≤ 0.05 .

The criteria for exclusion from the study groups were the following: severe peritonitis with programmed relaparotomy; the presence of intestinal anastomoses (taking into consideration the ambiguous data on the effect of barrier anti-adhesive agents on the intestinal sutures healing); the age of the child under one year (due to significant anatomical and physiological features and differences in treatment standards, which makes the comparison incorrect).

Children of both groups received treatment according to national and international recommendations and clinical protocols [3,10], depending on their general condition and intraoperative picture. In all cases, laparotomy was performed, more often a midline laparotomy (48; 77.4%). Surgical treatment included appendectomy, drainage of any intraperitoneal purulent collections, peritoneal lavage, and drainage. Normal saline was used for lavage up to «clean water».

During the operation, after the source control and lavage of the peritoneal cavity, in the group A, SHG with the active agent concentration of 10 mg/ml was applied on areas of visceral and

Characteristics of the clinical groups (p>0.05)

Table 1

Sign		Group A, n=31	Group B, n=31
Gender	Boys	14 (45.2%)	16 (51.6%)
	Girls	17 (54.8%)	15 (48.4%)
Age, years old		11.0±4.1	10.8±8.2
Duration of disease, hours		36.6±27.4	37.2±27.3
Type of peritonitis	Local	11 (35.5%)	11 (35.5%)
	Appendicular abscess	8 (25.8%)	7 (22.6%)
	Diffuse	12 (38.7%)	13 (41.9%)
Location of appendix	Medial	20 (64.5%)	22 (71.0%)
	Pelvic	4 (12.9%)	7 (22.6%)
	Retrocecal	7 (22.6%)	5 (16.1%)
Period of follow-up study, months		14±2.4	14±4.4

parietal peritoneum damage before abdominal closure [6]. Gels with a lower concentration have a lower viscosity and do not stay in place for sufficient time to prevent adhesions. In the group B, only lavage was performed intraoperatively, SHG was not used. Abdominal drainage was used according to the indications, in most cases, one PVC-tubular drainage was inserted into the Douglas pouch (52; 80.7%).

During the postoperative period, treatment of all children was treated according to the generally accepted principles. Efficacy and safety of the intraoperative prevention method were assessed by dynamics of the postoperative course during in-patient treatment based on a daily physical assessment, monitoring of residual volume with Nasogastric Tube (NGT), the term of peristalsis (auscultation and sonographic assessment) and spontaneous bowel movement restoration, the term of enteral nutrition beginning, transfer of the child from the intensive care unit (ICU), dynamics of laboratory tests, the occurrence of complications, term of hospital stay.

The risk of postoperative complications, including intra-abdominal complications, surgical site infection, and disorders of another organ's systems was also determined. Immediate preventive efficacy of the proposed technique in children with AP was evaluated after completion of inpatient treatment as «good», «acceptable» and «adverse» results using clinical and sonographic criteria.

The main criterion of long-term efficacy was the incidence of adhesive small bowel obstruction (SBO) during a follow-up period in children of studied groups.

Results

The evaluation of the immediate results of the SHG use was carried out during the period of the child's stay in the hospital. The data presented in Table 2 demonstrate that the use of SHG has no negative impact on the postoperative period. In contrast, the considered signs differed little between the comparison groups, and the restoration of peristalsis and spontaneous bowel movement was slightly earlier in children of group A.

Comparative analysis of hemograms in both groups did not differ significantly, except for C-reactive protein. Moreover, a statistically significant protective effect of SHG on the duration of systemic inflammation response (SIRS) in children with AP has been shown: in children of group A it was 2.9 ± 1.5 days as compared with 3.8 ± 1.7 in children of group B.

When analyzing the frequency and structure of postoperative complications (Table 3), it was determined that the intraoperative use of SHG does not increase the risk of complications.

In particular, the total number of postoperative complications was the same in both groups and amounted to 9 cases (29.0%). Intra-abdominal complications were observed in 3 (9.7%) patients

Table 2

Dynamics of clinical and laboratory signs at the early postoperative period

Sign	Group A	Group B	Tcr/ χ^2	p	
Duration of stay in the ICU-department, day	5.8±1.9	5.1±1.4	1.5	>0.05	
NGT removal, day	2.5±1.1	2.1±1.3	1.1	>0.05	
Peristalsis renovation, day	2.4±0.9	2.6±1.3	0.5	>0.05	
The onset if enteral feeding, day	4.1±1.4	4.0±1.4	0.1	>0.05	
Spontaneous bowel movement, day	2.9±1.0	3.3±1.1	1.6	>0.05	
Terms of SIRS removal, day	2.9±1.5	3.8±1.7	2.2	<0.05	
C-reactive protein (2 nd day), mg/l	131.2±55.0	122.5±49.3	0.1	>0.05	
WBC-count in peripheral blood, G/l	1 st day	12.3±5.9	11.2±4.5	0.9	>0.05
	3 rd day	11.4±4.6	11.2±4.5	0	>0.05
	5 th day	12.0±4.9	11.8±5.3	0.2	>0.05
Relaparotomy, abs.	4/31	3/31	0.2	>0.05	
Term of hospitalization, day	16.4±4.9	15.7±2.7	0.8	>0.05	

Table 3

The structure of postoperative complications

Complications	Group A, n=31		Group B, n=31		χ^2	p
	abs.	%	abs.	%		
Postoperative surgical site infection	2	6.5	2	6.5	–	–
Other organs complications	3	9.7	2	6.5	0.22	>0.05
Intra-abdominal inflammation	3	9.7	5	16.1	0.13	>0.05
Early adhesive small bowel obstruction	1	3.2	3	9.7	1.069	0.302
Relaparotomy	4	12.9	3	9.7	0.16	>0.05
Total	9	29.0	9	29.0	–	–



Fig. 1. Sonographic changes of fascia and peritoneum complex and adhesions attachment (the transverse section in middle epigastric region): A — abdominal wall structures; B — fascia and peritoneum complex; C — viscera; arrow d — the transverse abdominal fascia; e — the parietal peritoneum; f — FPC hypotrophy in place of adhesion attachment

of group A, of which relaparotomy was performed in all cases (interloop abscesses were detected in 2 (6.5%) cases, purulent omentitis — in 1 (3.2%) case). In group B, intra-abdominal inflammato-

ry complications developed in 5 (16.1%) patients, which was 1.5 times higher than group A (postoperative abdominal infiltrates took place in 2 (6.5%) cases, intra-abdominal abscesses — in 3 (9.7%) cases.

Moreover, SHG-based intraoperative prevention of primary adhesions in children with AP 3 times reduced the number of early adhesive SBO between patients of the study groups: among patients of group A in 3.2% of cases, in patients of group B — in 9.7%. Most of the relaparotomies was performed during the second postoperative week, SHG residues in the abdominal cavity during the intervention was not detected.

To assess the anti-adhesive effect of SHG, all children before discharge from the hospital underwent a transabdominal ultrasound which is a reliable noninvasive method of visceroparietal adhesions detection [4]. 9 anatomical areas of the abdominal wall were scanned for visceral sliding and assessing anatomy of the fascia and peritoneum complex (FPC). Visceral sliding is determined by dynamic ultrasound, using a linear transducer by recording the movement of intestinal loops relative to the abdominal wall during the patient's respiratory movements, or by using a transducer, in cases where the patient does not follow instructions. This is an easy and reliable method of revealing fixed intestinal loops, which is not

Ultrasound monitoring of treatment results in patients

Table 4

Sign	Group A		Group B		χ^2	p
	Abs.	%	Abs.	%		
Visceral sliding restriction in the scar area	8	25.8	17	54.8	5.429	0.020
Viscero-parietal adhesions in 1 anatomic area	9	29.0	7	22.6	0.076	0.783
Viscero-parietal adhesions in ≥ 2 anatomic areas	2	6.5	13	41.9	10.641	0.002
Viscero-visceral adhesions	1	3.2	3	9.7	1.069	0.302
Pelvic adhesions (girls)	4/17	23.5	7/15	46.7	1.891	0.170
Absence of peritoneal adhesions	20	64.5	11	38.7	4.133	0.043

Clinical criteria for evaluating the immediate results of treatment of children

Table 5

Criterion	Results in points		
	good (0)	acceptable (1)	adverse (2)
Duration of hospitalization	up to 15 days	15–20 days	over 20 days
Complication of postoperation period	no	no relaparotomy	relaparotomy
Abdominal pain	no	mild intensity	expressed
Abdominal distention	no	mild intensity	expressed
Dyspeptic signs	no	occasional disorders	regular disorders
Defecation	regular	occasional disorders	regular disorders
Pain at extension	no	no	present
US-signs of peritoneal adhesions	no	moderate	expressed

able to change their position in more than 1 cm. Disturbances of FPC are more sensitive criteria for visceroparietal adhesions detection. It is based on the visualization of transverse fascia and parietal peritoneum as separate hyperechogenic lines. In areas of adhesion attachment, these structures are not visualized [4]. Typical sonographic findings are compared in Figure 1, though they depend on the individual and anatomical zone.

Additionally, visceral sliding in the area of the postoperative scar and visualization of viscerovisceral adhesions were evaluated. Ultrasound of the pelvic organs in girls was performed with a determination of the condition and position of the reproductive organs and signs of pelvic adhesions. Generally, the ultrasound picture of the intra-abdominal adhesion process was regarded as absent, moderate (the presence of ultrasound signs of adhesions in one anatomical area), or expressed (in two areas or more).

The results of the control ultrasound among the examined patients are shown in Table 4.

According to the data, the presence, severity, and prevalence of intra-abdominal adhesions in children of group A were significantly lower as compared with patients in group B. In particular, the number of patients without ultrasound signs of peritoneal adhesions was significantly higher in group A – 20 (64.5%), the number of such patients in group B was only 11 (38.7%). Among patients in group A, visceroparietal adhesions were detected mostly in 1 anatomic region. The presence of adhesions in more than 1 anatomic area was found only in 6.5% of patients in group A, while in group B this kind of finding was in 41.9% patients. The general assessment of ultrasound signs of adhesion formation is illustrated in Figure 2.

As clinical criteria for assessing the effectiveness of immediate results of prevention of primary adhesions in children with AP, we used the subjective and objective signs presented in Table 5.

The result of treatment according to these criteria was considered as «good» with a total value of 0–1 point, «acceptable» – 2–4 points, «adverse» – 5–8 points. The comparative analysis of the results is illustrated in Figure 3.

The diagram illustrates that the «good» immediate result was obtained twice as often in patients of group A – in 74.2%, while in patients of group B the «good» result was only in 38.7% of cases. In children of group A, an «adverse» immediate result was noted only in 6.5%, while in children of group B an «adverse» immediate result was observed in al-

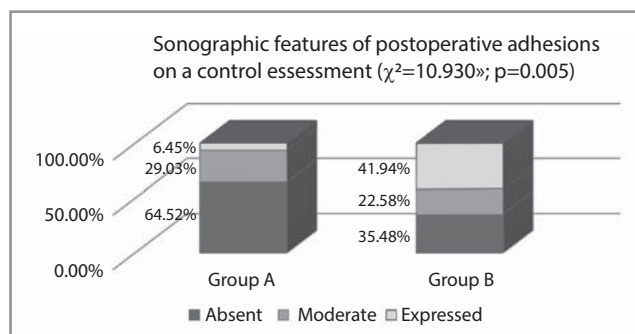


Fig. 2. Prevalence of postoperative adhesions on the control sonographic assessment

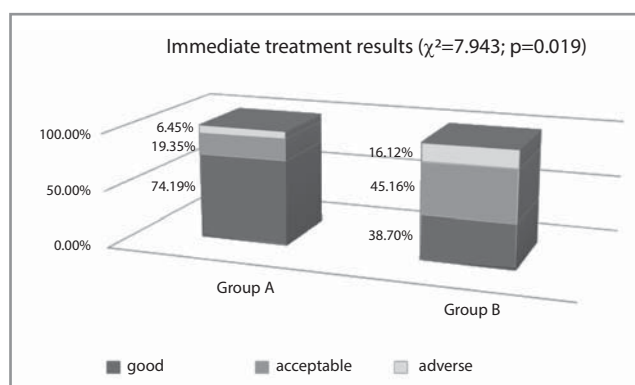


Fig. 3. Immediate clinical results of treatment of patients of the studied groups

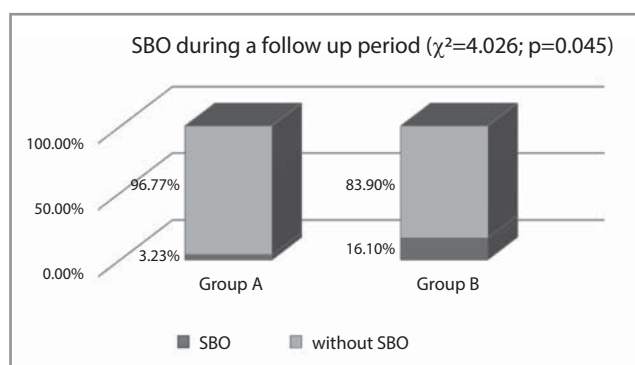


Fig. 4. Cases of late adhesive SBO in patients of the studied groups

most 16.1% of cases. The value of χ^2 is 7.943 with a critical value of 5.991 for a significance level of $p=0.05$.

Discussion

Summarizing the above said, we consider that intraoperative use of SHG based on polymerized sodium hyaluronate with an active agent concentration of 10 mg/ml, as a barrier to the prevention of primary postoperative adhesions, is safe, because it does not increase complications rate and relaparotomy, does not prolong the postoperative ileus and does not affect the hospitalization term. Postoperative monitoring did not differ statistically significantly between patient groups, but there

was an effect on faster SIRS elimination at the postoperative period.

We investigated long-term results in the studied children at the average observation period of 14 ± 2.4 months. The main criterion for evaluating the results was the reduction in the number of hospitalizations and the need for surgical treatment for adhesive SBO. The analysis results are illustrated in Figure 4.

The number of hospitalizations for adhesive SBO in group A, where intraoperative prevention of adhesions has been done, significantly less (3.2% of cases), as compared with 16.1% in patients of group B. All cases of adhesive SBO in group A required surgical treatment whereas in group B the need in laparotomy for late adhesive SBO occurred in 9.7% of cases. The difference in surgical treatment requirements during the period of observation didn't differ significantly ($\chi^2=1.069$; $p=0.302$).

Conclusions

Prevention of primary postoperative adhesion formation in the complex treatment of children with AP by intraoperative use of SHG based on cross-linked sodium hyaluronate with an active agent concentration of 10 mg/ml is safe and effective.

The expressed adhesion process by ultrasound signs was recorded only in 6.5% of patients in

group A, while in group B this picture was seen in 41.9% of cases.

The number of hospitalizations for late adhesive SBO after the use of SHG in children was significantly lower ($\chi^2=4.026$; $p=0.045$) in group A.

Intraoperative use of SHG based on sodium hyaluronate allows reduction of postoperative adhesions formation in children without worsening the postoperative course. The developed technique should be investigated in bigger studies because seems to be an easy and feasible way to reduce the incidence of adhesive intestinal obstruction in children.

Prospects for further research

In our research effectiveness and safety of AAG as a feasible method of postoperative adhesions prevention was proven, however before its recommendation for widespread clinical use further research including larger groups of children is necessary to collect more data for persuasive conclusions. We still provide monitoring of long-term efficacy of the method as there is a lifelong risk of adhesion-related sequela, therefore collected data can contribute to the results of the study. Moreover, investigation of this preventive method in different surgical pathology has a big potential in the improvement of pediatric surgical care.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Capella—Monsonis H, Kearns S, Kelly J, Zeugolis DI. (2019). Battling adhesions: from understanding to prevention. BMC biomedical engineering. 1: 5. doi: 10.1186/s42490-019-0005-0.
2. Catena F, Di Saverio S, Coccolini F, Ansaloni L et al. (2016). Adhesive small bowel adhesions obstruction: Evolutions in diagnosis, management and prevention. World journal of gastrointestinal surgery. 8 (3): 222–231. doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.222.
3. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M et al. (2020). Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. World journal of emergency surgery: WJES. 15 (1): 27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3.
4. Gerner—Rasmussen J, Donatsky AM, Bjerrum F. (2019). The role of non-invasive imaging techniques in detecting intra-abdominal adhesions: a systematic review. Langenbecks Arch Surg: 653–661. doi: 10.1007/s00423-018-1732-8.
5. Isa MA, Bodnar OB. (2017). Hyaluronic acid solution as a treatment of adhesive intestinal obstruction in children — A positive effect: PS230. Porto biomedical journal. 2 (5): 246. doi: 10.1016/j.pbj.2017.07.164.
6. Melnichenko M, Sytnikova V, Kvashnina A. (2018). The effect of anti-adhesive gels based on sodium hyaluronate on the formation of intraperitoneal adhesions in the experiment. Klin. Khirurgiia. 85 (12): 64–67. [Мельниченко МГ, Ситнікова ВО, Квашніна АА. (2018). Вплив антиадгезивних гелів на основі гіалуронату натрію на формування інтраперитонеальних спайок в експерименті. Клін. хірургія. 85 (12): 64–67]. doi: 10.26779/2522-1396.2018.12.64.
7. Miyake H, Seo S, Pierro A. (2018). Laparoscopy or laparotomy for adhesive bowel obstruction in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatric surgery international. 34 (2): 177–182. doi: 10.1007/s00383-017-4186-0.
8. Schmitt VH, Mamilos A, Schmitt C, Neitzer—Planck C et al. (2018). Tissue response to five commercially available peritoneal adhesion barriers—A systematic histological evaluation. Journal of biomedical materials research. Part B. Applied biomaterials. 106 (2): 598–609. doi: 10.1002/jbm.b.33835.
9. Sultana T, Gwon JG, Lee BT. (2020). Thermal stimuli-responsive hyaluronic acid loaded cellulose based physical hydrogel for post-surgical de novo peritoneal adhesion prevention. Materials science & engineering. C, Materials for biological applications. 110: 110661. doi: 10.1016/j.msec.2020.110661.
10. Ten Broek R, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F et al. (2018). Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. World journal of emergency surgery: WJES. 13: 24. doi: 10.1186/s13017-018-0185-2.
11. Wu W, Cheng R, das Neves J, Tang J et al. (2017). Advances in biomaterials for preventing tissue adhesion. Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society. 261: 318–336. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.06.020.

Відомості про авторів:

Квашніна Анастасія Андріївна — магістр медицини, асистент каф. дитячої хірургії Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський провул., 2. <https://orcid.org/0000-0003-3704-2047>.

Мельниченко Марина Георгіївна — д.мед.н., проф., проф. каф. дитячої хірургії Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, Валіховський провул., 2. <https://orcid.org/0000-0001-9066-4801>.

Рибальченко Василь Федорович — д.мед.н., проф., проф. каф. дитячої хірургії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-1872-6948>.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.

УДК 616.329-053:616.34-002.446:616-003.9

**Т.В. Сорокман, П.М. Молдован, Д.І. Колєсник, І.С. Сокольник,
О.В. Макарова****Ендогенні поліпептидні фактори росту в дітей,
хворих на виразку дванадцятипалої кишки**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 27-31. doi 10.15574/SP.2022.122.27

For citation: Sorokman TV, Moldovan PM, Koliesnik DI, Sokolnyk IS, Makarova OV. (2022). Endogenous polypeptide growth factors in children with duodenal ulcer. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 27-31. doi 10.15574/SP.2022.122.27

У цей час увага багатьох дослідників привертається до визначення особливостей регенерації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту при виразкових ураженнях як одного з найважливіших захисних факторів при цій патології.

Мета — дослідити показники ендогенних поліпептидів (epidermal growth factor — EGF and transforming growth factor α -TGF- α) у сироватці крові дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки (ДПК).

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 56 дітей віком від 7 до 18 років (36 дітей, хворих на виразку ДПК, — основна група, 20 практично здорових дітей — група порівняння). Вміст ендогенних поліпептидів у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням наборів «Human EGF ELISA Kit» (Invitrogen, США) для EGF та «R&D system» (США) для TGF- α відповідно до інструкції фірм-виробників. Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати. Виявлено дещо вищі рівні EGF та TGF- α у хлопчиків обох підгруп основної групи (EGF: 561,45 [391,81–699,34] пг/мл та 544,67 [411,23–569,77] пг/мл, $p > 0,05$; TGF- α : 47,91 [21,41–29,69] та 42,56 [35,45–49,21] пг/мл, $p > 0,05$). Концентрації ендогенних факторів при загостренні виразкового процесу були вищими, ніж при ремісії ($p < 0,001$), та при ремісії не досягають таких у здорових дітей, $p < 0,01$. У пацієнтів із тяжким перебігом виразки ДПК концентрації EGF та TGF- α були вищими ($p < 0,01$), що може зумовлюватися максимальним ступенем запально-деструктивного процесу.

Висновки. Перебіг виразки ДПК призводить до порушень у системі регуляції проліферативних процесів у слизовій оболонці, що проявляється підвищенням рівнів EGF та TGF- α у сироватці крові хворих дітей, при цьому чим тяжчий перебіг, тим вищі показники вказаних факторів, що можна використати для прогнозування перебігу патологічного процесу.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, виразка ДПК, епідермальний фактор росту (EGF), трансформуючий фактор росту α (TGF- α).

Endogenous polypeptide growth factors in children with duodenal ulcer**T.V. Sorokman, P.M. Moldovan, D.I. Koliesnik, I.S. Sokolnyk, O.V. Makarova**

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Currently, the attention of many researchers is drawn to determine the features of the regeneration of the mucous membrane of the gastrointestinal tract in ulcers, as one of the most important protective factors in this pathology.

Purpose — to investigate the indicators of endogenous polypeptides (epidermal growth factor — EGF and transforming growth factor α -TGF- α) in the serum of children with duodenal ulcers.

Materials and methods. The study included 56 children aged 7–18 years (36 children with duodenal ulcer — the main group and 20 healthy children (comparison group)). The content of endogenous polypeptides in serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Human EGF ELISA Kit (Invitrogen, USA) for EGF and R&D system (USA) for TGF- α according to the manufacturer's instructions. Statistical processing of the obtained results was carried out using parametric and non-parametric methods of evaluation of the obtained results.

Results. Slightly higher levels of EGF and TGF- α were found in boys of both subgroups of the main group (EGF: 561.45 [391.81–699.34] pg/ml and 544.67 [411.23–569.77] pg/ml, $p > 0.05$; TGF- α : 47.91 [21.41–29.69] and 42.56 [35.45–49.21] pg/ml, $p > 0.05$). Concentrations of endogenous factors in exacerbation of ulcerative process are higher than in remission ($p < 0.001$) and in remission does not reach that in healthy children, $p < 0.01$). In patients with severe duodenal ulcers, EGF and TGF- α concentrations are higher ($p < 0.01$), which may be due to the maximum degree of inflammatory-destructive process.

Conclusions. The course of duodenal ulcer leads to disorders in the regulation of proliferative processes in the mucous membrane, which is manifested by increased levels of EGF and TGF- α in the serum of sick children, the more severe the course, the higher process.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, duodenal ulcer, epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor α (TGF- α).

Вступ

Пептична виразка є досить поширеною та складною патологією. В Україні частка пептичної виразки становить 4–10% випадків захворювань шлунково-киш-

кового тракту. Безпосередній зв'язок інфекції *Helicobacter pylori* з розвитком пептичної виразки, у тому числі в дитячому віці, зумовлює актуальність цієї проблеми, оскільки резистентність до основних антимікробних препаратів досить висока [20]. Окрім того, підвищення агресив-

них властивостей шлункового вмісту призводить до морфологічних змін слизової оболонки верхніх відділів травної системи [4].

Останнє десятиріччя увага багатьох дослідників привертається до визначення особливостей регенерації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту при виразкових ураженнях як одного з найважливіших захисних факторів при цій патології [12,25].

Фактори росту — це поліпептиди з молекулярною масою 5–50 кДа, що подібно до гормонів мають широкий спектр біологічної дії, стимулюючи або інгібуючи мітогенез, хемотаксис, диференціювання клітин [1,21]. Враховуючи порушення репаративних процесів у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту при виразковій патології дванадцятипалої кишки (ДПК), актуальним є дослідження регуляторних, у тому числі й ендогенних, механізмів відновлення цілісності слизової оболонки. Експериментальні дослідження показали, що виразкове порушення цілісності епітелію слизової оболонки призводить до підвищення продукції епідермального фактора росту (epidermal growth factor, EGF) та експресії EGF-рецепторів. Їх зв'язування між собою включає внутрішньоклітинний сигнальний каскад, що викликає збудження генної транскрипції і наступних етапів мітозу. EGF індукує проліферацію клітин, що беруть участь у регулюванні їх диференціювання, таким чином модулюючи органогенез, сприяє ангиогенезу. Біологічні ефекти EGF близькі до інших ендогенних поліпептидів росту, а саме до трансформуючого фактора росту α (transforming growth factor α , TGF- α), оскільки обидва фактори зв'язуються з одними і тими ж рецепторами, однак ефективність дії EGF на 50% вище, ніж TGF- α [13,18,19,22]. EGF та TGF- α — це універсальні ендогенні регулятори клітинного оновлення і його біохімічні маркери. Тому визначення цих факторів у сироватці крові при виразці ДПК у дітей дасть змогу отримати вагомні дані про механізми розвитку захворювання.

Мета роботи — дослідити показники ендогенних поліпептидів (epidermal growth factor — EGF and transforming growth factor α — TGF- α) у сироватці крові дітей, хворих на виразку ДПК.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували 56 дітей віком від 7 до 18 років (36 дітей, хворих на виразку ДПК — основна група; 20 практично здорових дітей — група порівняння). Проводили ретельне параклінічне дослідження за загальноприйнятими в клініці методиками — загальний аналіз крові, біохімічні показники крові, аналіз крові на глюкозу, загальний аналіз сечі, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів, копрограма. Інструментальні методи діагностики передбачали езофагогастроуденофіброскопію (для верифікації діагнозу виразки ДПК, виявлення ендоскопічних ознак інфікування *Helicobacter pylori* та проведення щипкової біопсії слизової оболонки (СО) шлунка та ДПК за допомогою відеоендоскопічної стійки «OLYMPUS EVIS EXERA II CV-165» та відеогастрооскопа «GIF-Q165»), внутрішньошлункову Рн-метрію (для визначення кислотності шлункового соку за допомогою Рн-метра «РН-150М»), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Усі дослідження проводили за загальноприйнятими методиками. Діагноз виразки ДПК верифікували відповідно до протоколу [17].

Вміст ендогенних поліпептидів у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) із використанням наборів «Human EGF ELISA Kit» (Invitrogen, США) для EGF та «R&D system» (США) для ТФР- α відповідно до інструкції фірм-виробників.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Розраховували середню арифметичну величину (М) та стандартну помилку показників (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її стандартну по-

Розподіл обстежених дітей за віком і статтю

Таблиця 1

Стать	Група							
	основна (n=36)				порівняння (n=20)			
	7–12 років		13–18 років		7–12 років		13–18 років	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хлопці	3	8,3	16	44,4	3	8,3	3	8,3
Дівчата	7	19,4	10	27,7	7	19,4	7	19,4
Усього	10	27,7	26	72,2	10	50,0	10	50,0

Таблиця 2

Показники концентрації EGF у сироватці крові обстежених дітей (M±m; Me, 25–75-й перцентилі)

Показник	Група			
	основна (n=36)		порівняння (n=20)	
	7–12 років	13–18 років	7–12 років	13–18 років
EGF, пг/мл	577,33±38,21* 542,56 [538,87–588,67]	549,24±41,9* 529,47 [518,23–567,11]	294,33±28,89 268,88 [210,56–297,02]	279,51±26,19 249,81 [212,56–283,63]

Примітки: * — різниця вірогідна щодо показників у групі здорових дітей, p<0,05.

Таблиця 3

Показники концентрації TGF-α у сироватці крові обстежених дітей, M±m; Me, 25-75-й перцентилі

Показник	Група			
	основна (n=36)		порівняння (n=20)	
	7–12 років	13–18 років	7–12 років	13–18 років
TGF- α, пг/мл	27,54±3,11* 23,84 [20,15–29,89]	67,81±17,23* 60,37 [59,89–72,67]	14,69±3,67 13,92 [12,15–15,98]	33,61±9,34 30,45 [15,24–45,06]

Примітки: * — різниця вірогідна щодо показників у групі здорових дітей, p<0,05.

милку (m%). Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася, стандартні помилки та відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, а в інших випадках — за допомогою U-критерію Манна–Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежених дітей розподіляли на підгрупи за віком і статтю (табл. 1).

Серед осіб основної групи спостереження переважали діти віком 13–18 років — 72,2%, решту становили діти віком 7–12 років — 27,7%. Результати дослідження EGF у сироватці крові дітей обох груп наведено в таблиці 2.

Дослідження концентрації EGF залежно від статеві-вікових ознак виявило дещо вищі рівні у хлопчиків обох підгруп основної групи (561,45 [391,81–699,34] пг/мл і 544,67 [411,23–569,77] пг/мл, p<0,05), (рис. 1).

Оцінка показників EGF у сироватці крові дітей із виразкою ДПК показала, що концентрація фактора при загостренні виразкового процесу в 1,5 раза вища, ніж при ремісії (604,56±34,11 і 403,51±29,92 пг/мл, p<0,01), та при ремісії не досягає такої у здорових дітей (211,92±28,71 пг/мл, p<0,01).

Найвищі показники EGF у сироватці крові відзначалися в пацієнтів із тяжким перебігом виразки ДПК — 677,45±67,31 пг/мл, що у 2,7 раза вище за відповідний показник у здорових дітей та у 1,83 раза в дітей із перебігом хвороби середнього ступеня тяжкості (p<0,01).

Аналогічна спрямованість відзначалася і в показниках концентрації TGF-α у сироватці

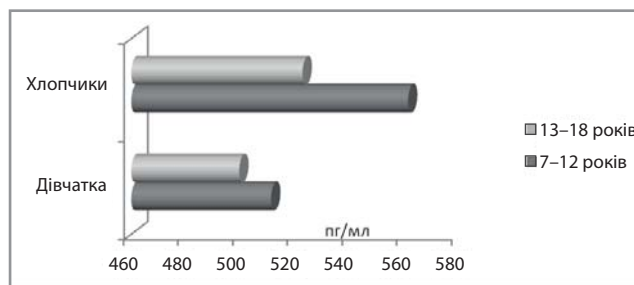


Рис. 1. Показники концентрації EGF у сироватці крові обстежених дітей залежно від віку та статі

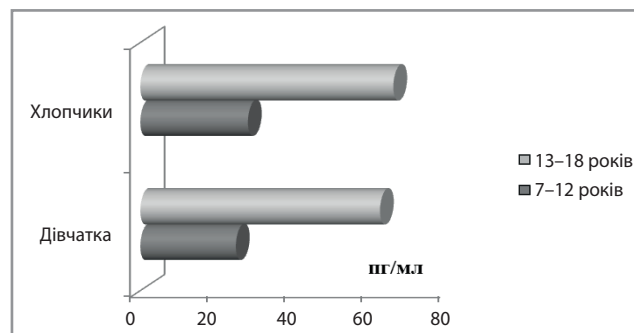


Рис. 2. Показники концентрації TGF-α у сироватці крові обстежених дітей залежно від віку та статі

крові обстежених дітей (табл. 3 і рис. 2). Виявлено дещо вищі рівні TGF-α у хлопчиків обох підгруп основної групи 47,91 [21,41–29,69] та 42,56 [35,45–49,21] пг/мл, p>0,05.

Отже, незважаючи на великий досвід, накопичений під час дослідження виразки ДПК у дитячому віці, численні проблеми щодо патогенезу залишаються не вирішеними. Нашу увагу привернуло визначення особливостей регенерації слизової оболонки ДПК як одного з найважливіших захисних факторів при цій патології. Особливо важливим для відновлення слизової оболонки є наявність ендогенних регенераторних факторів, зокрема EGF та TGF-α, що прискорюють міграцію та проліферацію епітелію й посилюють ангиогенез [6,11,14].

До стимуляторів ангиогенезу також належать: васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту фібробластів (FGF), ангиогенін, тромбоцитарний фактор росту (PDGF), (TGF- α) і β (TGF- β), інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), інтерлейкін-8 і неспецифічні фактори, такі як матриксні металопротеїнази (MMPs) [2,5,9,15,16,23,24]. Встановлено, що здатність виробляти EGF мають мононуклеарні лейкоцити — лімфоцити, моноцити, макрофаги, а також клітини епітелію, ендотелію, перицити [10].

Натепер першочергове значення у формуванні запально-деструктивних захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема виразки ДПК, надається специфічному інфекційному агенту — *Helicobacter pylori*. Дані наукової літератури вказують, що при виразкоутворенні, особливо в асоціації з *Helicobacter pylori*, за умов масивної інфільтрації міжепітеліальними лімфоцитами спостерігається активна проліферація епітелію, з накопиченням у цій зоні EGF [7]. *Helicobacter pylori* стимулює апоптоз і за законом зворотного зв'язку посилює проліферацію з транслокацією неповністю диференційованих клітин на місце спеціалізованих із відповідними функціональними наслідками. Гомеостаз відновлюється, але з більш високим темпом клітинного оновлення.

З іншого боку, існує думка, що *Helicobacter pylori* блокує EGF-рецептори, а це може призводити до зниження проліферації, затримки репарації епітелію і, як наслідок, до провокації несприятливого перебігу захворювання. При вираженій колонізації *Helicobacter pylori* рівновага може порушуватися й апоптоз перевищуватиме синтез нових клітин. Це може слугувати причиною утворення виразки в гострій стадії та атрофії в хронічній. Тривала стимуляція проліферації знижує можливості репарації ДНК. Механізми розвитку дисрегенерації при *Helicobacter pylori* інфекції можуть бути прямими (активація Fas-рецепторів епітеліоцитів,

дія на клітини ліпополісахаридів, оксиду азоту, уреазу) і опосередкованими через запальний інфільтрат (система FasL — FasR міжепітеліальних CDS-лімфоцитів, продукція цитокінів, факторів росту) [3,8]. З огляду на ці дані важливим було б визначити участь усіх регенераторних факторів у патологічному процесі при колонізації *Helicobacter pylori*.

У нашому дослідженні визначено тільки окремі з цих факторів, а саме EGF та TGF- α , та показано, що дисрегенераторні порушення збільшуються при несприятливому перебігу виразки, що може бути зумовлено максимальним ступенем запально-деструктивного процесу. У дітей із виразкою ДПК тяжкий перебіг захворювання асоціювався з підвищенням EGF та TGF- α . При гострій стадії зареєстровано значне підвищення концентрації ендогенних пептидних факторів у сироватці крові, що може свідчити про єдність механізмів підвищення їх продукції клітинами травного тракту, ендотелієм судин, а також клітинами місцевого мононуклеарного інфільтрату. З переходом у стадію ремісії спостерігається зниження цих показників, можливо, унаслідок зменшення потреби в інтенсивних темпах проліферації клітин гастродуоденальної слизової оболонки, які були необхідні в гострій стадії захворювання.

Висновки

Виразка ДПК призводить до порушень у системі регуляції проліферативних процесів у слизовій оболонці, що проявляється підвищенням рівнів EGF та TGF- α у сироватці крові хворих дітей, при цьому чим тяжчий перебіг, тим вищі показники вказаних факторів, що можна використати для прогнозування перебігу патологічного процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Стаття раніше не була опублікована та не знаходиться на розгляді в іншій редакції

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aihara E, Matthis AL, Karns RA et al. (2016). Epithelial Regeneration After Gastric Ulceration Causes Prolonged Cell-Type Alterations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2 (5): 625–647. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.005.
2. Amiri M, Seidler UE, Nikolovska K. (2021). The Role of pH_i in Intestinal Epithelial Proliferation-Transport Mechanisms, Regulatory Pathways, and Consequences. *Front Cell Dev Biol.* 9: 618135. doi: 10.3389/fcell.2021.618135.
3. Baj J, Forma A, Sitarz M et al. (2020). *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells.* 10 (1): 27. doi: 10.3390/cells10010027.
4. Belousova OYu, Kirianchuk NV, Pavlenko NV, Sysun LA. (2019). Echosonographic investigation of stomach in children with combined gas troesophageal reflux disease and chronic gastroduodenal pathology. *Modern pediatrics. Ukraine.* 4 (100): 3842. [Белуосова ОЮ, Кирьянчук НВ, Павленко НВ, Сьун ЛА. (2019). Эхосонграфическое исследование желудка у детей с сочетанными гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хронической гастродуоденальной патологией. *Сучасна педіатрія. Україна.* 4 (100): 3842]. doi: 10.15574/SP.2019.100.38.
5. Berlanga—Acosta J, Gavilondo—Cowley J, López—Saura P et al. (2009). Epidermal growth factor in clinical practice — a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J.* 6 (5): 331–346. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00622.x.

6. Beswick EJ, Pinchuk IV, Earley RB, Schmitt DA, Reyes VE. (2011). Role of gastric epithelial cell-derived transforming growth factor beta in reduced CD4+ T cell proliferation and development of regulatory T cells during *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun.* 79 (7): 2737–2745. doi: 10.1128/IAI.01146-10.
7. Blosser A, Lehours P, Wilson KT, Gobert AP. (2018). *Helicobacter*: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter.* 23 (1): e12517. doi: 10.1111/hel.12517.
8. Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. (2017). *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech.* 10 (2): 89–104. doi: 10.1242/dmm.027649.
9. Cabral—Pacheco GA, Garza—Veloz I, Castruita—De la Rosa C et al. (2020). The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 21 (24): 9739. Published 2020 Dec 20. doi: 10.3390/ijms21249739.
10. Gopcevic KR, Gkaliagkousi E, Nemcsik J et al. (2021). Pathophysiology of Circulating Biomarkers and Relationship With Vascular Aging: A Review of the Literature From VascAgeNet Group on Circulating Biomarkers, European Cooperation in Science and Technology Action 18216. *Front Physiol.* 12: 789690. doi: 10.3389/fphys.2021.789690.
11. Gunawardhana N, Jang S, Choi YH et al. (2018). *Helicobacter pylori*-Induced HB-EGF Upregulates Gastrin Expression via the EGF Receptor, C-Raf, Mek1, and Erk2 in the MAPK Pathway. *Front Cell Infect Microbiol.* 7: 541. doi: 10.3389/fcimb.2017.00541.
12. Kolesov SA. (2010). Concentration of epidermal growth factor in biosubstrates and the number of macrophages during defect healing in children and adolescents with duodenal ulcer. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 1: 11–12. [Колесов С.А. (2010). Концентрация эпидермального фактора роста в биосубстратах и количество макрофагов при заживлении дефекта у детей и подростков с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1: 11–12].
13. Kosone T, Takagi H, Kakizaki S et al. (2006). Integrative roles of transforming growth factor- α in the cytoprotection mechanisms of gastric mucosal injury. *BMC Gastroenterol.* 6: 22. Published 2006 Aug 1. doi: 10.1186/1471-230X-6-22.
14. Leite M, Marques MS, Melo J et al. (2020). *Helicobacter Pylori* Targets the EPHA2 Receptor Tyrosine Kinase in Gastric Cells Modulating Key Cellular Functions. *Cells.* 9 (2): 513. doi: 10.3390/cells9020513.
15. Lu SY, Guo S, Chai SB et al. (2021). Autophagy in Gastric Mucosa: The Dual Role and Potential Therapeutic Target. *Biomed Res Int:* 2648065. doi: 10.1155/2021/2648065.
16. Masuda H, Tanaka R, Fujimura S et al. (2014). Vasculogenic conditioning of peripheral blood mononuclear cells promotes endothelial progenitor cell expansion and phenotype transition of anti-inflammatory macrophage and T lymphocyte to cells with regenerative potential. *J Am Heart Assoc.* 3 (3): e000743. doi: 10.1161/JAHA.113.000743.
17. Ministry of Health of Ukraine. (2013). Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 59 of January 29, 2013. Unified clinical protocols of medical care for children with diseases of the digestive system. Normative document of the Ministry of Health of Ukraine. [МОЗ України. (2013). Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення. Нормативний документ МОЗ України. Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013].
18. Nguyen TT, Kim SJ, Park JM, Nahm KB, Lee HJ. (2015). Repressed TGF- β signaling through CagA-Smad3 interaction as pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *J Clin Biochem Nutr.* 57 (2): 113–120. doi: 10.3164/jcbn.15-38.
19. Owyang SY, Zhang M, El-Zaatari M et al. (2020). Dendritic cell-derived TGF- β mediates the induction of mucosal regulatory T-cell response to *Helicobacter* infection essential for maintenance of immune tolerance in mice. *Helicobacter.* 25 (6): e12763. doi: 10.1111/hel.12763.
20. Sorokman TV, Moldova PM, Makarova OV. (2020). Prospects for the use of antimicrobial peptides as antihelicobacterial agents in pediatric practice. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 8 (112): 47–54. [Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Макарова ОВ. (2020). Перспектива застосування антимікробних пептидів як антигелікобактерних засобів у педіатричній практиці (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна.* 8 (112): 47–54]. doi: 10.15574/SP.2020.112.47.
21. Tarnawski AS, Ahluwalia A. (2021). The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Cells.* 10 (8): 1964. Published 2021 Aug 2. doi: 10.3390/cells10081964.
22. Thomas DM, Nasim MM, Gullick WJ, Alison MR. (1992). Immunoreactivity of transforming growth factor alpha in the normal adult gastrointestinal tract. *Gut.* 33 (5): 628–631. doi: 10.1136/gut.33.5.628.
23. Zeng F, Harris RC. (2014). Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. *Semin Cell Dev Biol.* 28: 2–11. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.01.011.
24. Zhang L, Yuan Y, Yeh LK et al. (2020). Excess Transforming Growth Factor- α Changed the Cell Properties of Corneal Epithelium and Stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 61 (8): 20. doi: 10.1167/iovs.61.8.20.
25. Zhukova YeA, Vidmanova TA, Viskova IN, Kolesov SA, Korkotashvili LV, Kankova NJu. (2013). Changes of Epidermal Growth Factor Level in Blood Serum, Saliva and Gastric Juice in Children with Duodenal Ulcer. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk.* 12: 36–40. [Жукова ЕА, Видманова ТА, Вискова ИН, Колесов СА, Коркоташвили ЛВ, Широкова НЮ, Канькова НЮ. (2013). Изменение содержания эпидермального фактора роста в сыворотке крови, слюне и желудочном соке при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей. *Вестник РАМН.* 12: 26–40].

Відомості про авторів:

Сорокман Таміла Василівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

Молдован Павло Михайлович — аспірант каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-0675-7077>.

Колеснік Дмитро Іванович — студент Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0003-1741-1626>.

Сокольник Ірина Сергіївна — студент Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0002-7632-885X>.

Макарова Олена Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. догляду за хворими та ВМО Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.

УДК 616.24-002:079.6:153

В.М. Дудник, В.Ю. Пасік

Порушення функції печінки в дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією: роль маркерів інфекційно-запального процесу

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 32-38. doi 10.15574/SP.2022.122.32

For citation: Dudnyk VM, Pasik VYu. (2022). Liver dysfunction in children with community-acquired pneumonia: the role of infectious and inflammatory markers. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 32-38. doi 10.15574/SP.2022.122.32.

Пневмонія на сьогодні залишається основною причиною дитячої смертності та захворюваності в усьому світі. При пневмонії підвищуються запальні процеси, що супроводжуються активацією медіаторів запалення та можуть спровокувати значні порушення метаболічних процесів в організмі.

Мета — визначити порушення функції печінки в дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією на основі вивчення маркерів інфекційно-запального процесу.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати клініко-лабораторного обстеження 338 дітей віком від 1 місяця до 3 років, хворих на позалікарняну пневмонію. Діти перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Верифікацію діагнозу проведено з використанням рекомендацій Британського торакального товариства. Усі пацієнти мали пневмонію різного ступеня тяжкості, залежно від чого їх розподілено на дві групи: I група — 129 дітей з позалікарняною пневмонією середнього ступеня тяжкості; II група — 209 пацієнтів із тяжкою пневмонією. Група порівняння — 40 здорових дітей.

Результати. Досліджено маркери інфекційно-запального процесу за визначенням рівнів прозапальних цитокінів — інтерлейкіну (IL-1, IL-6) та протеїнів гострої фази запалення — С-реактивного білка (СРБ) і фібриногену в сироватці крові дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію. Гіперферментемія амінотрансфераз тісно корелює з активністю інфекційно-запального процесу, на що вказує позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IL-1 та АЛТ ($r_{xy}=+0,047$) і АСТ ($r_{xy}=+0,111$). Водночас спостерігається негативний кореляційний зв'язок між рівнями IL-1, СРБ та активністю амінотрансфераз у плазмі крові.

Висновки. Встановлено, що перебіг позалікарняної пневмонії супроводжується підвищенням у сироватці крові дітей концентрації IL-1 та IL-6 паралельно зі ступенем тяжкості захворювання. Синтез прозапальних цитокінів стимулює вироблення гострофазового СРБ, проте знижується концентрація фібриногену в крові хворих дітей. Виявлені зв'язки між вмістом досліджуваних цитокінів на системному рівні та різноспрямованими змінами показників гострої фази запалення свідчать про порушення стану печінки, де синтезуються досліджувані білки.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: цитокіни, С-реактивний білок, фібриноген, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, печінка, позалікарняна пневмонія в дітей, ранній вік.

Liver dysfunction in children with community-acquired pneumonia: the role of infectious and inflammatory markers

V.M. Dudnyk, V.Yu. Pasik

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Today, pneumonia remains the leading cause of infant mortality and morbidity worldwide. Pneumonia increases inflammatory processes, accompanied by the activation of inflammatory mediators, and can provoke significant metabolic disorders in the body.

Purpose — to determine liver dysfunction in young children with community-acquired pneumonia based on the study of markers of infectious-inflammatory process.

Materials and methods. The results of clinical and laboratory examination of 338 children aged 1 month to 3 years with community-acquired pneumonia were analyzed. The children were hospitalized in the Infectious Diseases Boxed Department for Young Children of the Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital. Verification of the diagnosis was made using the recommendations of the British Thoracic Society. All patients had pneumonia of varying severity, depending on which they were divided into two groups: group I — 129 children who were diagnosed with community-acquired pneumonia of moderate severity; group II — 209 patients with severe pneumonia. Comparison group — 40 healthy children.

Results. Markers of infectious-inflammatory process were studied to determine the levels of pro-inflammatory cytokines — interleukin (IL-1, IL-6) and proteins of the acute phase of inflammation — C-reactive protein (CRP) and fibrinogen in the serum of young children with outpatients. Aminotransferase hyperenzymemia is closely correlated with the activity of the infectious-inflammatory process, which indicates a positive correlation between the level of IL-1 and ALT ($r_{xy}=+0.047$) and AST ($r_{xy}=+0.111$). At the same time, there is a negative correlation between the levels of IL-1, CRP and the activity of aminotransferases in blood plasma.

Conclusions. It was found that the course of community-acquired pneumonia is accompanied by an increase in the serum of children with concentrations of IL-1 and IL-6 in parallel with the severity of the disease. The synthesis of pro-inflammatory cytokines stimulates the production of acute CRP, but reduces the concentration of fibrinogen in the blood of sick children. The identified links between the content of the studied cytokines at the systemic level and multidirectional changes in the acute phase of inflammation indicate a violation of the liver, where proteins are synthesized.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: cytokines, C-reactive protein, fibrinogen, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, liver, community-acquired pneumonia in children, early age.

Вступ

Пневмонія залишається основною причиною дитячої смертності та захворюваності в усьому світі [2,7]. У пацієнтів із цією патологією, окрім клінічних ознак, інтенсивно підвищуються запальні процеси на основі імунної відповіді організму, що супроводжується підвищенням медіаторів запалення та може спровокувати значні порушення метаболічних процесів в організмі [10]. Будучи складовою реакцій організму на інфекційне запалення, зміни метаболізму мають патологічний характер, призводячи до непоправних пошкоджень клітинних структур і порушення роботи окремих органів та систем [8]. При цьому біохімічні маркери запалення та функціонального стану органів, зокрема печінки, нерідко випереджають морфологічні зміни в тканинах і органах, тому можуть розглядатися як ранні критерії розвитку патологічного процесу при різних захворюваннях [19].

Запалення при позалікарняній пневмонії поряд із гіпоксією належить до найпоширеніших типових патологічних процесів [2]. Слід зазначити, що захисна роль запалення незаперечна, проте така реакція має і патологічний характер, оскільки механізми запалення призводять до вторинного самопошкодження тканин [9]. Саме вираженість запалення поряд з іншими факторами визначає ступінь тяжкості й прогноз захворювання при пневмонії, особливо в дитячому віці [2]. Пневмонія супроводжується системною відповіддю організму на запалення в легеневій тканині, а компоненти, які беруть у цьому участь, визначають патогенетичні механізми розвитку захворювання і відіграють важливу роль у перебігу пневмонії [18].

Печінка посідає особливе місце в розвитку запальної реакції, оскільки є органом, що забезпечує гомеостаз усього організму та бере безпосередню участь у процесах детоксикації та елімінації продуктів життєдіяльності інфекційних агентів, посідає центральне місце в регуляції гострофазового запалення, метаболізму біологічно активних та антибактеріальних речовин [16]. Тому розвиток позалікарняної пневмонії може впливати на стан печінки, ураження якої знизить метаболізм лікарських препаратів, що спричинятиме більшу інтоксикацію організму.

Мета дослідження — визначити порушення функції печінки в дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією на основі вивчення маркерів інфекційно-запального процесу.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано результати клініко-лабораторного обстеження 338 дітей віком від 1 місяця до 3 років, хворих на позалікарняну пневмонію. Серед пацієнтів було 171 (50,6%) хлопчик і 167 (49,4%) дівчаток.

Діти перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні для дітей раннього віку Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Верифікацію діагнозу проведено з використанням рекомендацій Британського торакального товариства та Клінічної настанови, заснованої на доказах, «Позалікарняна пневмонія в дітей віком від 1 місяця» [3]. Діагноз встановлено за даними скарг, анамнезу, клінічних ознак, рентгенологічного дослідження грудної клітки, лабораторних методів дослідження. До надходження до стаціонару в пацієнтів не проведено попереднього антибактеріального лікування.

Усі пацієнти мали пневмонію різного ступеня тяжкості, залежно від чого їх розподілено на дві групи: I група — 129 дітей з позалікарняною пневмонією середнього ступеня тяжкості; II група — 209 пацієнтів із тяжкою пневмонією. До дослідження не залучено дітей з виявленою комбінованою патологією. Група порівняння — 40 здорових дітей.

У сироватці крові визначено маркери інфекційно-запального процесу — прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6) та білки гострої фази запалення (С-реактивний білок (СРБ), фібриноген).

Вміст IL-1 та IL-6 в плазмі крові визначено методом імуноферментного аналізу з використанням діагностичної тест-системи фірми «IMMUNOTECH» (Франція). Рівень СРБ у плазмі крові визначено імуноферментним методом із використанням тест-системи High Sensitivity CRP Enzyme Immunoassay Test (hsCRP-DA-США). Концентрацію фібриногену в плазмі крові визначено за методом Клауса з використанням набору реагентів ФІБРИНОГЕН-ТЕСТ (ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна).

Функціональний стан печінки оцінено за ензиматичною активністю аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ). Активність цих амінотрансфераз у плазмі крові визначено денітрофенілгідразиновим методом (методом Райтмана та Фраскеля) [14].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою системи «IBM SPSS Statistica» 12 із використанням параметричних

та непараметричних методів. Різницю визнано достовірною при коефіцієнті вірогідності $p < 0,05$.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Запалення є неспецифічною захисною реакцією організму на пошкодження тканин та основою більшості патологічних процесів. Однією з груп модуляторів запалення та імунної відповіді є цитокіни, які володіють ендокринною, паракринною і аутокринною активністю та являють собою ключовий елемент імунної системи в розвитку запалення при пневмонії [17].

Цитокіни виробляються в перші хвилини розгортання запальної реакції і можуть слугувати надійним діагностичним критерієм інфекційно-запального процесу в дітей раннього віку, хворих на позалікарняну пневмонію [15]. Провідне місце серед прозапальних цитокінів належить ІЛ-1, який продукується макрофагами, меншою мірою — фібробластами, дендритними клітинами, ендотелієм і стимулює еміграцію поліморфноядерних лейкоцитів із кісткового мозку [4].

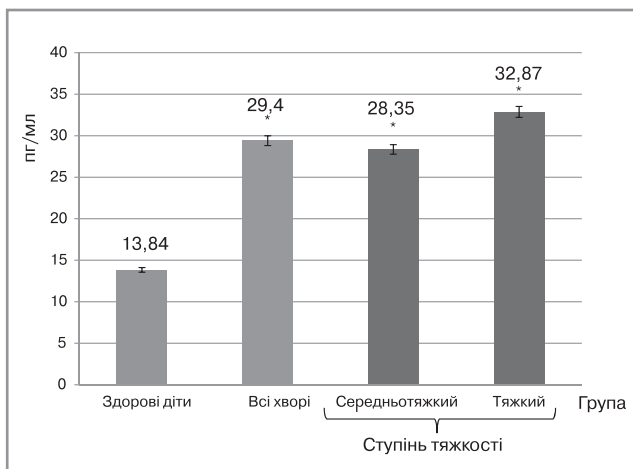
Результати досліджень показали, що в дітей раннього віку з пневмонією в сироватці крові значно підвищувався рівень ІЛ-1, який досягав значення $28,3 \pm 0,74$ пг/мл, що у 2,2 раза пе-

ревищувало показник здорових дітей, ($p < 0,05$) (рис. 1).

Дослідження рівня ІЛ-1 у плазмі крові пацієнтів із різним ступенем тяжкості пневмонії показало, що досліджуваний показник підвищувався паралельно з тяжкістю захворювання. Встановлено, що в пацієнтів із середньотяжким ступенем пневмонії рівень ІЛ-1 становив $28,35 \pm 0,641$ пг/мл, а в пацієнтів із тяжким перебігом — $32,87 \pm 0,472$ пг/мл (рис. 1), що може супроводжуватися ускладненнями з боку інших органів. Так, клітинами-мішенями дії ІЛ-1 є гепатоцити, кісткові клітини, міоцити, синовіоцити, лімфоцити, нейроцити [5]. ІЛ-1 здатний викликати екзоцитоз лізосомальних ферментів і вільних радикалів фагоцитами; стимулює дегрануляцію тучних клітин із вивільненням медіаторів запалення, активує продукцію простагліцину та стимулює утворення гепатоцитами білків гострої фази, у результаті чого виявляє прозапальну й пірогенну дію [4].

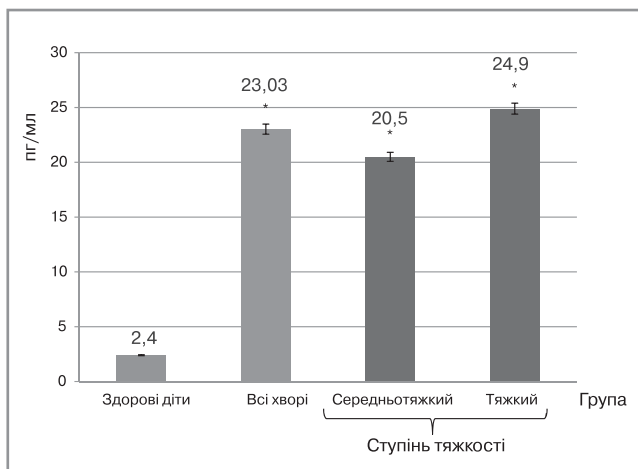
Підвищення рівня ІЛ-1 може індукувати синтез інших «прозапальних» цитокінів, зокрема ІЛ-6. Аналізуючи рівень ІЛ-6 у сироватці крові дітей раннього віку з пневмонією, встановлено його підвищення порівняно з показником, характерним для здорових дітей (рис. 2). Зі збільшенням ступеня тяжкості захворювання рівень ІЛ-6 у сироватці крові дітей підвищувався з максимальними показниками при тяжкому ступені пневмонії $24,9 \pm 0,981$ пг/мл, що в 10,3 раза перевищувало відповідний показник здорових дітей (рис. 2).

Підвищений рівень ІЛ-6, що виробляється лейкоцитами, індукує запальну реакцію в організмі, яка найбільше виражена в дітей



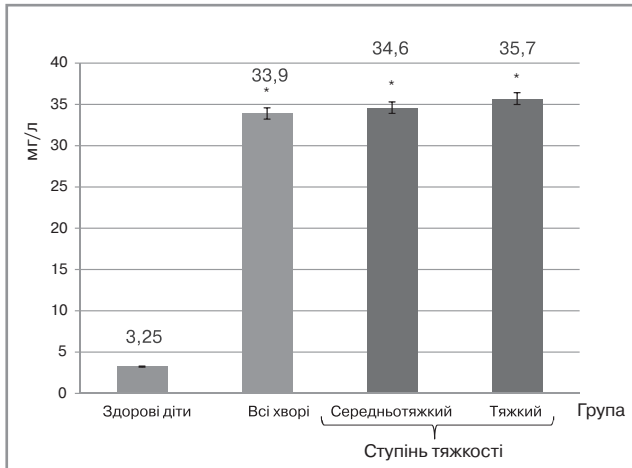
* — статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$.

Рис. 1. Вміст ІЛ-1 у плазмі крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання



* - статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$.

Рис. 2. Вміст ІЛ-6 у плазмі крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання



* - статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$.

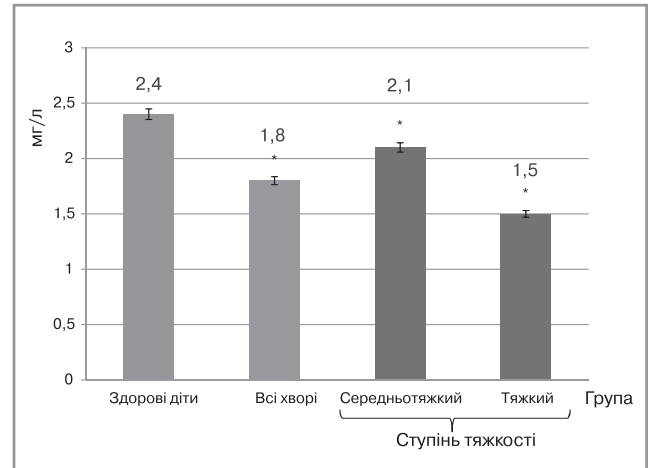
Рис. 3. Вміст С-реактивного білка в плазмі крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання

з тяжкою пневмонією. Досліджуваний інтерлейкін стимулює диференціювання Т-лімфоцитів у прозапальні Th-лімфоцити і пригнічує диференціювання в протизапальні регуляторні Т-лімфоцити. Завдяки прозапальним властивостям ІЛ-6 запускає синтез білків гострої фази в печінці [20].

Білки гострої фази запалення характеризуються неспецифічністю стосовно першопричини запалення, але при цьому демонструють високу чутливість концентрацій у крові та масивність інфекційного процесу, що визначає їхню діагностичну та прогностичну цінність [12]. Одним із найбільш вивчених гострофазових білків є СРБ, визначення якого широко використовують у клінічній практиці. Це пов'язано з доступністю його визначення, у тому числі кількісним способом, практично в будь-якому лікувальному закладі.

Під час аналізу отриманих результатів виявлено, що при пневмонії в крові дітей підвищувався рівень СРБ, який залежав від тяжкості захворювання (рис. 3). Так, встановлено, що у хворих дітей із середньотяжким перебігом пневмонії вміст СРБ в плазмі крові становив $34,6 \pm 2,73$ мг/л, що в 10,6 раза перевищувало показник здорових дітей, а в групі пацієнтів із тяжким ступенем пневмонії цей показник становив $35,7 \pm 2,17$ мг/л, що в 11 разів перевищувало показник групи порівняння, ($p < 0,05$) (рис. 3.1).

Встановлений факт є важливим діагностичним аспектом використання СРБ при пневмонії, оскільки білок гострої фази запалення з'являється в крові в значних концентраціях набагато раніше до появи антитіл. Більше того,



* - статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$.

Рис. 4. Концентрація фібриногену в плазмі крові дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання

критично значущим є і зміна вмісту в крові СРБ при стиханні запального процесу, коли концентрація його значуще зменшується протягом 4–9 год [13].

Підвищення концентрації СРБ в крові може супроводжуватися його адсорбцією на поверхні еритроцитів, у результаті чого знижується їхній заряд та відштовхування один від одного. Такі зміни в організмі хворого призводять до утворення «монетних стовпчиків» і швидкого осідання еритроцитів. Окрім того, на швидкість осідання еритроцитів може впливати й інший гострофазний білок – фібриноген.

Проте результати досліджень показали зниження рівня фібриногену в плазмі крові в міру розвитку тяжкості захворювання (рис. 4).

Зниження концентрації фібриногену в плазмі крові може свідчити про порушення протеїнсинтезуючої функції печінки, оскільки саме в цьому органі синтезується фібриноген.

Отже, у міру тяжкості перебігу позалікарняної пневмонії спостерігається виражене збільшення рівня СРБ в плазмі крові, що свідчить про розвиток запального процесу в організмі. Проте при цьому в плазмі крові знижується концентрація іншого гострофазного білка – фібриногену. Імовірно, збудник, що викликає пневмонію в дітей раннього віку, в організмі стимулює розвиток складних каскадних запальних та імунних реакцій, які призводять до поступових патологічних проявів, що посилюються при тяжкому перебігу захворювання [12]. Ці каскадні реакції можуть проявлятися так: ІЛ-1 стимулює вироблення ІЛ-6, а останній функціонує як регулятор різноманітних «нор-

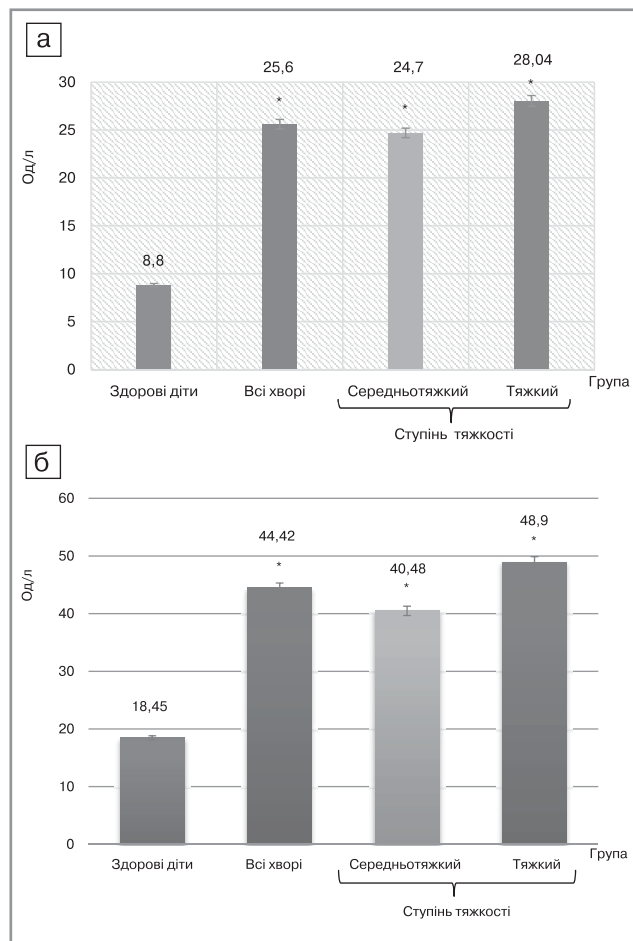
мальних» і патологічних біологічних процесів, пов'язаних із локальним і системним запаленням, із метаболізмом. Продукція цитокінів є стартовим моментом запуску синтезу СРБ у відповідь на запальний процес. Проте при цьому може порушуватися функціонування печінки, оскільки знижується концентрація фібриногену в сироватці крові. Щоб перевірити це пропущення, визначено ензиматичну активність АЛТ і АСТ.

Аналіз результатів досліджень показав підвищення ферментативної активності АЛТ в крові пацієнтів із пневмонією в міру розвитку тяжкості захворювання. Так, у пацієнтів із тяжким ступенем пневмонії цей показник був найвищим і становив $28,04 \pm 1,65$ Од/л, що у 3,2 раза перевищувало показники групи здорових дітей — $8,84 \pm 0,575$ Од/л ($p < 0,05$) (табл.). При цьому переважали помірна та середня активність запального процесу. У пацієнтів із середнім ступенем тяжкості пневмонії активність АЛТ в сироватці крові становила $24,7 \pm 1,93$ Од/л, що у 2,8 раза перевищувало показник здорових дітей, ($p < 0,05$) (рис. 5а).

Подібна тенденція визначалася з боку активності АСТ: її підвищення виявлено в дітей раннього віку, хворих на пневмонію, у міру зростання тяжкості захворювання (табл.). Встановлено, що при середньотяжкій пневмонії показник АСТ становив $40,48 \pm 2,21$ Од/л, при тяжкій — $48,9 \pm 3,13$ Од/л, що у 2,2 раза та у 2,7 раза перевищувало показник здорових дітей — $18,45 \pm 1,72$ ($p < 0,05$) (рис. 5б).

Окрім визначення активності амінотрансфераз, для діагностики має значення показника співвідношення АСТ/АЛТ — коефіцієнта де Рітиса. Відомо [6], що зниження коефіцієнта де Рітиса підтверджує «печінковий» генезис гіперферментемії, а підвищення свідчить здебільшого про «не печінкове» походження цього явища. Розрахунок коефіцієнта де Рітиса показав, що при середньому та тяжкому перебігу пневмонії цей показник знижувався порівняно з показником здорових дітей, що вказує на печінковий генезис підвищення АЛТ та АСТ в плазмі крові.

Імовірно, при гіперпродукції цитокінів можливе пошкодження печінки. Велика кількість цитокінів утворюється в печінці за дії різних стимул-реакцій [1]. Інтерферон γ (IFN- γ) продукується гепатоцитами при вірусній інфекції. Фактор некрозу пухлин (TNF- α) синтезується клітинами Купфера під дією цілого ряду гепатотропних пошкоджуючих агентів [21]. Прозапальні цитокіни TNF- α , IL-1 та IL-6



* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових дітей, $p < 0,05$

Рис. 5. АЛТ (а) і АСТ (б) в плазмі крові дітей, хворих на пневмонію, залежно від ступеня тяжкості захворювання

секретуються клітинами Купфера під час інфекційно-запальних процесів в організмі [11]. Ці ефекти спряжені із синтезом білків гострої фази, зокрема СРБ, і підвищенням адгезії синусоїдів.

Отже, цитокіни, які циркулюють у системному кровотоці хворих із пневмонією або продукуються локально в печінці, можуть відігравати важливу роль у пошкодженні клітин печінки. Щоб перевірити це припущення визначено кореляційний зв'язок між показниками активності інфекційно-запального процесу та показниками синдрому цитолізу в дітей, хворих на позалікарняну пневмонію.

У результаті досліджень виявлено взаємозв'язок між показниками активності інфекційно-запального процесу — IL-1, IL-6 і СРБ та показниками синдрому цитолізу — АЛТ і АСТ у крові. Так, розрахувавши коефіцієнт кореляції Пірсона, встановлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем IL-1 та активністю АЛТ та АСТ, причому коефіцієнт кореляції вищий для показника АСТ —

Таблиця

Взаємозв'язок між показниками активності інфекційно-запального процесу та показниками синдрому цитолізу в дітей, хворих на позагоспітальну пневмонію

Показник	АЛТ (Од/л)	АСТ (Од/л)	ГГТ (Од/л)
IL-1 (пг/мл)	+0,047	+0,111	+0,054
IL-6 (пг/мл)	-0,262	-0,324	-0,068
C-реактивний білок (мг/л)	-0,281	-0,288	-0,124

$r_{xy}=(+0,111)$ порівняно з АЛТ — $r_{xy}=(+0,047)$, ($p<0,05$). Коефіцієнт кореляції IL-1 та активністю гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) становив $r_{xy}=(+0,054)$ (табл.).

Імовірно, за умов підвищення IL-1 в циркуляційній крові в печінці відбуваються деструктивні процеси, що і проявляється виходом АЛТ, АСТ та ГГТ у кров'яне русло в результаті цитолізу клітин печінки. Щодо IL-6, то між цим показником і показниками ензиматичної активності АЛТ, АСТ спостерігається високий ступінь негативного кореляційного взаємозв'язку, оскільки коефіцієнт кореляції між IL-6 і АЛТ рівний $r_{xy}=(-0,262)$, IL-6 і АСТ рівний $r_{xy}=(-0,324)$ та IL-6 і ГГТ рівний $r_{xy}=(-0,068)$ (табл.). Слід зауважити, що ступінь взаємозв'язку між IL-6 і АСТ вищий, ніж IL-6 і АЛТ ($p<0,05$). Більш виражений кореляційний зв'язок між цитокинами та АСТ може бути пов'язаний з тим, що досліджуваний ензим локалізується не тільки в печінці, але й наявний у великих кількостях у м'язовій тканині міокарда [6]. Негативний кореляційний взаємозв'язок між IL-6 та активністю печінкових ензимів у крові свідчить про те, що збільшення рівня IL-6 у крові супроводжується зниженням активності АЛТ та АСТ. Це може вказувати на деструктивні процеси в печінці, оскільки IL-6, спричиняючи запуск осередкової запальної реакції і накопичення у вогнищі реактивних білків, прискорює процес коагуляції крові [20]. IL-6 викликає загострення хронічних захворювань і переводить гострі хвороби в хронічну форму, що може спостерігатися й у випадку печінки. Окрім того, цей цитокін також є основним індуктором СРБ.

Аналіз результатів взаємозв'язку між СРБ та показниками синдрому цитолізу показав наявність негативного кореляційного взаємозв'язку. Так, коефіцієнт кореляції між вмістом СРБ та активністю АЛТ в крові рівний $r_{xy}=(-0,281)$, а коефіцієнт кореляції між вмістом СРБ та активністю АСТ та ГГТ в крові рівний $r_{xy}=(-0,281)$ та $r_{xy}=(-0,124)$ відповідно (табл.). Встановлений факт вказує на те, що підвищення СРБ в крові

хворих із пневмонією може вказувати на певні деструктивні зміни в печінці.

Отже, у процесі розвитку позалікарняної пневмонії синтез прозапальних цитокінів лежить в основі дії бактеріальних токсинів, а клітини Купфера, які продукують прозапальні цитокіни, відіграють важливу роль у розвитку пошкодження печінки. Можна описати такий механізм пошкодження печінки за умов розвитку пневмонії в дітей раннього віку: надходження ендотоксину через порталну вену підвищує його концентрацію в печінці, після чого відбувається активація клітин Купфера і вивільнення ними хемоатрактантів, включаючи прозапальні IL-1 і IL-6. Далі надходять активовані нейтрофіли з рецепторами молекул адгезії, які прилипають до синусоїдальних ендотеліальних клітин. Молекули адгезії сприяють міграції лейкоцитів у паренхіму печінки. Активованими нейтрофілами продукуються вільнорадикальні форми кисню, які викликають пошкодження печінки [11].

Висновки

Оцінка рівня маркерів запалення в сироватці крові дітей раннього віку з позагоспітальною пневмонією показала, що перебіг захворювання супроводжується розвитком інфекційно-запального процесу, який проявляється підвищенням у крові рівня прозапальних цитокінів — IL-1, IL-6 і концентрації гострофазного протеїну — СРБ. При тяжчому перебігу захворювання рівні цитокінів і СРБ підвищуються більшою мірою.

Зниження концентрації фібриногену в сироватці крові вказує на порушення білоксинтезуючої функції за рахунок пошкодження печінки, яке підтверджується гіперферментемією АЛТ, АСТ і ГГТ. Порушення функції печінки зумовлено як місцевими, так і загальними інфекційно-запальними реакціями організму дітей раннього віку при позалікарняній пневмонії, про що свідчить кореляційний взаємозв'язок між показниками активності інфекційно-

запального процесу та показниками синдрому цитолізу.

Дослідження характеру дисбалансу метаболічних змін у печінці й клітинним бар'єром захисту легень у дітей раннього віку, хворих на

позалікарняну пневмонію, може бути додатковим критерієм діагностики гепатоцелюлярних пошкоджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Cai SY, Boyer JL. (2017). The role of inflammation in the mechanisms of bile acid-induced liver damage. *Dig Dis.* 35 (3): 232–234.
- Dean P, Florin TA. (2018). Factors associated with pneumonia severity in children: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 7 (4): 323–334.
- Derzhavnyi ekspertnyi tseentr Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy HS «Ukrainska Akademiia Pediatrichnykh spetsialnostei» Medychna merezha «Dobrobut». (2021). Pozalіkarniana pnevmonii v ditei v ikom vid 1 misiatsia. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Suchasna pediatriia. Ukraina. 1 (113): 82–111. [Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України ГС «Українська Академія Педіатричних спеціальностей» Медична мережа «Добробут». (2021). Позалікарняна пневмонія в дітей віком від 1 місяця. Клінічна настанова, заснована на доказах. Сучасна педіатрія. Україна. 1 (113): 82–111]. URL: <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2021/03/13.pdf>.
- Dinarello CA. (2018). Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 281 (1): 8–27.
- Dinarello CA. (2019). The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 15 (10): 612–632.
- Ewid M, Sherif H, Alihimy AS, Alharbi SA, Aldrewesh DA, Alkuraydis SA, Abazid R. (2020). AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *BMC Res Notes.* 13 (1): 178.
- Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. (2018). Community-acquired pneumonia in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 12 (2): 136–144.
- Lyons PG, Kollef MH. (2018). Prevention of hospital-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 24 (5): 370–378.
- McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. (2015). Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 116 (6): 1022–1033.
- Mizgerd JP. (2017). Pathogenesis of severe pneumonia: advances and knowledge gaps. *Curr Opin Pulm Med.* 23 (3): 193–197.
- Olteanu S, Kandel-Kfir M, Shaish A, Almog T, Shemesh S, Barshack I, Apte RN, Harats D, Kamari Y. (2014). Lack of interleukin-1alpha in Kupffer cells attenuates liver inflammation and expression of inflammatory cytokines in hypercholesterolaemic mice. *Dig Liver Dis.* 46 (5): 433–439.
- Polepalle T, Moogala S, Boggarapu S, Pesala DS, Palagi FB. (2015). Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *J Clin Diagn Res.* 9 (11): ZE01-5.
- Rajab IM, Hart PC, Potempa LA. (2020). How C-reactive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression. *Front Immunol.* 11: 2126.
- Reitman S, Frankel S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol.* 28 (1): 56–63.
- Ridker PM, Lüscher TF. (2014). Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 35 (27): 1782–1791.
- Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. (2016). Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol.* 13 (3): 267–276.
- Rudd JM, Pulavendran S, Ashar HK, Ritchey JW, Snider TA, Malayer JR, Marie M, Chow VTK, Narasaraju T. (2019). Neutrophils induce a novel chemokine receptors repertoire during influenza pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol.* 9: 108.
- Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, de Sousa e Melo F, Roelofs JJ, de Boer JD, Hoogendijk AJ, de Beer R, de Vos A, Belzer C, de Vos WM, van der Poll T, Wiersinga WJ. (2016). The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 65 (4): 575–583.
- Shiba D, Hifumi T, Watanabe Y, Shimizu M, Isokawa S, Toya N, Iwasaki T, Otani N, Ishimatsu S. (2020). Association between inflammation in acute phase and early onset pneumonia in patients with out-of-hospital cardiac arrest treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Acute Med Surg.* 7 (1): e610.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 6 (10): a016295.
- Wang H, Luo H, Wan X, Fu X, Mao Q, Xiang X, Zhou Y, He W, Zhang J, Guo Y, Tan W, Deng G. (2020). TNF-alpha/IFN-gamma profile of HBV-specific CD4 T cells is associated with liver damage and viral clearance in chronic HBV infection. *J Hepatol.* 72 (1): 45–56.

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56;

тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

Пасік Валентина Юрївна — асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56;

тел. (0432)-570-360. <https://orcid.org/0000-0003-4325-0715>.

Стаття надійшла до редакції 17.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.

УДК 616.5-002.2

О.В. Мозирська

Значення колонізації шкіри *Staphylococcus aureus* та дріжджовим грибом *Malassezia* в дітей у розвитку atopічного дерматиту

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 39-43. doi 10.15574/SP.2022.122.39

For citation: Mozyrska OV. (2022). The significance of *Staphylococcus aureus* skin colonization and the yeast *Malassezia* in children for the development of atopic dermatitis. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 39-43. doi 10.15574/SP.2022.122.39.

Пацієнти з atopічним дерматитом мають порушений епідермальний бар'єр, що є однією з передумов колонізації бактерій і грибків на ураженій шкірі.

Мета — визначити наявність колонізації шкіри *Staphylococcus aureus* та видами *Malassezia* у хворих на atopічний дерматит.**Матеріали та методи.** Для визначення колонізації шкіри *Staphylococcus aureus* 83 хворим на atopічний дерматит та 70 здоровим дітям проведено посів мазків шкіри. Рівень колонізації *Malassezia* у зразках визначено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.**Результати.** У хворих на atopічний дерматит уражена шкіра достовірно частіше колонізована *Staphylococcus aureus*, ніж у здорових дітей (ВШ=3,974 (1,861–8,486)). SCORAD був достовірно вищим у носіїв *Staphylococcus aureus* ($p < 0,05$). У підгрупі носіїв *Staphylococcus aureus* діти були старшими та мали довшу тривалість захворювання ($p < 0,05$). *Malassezia restricta* та *Malassezia globosa* виявлено в 11 пацієнтів, хворих на atopічний дерматит, і 10 здорових дітей. Поширення *Malassezia* за видами залежало від статі та наявності atopічного дерматиту.**Висновки.** Встановлено, що колонізація шкіри *Staphylococcus aureus* значно переважає в дітей, хворих на atopічний дерматит порівняно зі здоровими. Види *Malassezia* поширені на шкірі як пацієнтів з atopічним дерматитом, так і у здорових, але співвідношення видів може різнитися залежно від наявності хвороби.

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: *Staphylococcus aureus*, *Malassezia*, atopічний дерматит, діти.

The significance of *Staphylococcus aureus* skin colonization and the yeast *Malassezia* in children for the development of atopic dermatitis

O.V. Mozyrska

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Patients with atopic dermatitis have a disrupted epidermal barrier, which is one of the prerequisites for the colonization of bacteria and fungi on the affected skin.

Purpose — to investigate the presence of *Staphylococcus aureus* and *Malassezia* species skin colonization in patients with atopic dermatitis.**Materials and methods.** Skin swabs were taken in 83 patients with atopic dermatitis and 70 healthy children to determine *Staphylococcus aureus* skin colonization. The level of *Malassezia* colonization in the samples was determined by polymerase chain reaction.**Results.** The affected skin in patients with atopic dermatitis was significantly more often colonized with *Staphylococcus aureus* than in healthy children (OR=3.974 (1.861–8.486)). SCORAD was significantly higher in *Staphylococcus aureus* carriers ($p < 0.05$). In the subgroup of *Staphylococcus aureus* carriers, children were older and the duration of disease was longer ($p < 0.05$). *Malassezia restricta* and *Malassezia globosa* were found in 11 patients with atopic dermatitis and 10 healthy children. The prevalence of *Malassezia* by species depended on sex and the presence of atopic dermatitis.**Conclusions.** *Staphylococcus aureus* skin colonization is significantly more prevalent in children with atopic dermatitis than in healthy people. *Malassezia* species are common on the skin of both patients with atopic dermatitis and healthy people, but the ratio of species may vary depending on the presence of disease.

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

No conflict of interests was declared by the author.

Key words: *Staphylococcus aureus*, *Malassezia*, atopic dermatitis, children.

Вступ

Атопічний дерматит (АД) — це хронічне захворювання шкіри, спричинене багатьма генетичними, імунними та екологічними факторами [9]. Пацієнти з АД мають дисфункцію шкірного бар'єра, що проявляється в підвищеній трансепідермальній втраті води, підвищенні рН, зниженні гідратації рогового шару та змінній мікробіоті. Мікробіом шкіри тісно пов'язаний з патогенезом АД із надмірним зростанням золотистого стафілокока на інфікованих ураженнях. Підвищена черезшкірна сенсibiлізація мікробними продуктами викликає

порочне коло, стимулюючи імунітет хазяїна, а це призводить до симптомів АД [10].

Порушення в структурі епідермального бар'єра є одним із факторів, що спричиняють колонізацію бактерій і грибків.

До 90% пацієнтів з АД колонізовані *Staphylococcus aureus*, причому переважання *Staphylococcus aureus* характерне саме для АД серед інших шкірних уражень. Дослідження показали, що прогресування та тяжкість АД пов'язані зі здатністю *Staphylococcus aureus* проникати через шкірний бар'єр, стимулюючи хронічне запалення шкіри [2]. Це може бути пов'язано з факторами вірулентності *Staphylococcus aureus*

та його здатністю ухилятися від шкірного імунітету пацієнтів з АД. Фібрoneктин *Staphylococcus aureus* має особливу спорідненість до запалення 2-го типу [2,10]. Крім того, *Staphylococcus aureus* виробляє ентеротоксини — суперантигени, що, як відомо, порушують шкірний бар'єр і викликають запалення TH2 [2].

Метааналіз 95 обсерваційних досліджень методів, заснованих на культурі, показав, що поширеність носійства *Staphylococcus aureus* у пацієнтів з АД становила 70% на ураженій шкірі порівняно з 39% на шкірі без уражень або шкірі у контрольній групі здорових дітей [8]. Наявність колонізації *Staphylococcus aureus* у цьому метааналізі пов'язана з тяжкістю АД та віком [8]. Н.У. Park та співавтори [4] встановили в дослідженні, проведеному в Кореї, що пацієнти з АД з гострими ураженнями шкіри мають вищий рівень колонізації — 74%, а хворі з хронічним перебігом — 38%. Також автори виявили, що рівень колонізації *Staphylococcus aureus* збільшувався з віком при обох типах перебігу АД. У дослідженні, проведеному в Швеції, виявлено значний зв'язок між високим ступенем колонізації *Staphylococcus aureus* на ураженій та неурраженій шкірі й тяжким АД в дорослих: змінними, пов'язаними з тяжким АД за показником SCORAD понад 40, були щільність *Staphylococcus aureus* (ВШ=5,4; 95% ДІ 1,85–15,9) і трансепідермальна втрата води (ВШ=3,4; 95% ДІ 1,17–10) [7]. L. Blicharz та співавтори [1] показали, що штами *Staphylococcus aureus*, які продукують біоплівку, ідентифіковані в 76,3% (29/38) та 79,1% (34/43) зразків із передніх носових ходів та ураженої шкіри відповідно ($p>0,05$) та в 48,5% (16/33) зразків із неурраженої шкіри ($p<0,03$). Пацієнти, колонізовані штамми *Staphylococcus aureus*, що продукують біоплівку, у передніх носових пазухах, показали статистично вищі середні значення загального та об'єктивного SCORAD, а також найбільший ступінь ураження шкіри під час спалахів за останній рік порівняно з пацієнтами, колонізованими штамми, що не продукують біоплівки.

В екстрактах *Malassezia* виявлено кілька компонентів, здатних зв'язувати IgE. Деякі фактори вірулентності, які продукуються *Malassezia spp.*, як зокрема грибкові ферменти і метаболіти, суттєво спричиняють розвиток АД. Під час колонізації здорової шкіри дріжджі виробляють низький рівень фосфоліпаз і ліпаз, але в процесі захворювання їхній рівень стає дуже високим, таким чином відіграючи роль у пошкодженні епідермального бар'єра. Крім того, в умовах

in vivo Malassezia виробляє меланін клітинної стінки і кілька біологічно активних індолів, наприклад, індирубін та індоло[3,2-b]карбазол, взаємодіючи з людським арил-гідрокарбон рецептором (AhR), таким чином, збільшує пошкодження УФ, апоптоз, клітинний цикл і канцерогенез, і може стимулювати як адаптивний, так і вроджений імунітет [3].

Meta дослідження — встановити наявність колонізації шкіри *Staphylococcus aureus* та видами *Malassezia* в пацієнтів з АД та взаємозв'язок із клінічними параметрами захворювання.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено пацієнтів з АД ($n=83$) віком від 6 місяців до 18 років (медіана 6 [3;10]) з алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 та медичного центру «Алерголог» (основна група), а також 70 дітей віком від 12 місяців до 18 років (6 [5;9]) без алергічних захворювань на момент огляду або за даними анамнезу (контрольна група).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та схвалено етичною комісією Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, усі пацієнти / батьки дітей дали інформовану згоду на участь.

Діагноз АД встановлено за критеріями Ханіфіна і Райки, за анамнезом хворого. Клінічні параметри пацієнтів включали вік, стать, вік початку захворювання та тяжкість АД. Тяжкість АД оцінено за допомогою індексу АД SCORing (SCORAD). SCORAD <25 вказує на легкий АД, SCORAD від 25 до 50 — на помірний АД, а SCORAD >50 (із максимальним індексом 103) — на тяжкий АД.

Бактеріологічне дослідження шкіри

Мазки зі шкіри брали за допомогою стерильного ватного тампона протягом 5 с на згинальній (антекубітальна ямка) поверхні руки в ураженій ділянці шкіри (шкіра з еритемою, папулами, везикулами, ексскріорією, лущенням). Тампони з відібраним матеріалом занурювали в пробірку з транспортним середовищем Amies та транспортували до лабораторії. З тампону робили висіви на кров'яний агар та жовтково-сольовий агар. Чашки з матеріалом інкубували в термостаті за температури 37°C протягом 24 годин. У разі відсутності видимих колоній інкубацію продовжували ще на 24 години за тих самих умов. З колоній, що вирости, готували мазки, які фарбували за Грамом. Для подальшого дослідження відбирали ко-

Таблиця

Послідовності праймерів і зондів для полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі

Вид <i>Malassezia</i>	Послідовність
<i>Malassezia globosa</i>	GlobF 5'-GGCCAAGCGCGCTCT-3' GlobR 5'-CCACAACCAAATGCTCTCCTACAG -3' GlobP 5'-FAM-ATC ATC AGG CAT AGC ATG -BHQ1
<i>Malassezia furfur</i>	FurF 5'-CTT TGG GAC ACA CTC TGC AA-3' FurR 5'-TCA CAA GAA CTG CTC CAT GC-3' FurP 5'-HEX-GCC TTT GTC ACT CTG TGG GT-BHQ1
<i>Malassezia restricta</i>	ResF 5'-GGC GGC CAA GCA GTG TTT -3' ResR 5'-AAC CAA ACA TTC CTC CTT TAG GTG A-3' ResP 5'-HEX-TTC TCC TGG CATGGCAT-BHQ1
<i>Malassezia slooffiae</i>	SlofF 5'-GGG ACA TCG TAG AGG GTG AA-3' SlofR 5'-CGC TTC CAT TTC GAC AAT TT-3' SlofP 5'-FAM-CAT GGA CGT ACC ATG CTT TG-BHQ1
<i>Malassezia sympodialis</i>	SymF 5'-TAG TGA AAG TTT CGG GCC TG-3' SymR 5'-GTA AGG GGA GGG AGA ATT CA-3' SymP 5'-HEX-GCG CCC ATC ACT ATA TCC AT-BHQ1
<i>Malassezia pachydermatis</i>	PachyF 5'-GGA AAC TAC AAC AGG CTC GC-3' PachyR 5'-CAC CAA CCT ACG CAA CAC AG-3' PachyP 5'-FAM-CAC CAC CGG TTA TTC CAA AC-BHQ1

лонії, що за результатами бактеріоскопії були утворені Гр⁺ коками. Далі ці колонії перевіряли на наявність каталази (здатність розщеплювати перекис водню, утворюючи воду і газоподібний кисень). Подальшу ідентифікацію каталазопозитивних колоній виконували на бактеріологічному аналізаторі Vitek2compact. Суб'єкти класифікували як носії, якщо культури були позитивними, тоді як ті, у кого культура виявилася негативною, класифікували як неносії.

Полімеразна ланцюгова реакція шкіри

Зразки шкіри відбирали з передпліччя за вищеписаною методикою з подальшим заморожуванням та зберіганням за температури -20^oC. ДНК для генотипування виділяли зі зразків за допомогою ДНК NeoPrep 100 (Neogen, Україна) відповідно до протоколу виробника. Концентрацію загальної ДНК визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США). Реакції ампліфікації проводили за допомогою системи полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) 7500 Fast Real-time PCR («Applied Biosystems», США). Рівень колонізації *Malassezia* у зразках шкіри визначали за допомогою ПЛР-аналізу в реальному часі з використанням праймерів, як описано Sugita та співавторами [6] (табл.).

Статистичний аналіз

Оскільки розподіл більшості характеристик вибірки відрізнявся від Гауссового (нормального) розподілу, статистична вибірка була неоднорідною, тому використовували непараметричні статистичні методи. Кількісні дані для кожної з груп дослідження були представлені як медіана — Ме [QI; QIII], категоріальні (дихотомічні якісні) змінні — як частота кожного зі значень (n) і відсоток (%) у групі. Відно-

шення шансів (ВШ) визначали для виявлення зв'язку колонізації *Staphylococcus aureus* та наявності АД. U-тест Манна—Уїтні використовували для порівняння відмінностей клінічних параметрів у носіїв *Staphylococcus aureus* і неносіїв.

Статистичну обробку проведено за допомогою програмного забезпечення EZR версії 1.32 (графічний інтерфейс R (версія 2.13.0)).

Результати дослідження та їх обговорення

Посів шкіри на наявність *Staphylococcus aureus* проведено у 83 хворих на АД (основна група) та у 70 здорових дітей (контрольна група). У групі хворих (основній) було 48 хлопчиків та 35 дівчаток, медіана віку становила 6 [3;9] років. З них 37 (44%) пацієнтів мали позитивний посів на *Staphylococcus aureus*, 46 (55%) пацієнтів — негативний. Серед дітей контрольної групи було 33 хлопчики та 37 дівчаток, медіана віку становила 6 [5;9] років. У контрольній групі у 12 (17%) дітей виявлено колонізацію *Staphylococcus aureus*, у 58 (82%) дітей висіяно нормальну мікрофлору. За результатами дослідження, шкіра дітей, хворих на АД, достовірно частіше була колонізована *Staphylococcus aureus* порівняно зі здоровими дітьми (ВШ=3,974 (1,861–8,486)).

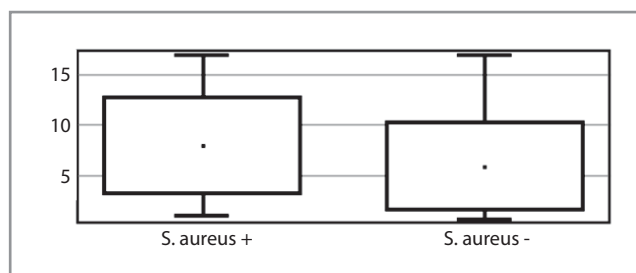


Рис. 1. Порівняння за віком дітей в підгрупах носіїв та неносіїв *Staphylococcus aureus*, p=0,048

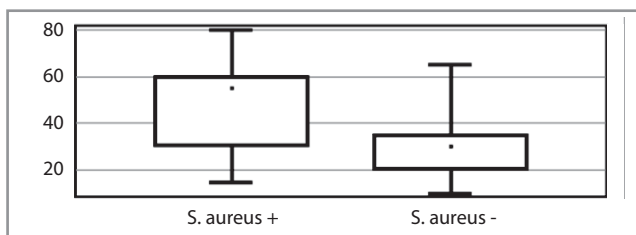


Рис. 2. Порівняння показника SCORAD у підгрупах носіїв та неносіїв *Staphylococcus aureus*, $p < 0,001$

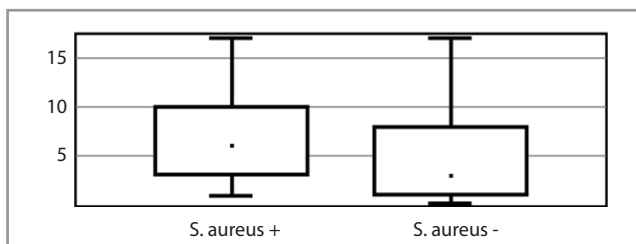


Рис. 3. Порівняння показників тривалості захворювання в підгрупах носіїв та неносіїв *Staphylococcus aureus*, $p = 0,019$

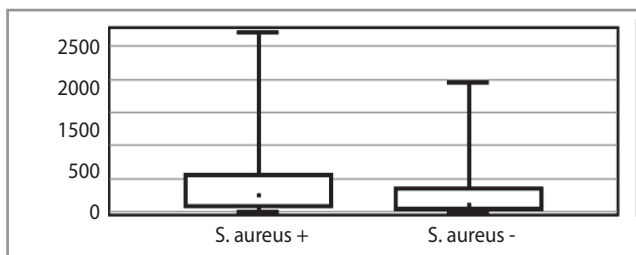


Рис. 4. Порівняння показників загального IgE в підгрупах носіїв та неносіїв *Staphylococcus aureus*, $p = 0,101$

Серед хворих дітей (основної групи) виявлено достовірну різницю у віці: діти з підгрупи носіїв *Staphylococcus aureus* були старші за дітей з підгрупи неносіїв ($p < 0,05$) (рис. 1).

Не виявлено достовірної різниці за статтю: серед носіїв *Staphylococcus aureus* було 20 хлопчиків та 17 дівчаток, серед неносіїв — 23 хлопчики та 23 дівчинки ($p > 0,05$). У групі хворих, які були носіями *Staphylococcus aureus*, 1 (2%) дитина мала АД легкого ступеня тяжкості, 16 (43%) дітей — середньої тяжкості, 20 (54%) дітей — тяжкий АД.

Серед неносіїв легкий АД діагностовано в 15 (32%) хворих, у 27 (58%) дітей — середньотяжкий, у 4 (8%) дітей — тяжкий АД. SCORAD був достовірно вищим у носіїв *Staphylococcus aureus* ($p < 0,05$) (рис. 2).

Також проведено порівняння даних двох підгруп основної групи за показниками тривалості захворювання — у підгрупі носіїв *Staphylococcus aureus* медіана тривалості захворювання на АД (роки) становила 6 [3;10], у підгрупі неносіїв — 3 [1;8]. У підгрупі носіїв *Staphylococcus aureus* тривалість захворювання на АД була достовірно довшою ($p < 0,05$) (рис. 3).

У підгрупі носіїв *Staphylococcus aureus* медіана показників IgE становила 238 [65;560], у підгрупі неносіїв — 98 [23;344]. Незважаючи на дещо вищі показники загального IgE, у підгрупі носіїв *Staphylococcus aureus* не виявлено статистично достовірної різниці ($p > 0,05$) (рис. 4).

За результатами проведення ПЛР-мазків шкіри, у пробах не виявлено *Malassezia sympodialis* та *Malassezia furfur*, а *Malassezia pachydermatis* та *Malassezia slooffiae* виявлено в 10 хворих дітей (основної групи) та 1-го здорового пацієнта (контрольної групи), тому ці дані не проаналізовано. *Malassezia restricta* та *Malassezia globosa* виявлено в 11 хворих пацієнтів та 10 здорових дітей. Серед дітей з АД було 3 хлопчики та 7 дівчаток, середній вік — 6 років. Встановлено значне переважання *Malassezia globosa* над *Malassezia restricta*, особливо серед хлопчиків. Серед здорових осіб було 4 хлопчики і 6 дівчаток, середній вік — 7,5 року. Співвідношення *Malassezia globosa* і *Malassezia restricta* було на користь *Malassezia globosa*, але не таке значуще, як у пацієнтів, і так само помітніше серед хлопчиків.

За результатами дослідження, шкіра дітей, хворих на АД, достовірно частіше була колонізована *Staphylococcus aureus* порівняно зі здоровими ($p < 0,05$). Серед хворих на АД 44% мали позитивний посів на *Staphylococcus aureus*, 55% — негативний, тоді як серед здорових дітей в 17% виявлено колонізацію *Staphylococcus aureus*, у 82% висіяно нормальну мікрофлору. Діти з підгрупи носіїв *Staphylococcus aureus* були старші за дітей з підгрупи неносіїв ($p < 0,05$), тривалість захворювання на АД була довшою в підгрупі носіїв *Staphylococcus aureus* ($p < 0,05$). SCORAD був достовірно вищим у носіїв *Staphylococcus aureus* ($p < 0,05$).

Отже, показник колонізації ураженої шкіри при АД в наведеному дослідженні був дещо меншим за показники, встановлені в інших дослідженнях [2,5,8,9]. Оскільки колонізація *Staphylococcus aureus*, як показано, залежить від віку та тяжкості АД. Це найімовірніше пов'язано з тим, що дослідження включало тільки дітей, вагома частка яких мала легкий ступінь тяжкості.

Висловлено припущення, що змінене співвідношення видів *Malassezia*, які колонізують шкіру, може бути причиною тяжкого АД. Для вивчення цього проведено порівняння співвідношення колонізації шкіри при АД та шкіри здорових дітей. Виявлено, що розподіл *Malassezia* за видами різний серед хворих і

дітей контрольної групи і, ймовірно, залежить від статі: значне переважання *Malassezia globosa* над *Malassezia restricta* було помітнішим серед дітей з АД, зокрема серед хлопчиків. У дослідженні Sugita та співавтори показали, що рівень *Malassezia* на шкірі здорових осіб відрізняється в різних статей і змінюється з віком із переважанням *Malassezia restricta* в чоловіків японської популяції [6]. M. Saad та співавтори проаналізували колонізацію шкіри з різнокольоровим лишаем, а також у здорових осіб із *Malassezia globosa* і *Malassezia restricta* за допомогою ПЛР і показали, що *Malassezia globosa* переважала в місцях ураження, тоді як *Malassezia restricta* — у неуразених ділянках шкіри [5]. Отже, поширення *Malassezia* за видами, ймовірно, залежить від віку, статі та наявності захворювання шкіри, такого як АД, та зумовлене різною активністю сальних залоз і вмістом жирних кислот на шкірі. Однак кількість зразків у цьому дослідженні була занадто обмеженою, щоб зробити остаточні висновки.

Висновки

Встановлено, що колонізація шкіри *Staphylococcus aureus* значно переважає в дітей, хворих на АД, порівняно зі здоровими (ВШ=3,974 (1,861–8,486)): серед хворих на АД

44% мали позитивний посів на *Staphylococcus aureus*, 55% — негативний; серед здорових у 17% випадках виявлено колонізацію *Staphylococcus aureus*, у 82% висіяно нормальну мікрофлору. Діти з колонізацією *Staphylococcus aureus* були старші за тих, у кого висіяно нормальну мікрофлору ($p < 0,05$), та мали довшу тривалість захворювання на АД ($p < 0,05$). SCORAD був достовірно вищим у носіїв *Staphylococcus aureus* ($p < 0,05$).

За результатами вивчення колонізації шкіри видами *Malassezia* виявлено значне переважання *Malassezia globosa* над *Malassezia restricta* серед дітей з АД, зокрема серед хлопчиків. Встановлено, що види *Malassezia* поширені на шкірі як пацієнтів з АД, так і в здорових дітей, але співвідношення видів може різнитися залежно від наявності АД.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Подяка. Автор висловлює подяку пацієнтам та їхнім батькам, медичним працівникам алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 та медичного центру «Алерголог», Інституту фізіології імені О.О. Богомольця Національної академії наук України, сектор «Молекулярна фізіологія».

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Blicharz L, Michalak M, Szymanek—Majchrzak K, Młynarczyk G, Skowroński K, Rudnicka L, Samochocki Z. (2021). The Propensity to Form Biofilm in vitro by *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from the Anterior Nares of Patients with Atopic Dermatitis: Clinical Associations. *Dermatology* (Basel, Switzerland). 237 (4): 528-534. doi: 10.1159/000511182.
- Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung D. (2019). Interactions Between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus* Infection: Clinical Implications. *Allergy, asthma & immunology research*. 11 (5): 593-603. doi: 10.4168/aaair.2019.11.5.593.
- Nowicka D, Nawrot U. (2019). Contribution of *Malassezia* spp. to the development of atopic dermatitis. *Mycoses*. 62 (7): 588-596. doi: 10.1111/myc.12913.
- Park G, Moon BC, Choi G, Lim HS. (2021). Cera Flava Alleviates Atopic Dermatitis by Activating Skin Barrier Function via Immune Regulation. *International journal of molecular sciences*. 22 (14): 7531. doi: 10.3390/ijms22147531.
- Saad M, Sugita T, Saeed H, Ahmed A. (2013). Molecular epidemiology of *Malassezia globosa* and *Malassezia restricta* in Sudanese patients with pityriasis versicolor. *Mycopathologia*. 175 (1-2): 69-74. doi: 10.1007/s11046-012-9587-y.
- Sugita T, Suzuki M, Goto S, Nishikawa A, Hiruma M, Yamazaki T, Makimura K. (2010). Quantitative analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota in 770 healthy Japanese by age and gender using a real-time PCR assay. *Medical mycology*. 48 (2): 229-233. doi: 10.1080/13693780902977976.
- Tauber M, Balica S, Hsu CY, Jean-Decoster C, Lauze C, Redoules D, Viodé C, Schmitt AM, Serre G, Simon M, Paul CF. (2016). *Staphylococcus aureus* density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 137 (4): 1272-1274.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.052.
- Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. (2016). Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 175 (4): 687-695. doi: 10.1111/bjd.14566.
- Volosovets OP, Beketova GV, Berezenko VS, Mityuryaeva IA, Volosovets TN, Pochinok TV. (2021). Dynamics of morbidity and prevalence of atopic dermatitis in children of Ukraine over the past 20 years: medical and environmental aspects. *Pediatrics. Vostochnaia Yevropa*. 9 (2): 206-216. [Волосовец ОП, Бекетова ГВ, Березенко ВС, Митюряева ИА, Волосовец ТН, Починок ТВ. (2021). Динамика заболеваемости и распространенности atopического дерматита у детей Украины за последние 20 лет: медико-экологические аспекты Педиатрия. Восточная Европа. 9 (2): 206-216]. doi: 10.34883/PI.2021.9.2.005.
- Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. (2021). The infectious complications of atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 126 (1): 3-12. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.002.

Відомості про авторів:

Мозирська Олена Вікторівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії №2 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. А. Навої, 3; тел. (044) 540-96-26. <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>.
Стаття надійшла до редакції 13.12.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.

УДК 613.84+616.31+613.96

І.С. Лісецька, М.М. Рожко

Вивчення стоматологічного статусу в осіб підліткового та юнацького віку, які палять

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 44-49. doi 10.15574/SP.2022.122.44

For citation: Lisetska IS, Rozhko MM. (2022). Study of dental status in teenagers and young adults who smoke. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 44-49. doi 10.15574/SP.2022.122.44.

На сьогодні паління є модифікованим фактором ризику формування й прогресування основних стоматологічних захворювань. Ротова порожнина (РП) є першим бар'єром на шляху тютюнового диму з токсинами і канцерогенами, які входять до його складу. Отже, питання щодо вивчення впливу шкідливої звички паління на стоматологічний статус в осіб підліткового та юнацького віку є актуальним.

Мета - вивчити вплив шкідливої звички паління на стоматологічний статус в осіб підліткового та юнацького віку.

Матеріали та методи. Вивчено стоматологічний статус у 114 осіб підліткового та юнацького віку (від 15 до 24 років), яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, які регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, які регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, які регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOS); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички паління. Було визначено поширеність і інтенсивність карієсу зубів, стан гігієни РП за допомогою індексу ОНІ-S.

Результати. Встановлено, що поширеність карієсу в середньому становило 89,85%. Показник індексу інтенсивності карієсу зубів у середньому становив $5,84 \pm 0,39$ бала. Структура індексу гігієни РП ОНІ-S виявила, що в обстежених I групи — дорівнював $1,77 \pm 0,02$ бала, в обстежених II групи — $1,53 \pm 0,01$ бала, в обстежених III групи — $1,46 \pm 0,02$ бала. В обстежених IV групи показник індексу виявився значно нижчим — $0,87 \pm 0,03$ бала. В осіб I групи значення індексу РМА становило $38,6 \pm 3,26\%$, в осіб II групи — $33,7 \pm 2,52\%$, в осіб III групи — $31,6 \pm 1,84\%$, в осіб IV групи — $22,8 \pm 2,73\%$.

Висновки. Під час дослідження встановлено негативний вплив шкідливої звички паління на стоматологічний статус в осіб підліткового та юнацького віку.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підлітки, юнаки, поширеність карієсу, КПВ, індекс гігієни ОНІ-S, РМА, паління.

Study of dental status in teenagers and young adults who smoke

I.S. Lisetska, M.M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Today smoking is a modified risk factor for the formation and progression of major dental diseases. Oral cavity (OC) is the first barrier to tobacco smoke with toxins and carcinogens that are part of it. Thus, the question of studying the impact of bad smoking habits on the dental status of adolescents and young is relevant.

Purpose — to examine the effect of bad smoking habits on dental status in adolescents and young adults.

Materials and methods. The dental status of 114 adolescents and young people (15 to 24 years old) was studied, which were divided into groups: Group I involved 26 people who regularly smoke traditional cigarettes; to the second group — 22 people who regularly smoke electronic cigarettes (Vapi); to group III — 23 people who regularly smoke tobacco heaters (IQOS); to group IV — 43 people without a bad habit of smoking. The prevalence and intensity of dental caries, the state of hygiene of OC were determined using the OHI-S index.

Results. It was found that the prevalence of caries averaged 89,85%. The index of the intensity of dental caries averaged $5,84 \pm 0,39$ points. The structure of the OHI-S OC hygiene index revealed that in the subjects of the first group it was equal to $1,77 \pm 0,02$ points, in the subjects of the second group — $1,53 \pm 0,01$ points, in the subjects of the third group — $1,46 \pm 0,02$ points. In the surveyed group IV, the index was much lower — $0,87 \pm 0,03$ points. In persons of group I the value of the PMA index was $38,6 \pm 3,26\%$, in persons of group II — $33,7 \pm 2,52\%$, in persons of group III — $31,6 \pm 1,84\%$, in persons of group IV — $22,8 \pm 2,73\%$.

Conclusions. The study found a negative impact of harmful smoking habits on the dental status of adolescents and young adults.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: adolescents, young adults, caries prevalence, CPV, OHI-S hygiene index, PMA, smoking.

За останні десятиріччя паління набуло характеру епідемії, що значно поширене серед різних верств населення, чоловіків і жінок, різних вікових груп [18]. В Україні ситуацію з цією шкідливою звичкою експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) оцінюють як критичну — кількість осіб, що палять, становить 40% населення, водночас із кожним роком цей показник стрімко зростає. За споживанням сигарет Україна посідає 17-те місце у світі. За даними інформаційного центру з проблем алкоголю, паління і наркотиків, в Україні палять сигарети 19 млн осіб

віком від 15 років (з них 34% палять щодня, 6% — час від часу), що є найвищим показником серед країн Європи. До цієї шкідливої звички щорічно долучаються понад 500 тис. молоді. Кожний третій підліток віком 12–14 років і кожний другий підліток віком від 15 років палить сигарети. Близько 80% осіб починають палити сигарети у віці до 18 років [11,21,23]. За останні роки серед осіб підліткового та юнацького віку стають популярними альтернативні види паління. Так, понад 50% підлітків віком 15–17 років в Україні палять електронні сигарети; 7,5% пробували системи для нагрівання тютюну [1,12,14–16].

Саме тому викликає занепокоєння те, що ця шкідлива звичка є дуже поширеною серед дітей та підлітків, адже підлітковий вік є вирішальним із точки зору формування світогляду, життєвих цінностей, ставлення до шкідливих звичок, зокрема до тютюнопаління. Підлітковий вік є важливим періодом, у якому закладається фундамент здоров'я в майбутньому, водночас це період, коли виникають захворювання, що можуть призвести до погіршення здоров'я в зрілому віці, тим паче відмічається стійка тенденція до «омолодження» захворювань. Відомо, що чим молодший вік початку паління — тим більш згубний вплив воно чинить на здоров'я, тим динамічніше розвивається епідемія [1,11,14,15].

Паління є не тільки однією з актуальних сучасних соціальних проблем, але й медичною [2,4,9,17]. Крім того, на сьогодні сигарети розглядаються як наркотичні речовини. Відомо, що в дітей та підлітків досить швидко виникає звикання до нікотину [5,15]. Водночас у 2002 р. тютюновий дим офіційно оголошений канцерогеном, оскільки не існує безпечного рівня навантаження ним [19]. Така шкідлива звичка є доведеною причиною багатьох тяжких захворювань (онкологічних, серцево-судинних, респіраторних, стоматологічних тощо), втрати працездатності та передчасної смерті, яким людство здатне запобігти. За даними звіту ВООЗ, від вживання тютюну щороку гинуть понад 5 млн осіб; очікується, що до 2030 р. ця кількість зросте до 8 млн смертей щорічно [18,19].

На сьогодні паління є модифікованим фактором ризику формування і прогресування основних стоматологічних захворювань серед різних вікових груп, особливо серед осіб підліткового та юнацького віку. Ротова порожнина (РП) є першим бар'єром на шляху тютюнового диму з токсинами і канцерогенами, які входять до його складу. Встановлено, що паління може викликати специфічні для курців захворювання, такі як онкологічні новоутворення, лейкоплакія Таппейнера, меланоз курців, а також поглиблює та спричиняє прогресування стоматологічних захворювань. Зокрема, тютюнопаління в РП може викликати зміну кольору зубів, неприємний запах із рота, розвиток карієсу, а особливо запальні процеси в тканинах пародонту. Переважно виявляється строга кореляційна залежність між інтенсивністю, стажем паління та виникненням і розвитком патологічних змін у різних органах та системах, у тому числі в РП [8,13,18,23]. Водночас відомо, що здоров'я

РП є одним із вагомих показників загального здоров'я, благополуччя та якості життя людини [6,20].

Отже, питання щодо вивчення впливу шкідливої звички паління на стоматологічний статус в осіб підліткового та юнацького віку для подальшої розробки схеми лікувально-профілактичних заходів є актуальним.

Мета дослідження — вивчити вплив шкідливої звички паління на стоматологічний статус в осіб підліткового та юнацького віку.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено стоматологічний статус у 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років (50 осіб підліткового (від 15 до 18 років) та 64 особи юнацького (від 18 до 24 років) віку), (класифікація вікової періодизації запропонована ООН 1982 р. — Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications), яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, які регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, які регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, які регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOS); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички паління. Усі учасники спостереження на період обстеження не скаржилися на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів.

Стоматологічне обстеження груп спостереження здійснено за загальноприйнятою методикою, за рекомендаціями ВООЗ із використанням суб'єктивних (скарги, анамнез життя, анамнез хвороби), об'єктивних (основних: огляд, пальпація, зондування, перкусія; додаткових: діагностика карієсу за допомогою апарата «Diagnodent» (KaVo), який функціонує за допомогою технології лазерної флюорисценції, що дає змогу виявити карієс на ранніх стадіях, індексна оцінка гігієни РП, стану твердих тканин зубів і стану тканин пародонту) методів та заповнення медичної документації. Отримані дані кожного обстеженого внесено до амбулаторної карти стоматологічного хворого і до розробленої карти обстеження.

Оцінку поширеності карієсу зубів здійснено у відсотках. Для цього кількість осіб, у яких були каріозні порожнини, поділено на загальну кількість обстежених і помножено на 100. Інтенсивності карієсу зубів проведено за індексом інтенсивності каріозного процесу

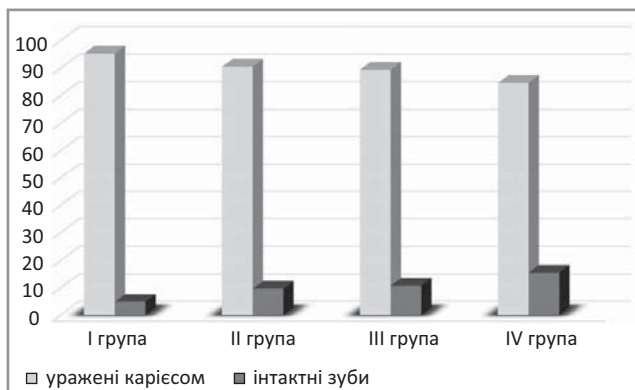


Рис. 1. Поширеність карієсу зубів в осіб груп спостереження (%)

КПВ, що являє собою суму кількості уражених карієсом (К), пломбованих (П) та видалених зубів (В). Середню величину індексу розраховано шляхом знаходження суми індивідуальних індексів і ділення на кількість обстежених. Стан гігієни РП визначено за допомогою індексу Гріна–Вермільйона (ІГ) (Oral Hygiene Index–Simplified, Green–Vermillion, 1964), який дає змогу виявляти не тільки зубний наліт, але й зубний камінь. Для встановлення стану тканин пародонту використано індекс РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний індекс, модифікація С. Parma, 1960) [8,10,22].

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», у якій згруповано матеріали за контингентом вивчення (розрахункових відносних і середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частина завдань щодо розробки даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» та «Statistica 12.0», зокрема, програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення [3,7].

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказів Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690, від 03.08.2012 № 616. Протокол клініко-лабораторних досліджень схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021).

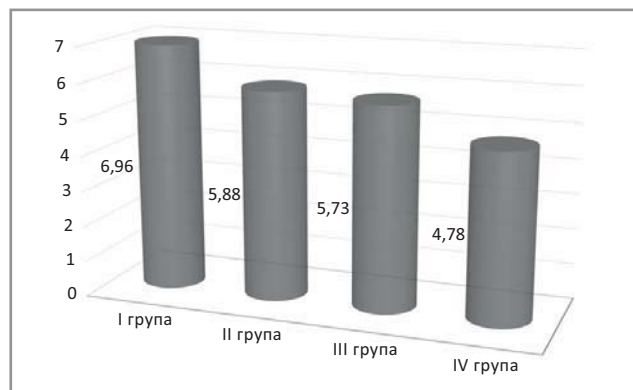


Рис. 2. Інтенсивність карієсу зубів в обстежених груп спостереження (бали)

Результати дослідження та їх обговорення

Детальне клінічне обстеження стану твердих тканин зубів показало, що поширеність карієсу серед осіб підліткового та юнацького віку в середньому становила 89,85%, що, згідно з критеріями ВООЗ, відповідало високому рівню. При цьому в осіб I групи поширеність карієсу становила 95,2%, що в 1,1 раза вище, ніж в обстежених інших груп порівняння: у II групі – 90,4%, у III групі – 89,3%, у IV групі – 84,5%. Інтактні зуби в I групі були тільки в 4,8%, у II групі – 9,6%, у III групі – 10,7%, у IV групі – 15,5% (рис. 1).

Показник індексу інтенсивності карієсу зубів (КПВ) в обстежених осіб у середньому становив $5,84 \pm 0,39$ бала. Під час аналізу індексу КПВ виявлено, що такий індекс був значно вищим у I групі ($6,96 \pm 0,26$ бала), що в 1,2 раза вище стосовно II та III груп (відповідно $5,88 \pm 0,45$ і $5,73 \pm 0,52$ бала; $p < 0,05$). Індекс КПВ в обстежених осіб IV групи становив $4,78 \pm 0,31$, що було в 1,4 раза менше, ніж в осіб I групи; $p < 0,001$ (рис. 2).

Отже, в осіб підліткового та юнацького віку, які палять, значення КПВ виявилось вищим, ніж в обстежених без цієї шкідливої звички,

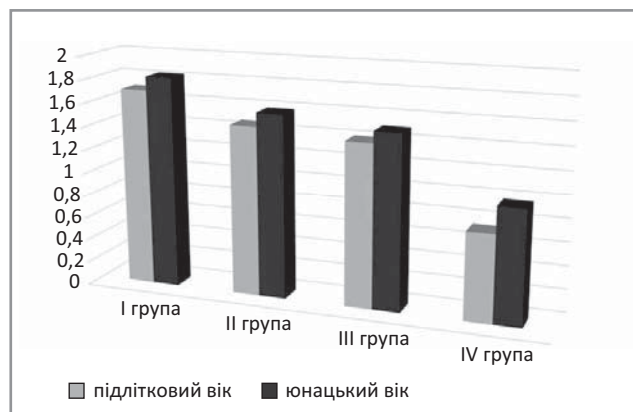


Рис. 3. Показники індексу гігієни (ОHI-S) в осіб підліткового та юнацького віку (бали)

Таблиця

Індексна оцінка стану ротової порожнини в групах порівняння (M±m)

Показник	I група (n=26)	II група (n=22)	III група (n=23)	IV група (n=43)
ОНІ-S, бал	1,77±0,02	1,53±0,01*	1,46±0,02*	0,87±0,03*
РМА, %	38,4±3,26	33,7±2,52	31,6±1,84	22,8±2,73*

Примітка: *p<0,001 — достовірність різниці значень стосовно групи порівняння.

найвищі показники зареєстровано в I групі спостереження.

Структура індексу гігієни РП ОНІ-S в обстежених показала, що найгірші показники були в осіб підліткового та юнацького віку, які палять традиційні сигарети. В обстежених I групи відмічався незадовільний стан гігієни РП, індекс ОНІ-S у них дорівнював 1,77±0,02 бала. Стан гігієни РП в осіб підліткового та юнацького віку, які палять альтернативні види сигарет, відповідав задовільному рівню, що підтверджувалося значенням індексу ОНІ-S: в обстежених II групи — 1,53±0,01 бала, в обстежених III групи — 1,46±0,02 бала. В обстежених IV групи стан гігієни РП був також задовільним, однак показник індексу виявився значно нижчим — 0,87±0,03 бала (табл.).

Під час аналізу стану гігієни РП окремо в підгрупах осіб підліткового та юнацького віку простежувалася тенденція погіршення структури індексу ОНІ-S залежно від віку та стажу паління. Так, у підлітків, які палять традиційні сигарети, значення індексу ОНІ-S становило 1,71±0,01 бала, що 1,1 раза менше, ніж в осіб юнацького віку тієї ж групи — відповідно 1,83±0,03 бала (p<0,001). Аналогічна тенденція відмічалася в інших групах: у підлітків II групи значення індексу ОНІ-S становило 1,47±0,02 бала, в осіб юнацького віку тієї ж групи — 1,59±0,01 бала (p<0,001); у підлітків III групи значення індексу ОНІ-S становило 1,41±0,03 бала, в осіб юнацького віку тієї ж групи — 1,51±0,02 бала (p<0,05).

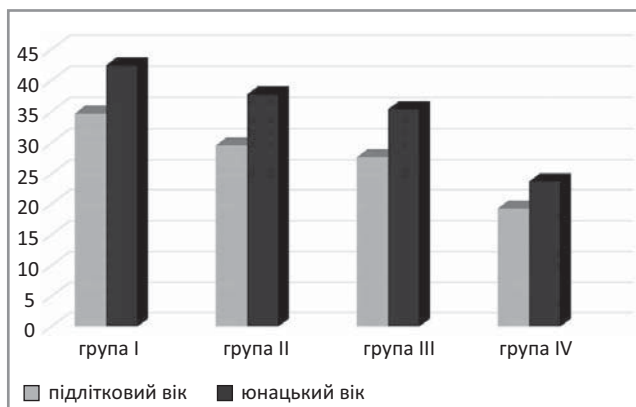


Рис. 4. Показники індексу РМА в осіб підліткового та юнацького віку (%)

У підлітків IV групи значення індексу ОНІ-S становило 0,75±0,01 бала, що 1,3 раза менше, ніж в осіб юнацького віку тієї ж групи — відповідно 0,98±0,02 бала; p<0,001 (рис. 3).

Для встановлення ступеня тяжкості запального процесу в яснах визначено індекс РМА. Виявлено, що в осіб I групи значення індексу РМА в середньому становило 38,6±3,26%, що свідчить про наявність запального процесу в яснах середнього ступеня тяжкості. В осіб II та III груп результати значення індексу РМА також відповідали середньому ступеню тяжкості запального процесу в яснах, однак результати були нижчими, ніж в осіб I групи. В осіб II групи воно становило 33,7±2,52%, в осіб III групи — 31,6±1,84%. В осіб IV групи значення індексу РМА в середньому становило 22,8±2,73%, що вказує на розвиток запального процесу в яснах легкого ступеня тяжкості. Аналіз показників індексу РМА показав зростання значень відносно наявності та виду шкідливої звички. Найвищі показники виявлено в обстежених I групи. Найменші показники виявлено в обстежених IV групи без шкідливої звички паління, що було в 1,6 раза менше, ніж в обстежених I групи, які палять традиційні сигарети, p<0,001 (табл.).

Під час аналізу показників індексу РМА окремо по підгрупах в осіб підліткового та юнацького віку простежувалася тенденція до збільшення показника індексу РМА залежно від віку та стажу куріння. Так, у підлітків, які палять традиційні сигарети, значення індексу РМА становило 34,7±1,53 бала, що в 1,2 раза було менше, ніж в осіб юнацького віку тієї ж групи — відповідно 42,5±3,62 бала. Аналогічна тенденція простежувалася в інших групах — у підлітків II та III груп значення індексу РМА в 1,3 раза було менше, ніж значення індексу РМА в осіб юнацького віку: у підлітків II групи значення індексу РМА становило 29,6±2,43 бала, в осіб юнацького віку тієї ж групи — 37,8±4,11 бала; у підлітків III групи значення індексу ОНІ-S становило 27,7±3,26 бала, в осіб юнацького віку тієї ж групи — 35,4±2,78 бала. У підлітків IV групи значення індексу РМА становило

19,3±1,45 бала, що в 1,2 раза було менше, ніж в осіб юнацького віку тієї ж групи – відповідно 23,8±2,73 бала (рис. 4).

Висновки

Під час дослідження встановлено негативний вплив шкідливої звички паління, як традиційних сигарет, так і сучасних альтернативних засобів, на стоматологічний статус в осіб підліткового та юнацького віку. Отримані результати показали, що невід’ємною складовою діяльності лікаря-стоматолога має бути просвітницька робота стосовно мотивації до навчання та дотримання індивідуальної гігієни РП, а також диспансеризація осіб підліткового та юнацького віку. Особливу увагу слід приділяти аспектам виникнення та укорінення шкідливих звичок, зокрема паління, адже відомо, що без припинення паління неможливо досягти стійких і довготривалих результатів лікувально-профілактичних заходів. Тому обов’язково потрібно звертати увагу та вносити

до алгоритму надання лікувально-профілактичної допомоги гігієнічне навчання і виховання та мотиваційні бесіди щодо припинення паління.

Перспективи подальших досліджень полягають у науковому обґрунтуванні підходів до розробки та впровадження в подальшому програми профілактичних заходів для формування стійкої мотивації до відмови від паління, а також до збереження і зміцнення здоров’я серед осіб підліткового та юнацького віку.

Зв’язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Це дослідження є фрагментом планової НДР: «Комплексне морфо-функціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0121U109242.

Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Chaplyak AP, Romanov OP, Nagy BYa. (2018). Problems of tobacco prevention among adolescents. *Economics and health law*. 2 (8): 142–143. [Чапляк АП, Романів ОП, Надь БЯ. (2018). Проблеми профілактики тютюнопаління серед підлітків. *Економіка і право охорони здоров’я*. 2 (8): 142–143].
- Chumakova YuG, Kosenko KN, Vishnevskaya AA. (2012). Smoking — as a risk factor for periodontal disease (literature review). *Bulletin of dentistry*. 6 (79): 86–95. [Чумакова ЮГ, Косенко КН, Вишневская АА. (2012). Курение — как фактор риска заболеваний пародонта (обзор литературы). *Вісник стоматології*. 6 (79): 86–95].
- Decik OZ. (2011). Methodical approaches to generalization of scientific research results. *Galician Medical Bulletin*. 18 (2): 5–8. [Децик ОЗ. (2011). Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень. *Галицький лікарський вісник*. 18 (2): 5–8].
- Dobryanskaya OV. (2018). Smoking e-cigarettes as a risk factor for the health of modern adolescents. *Child health*. 5 (13): 456–461. [Добрянська ОВ. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров’я сучасних підлітків. *Здоров’я ребенка*. 5 (13): 456–461].
- ENSP. (2015). A guide to the treatment of tobacco dependence instead of a guide to smoking cessation. *ENSP European Network for Smoking Prevention and Tobacco Use*. II: 195. [ENSP. (2015). Посібник з лікування тютюнової залежності замість посібника з припинення тютюнопаління. *ENSP Європейська мережа з профілактики куріння та вживання тютюну*. II: 195]. URL: http://tobaccocontrol.org.ua/uploads/elfinder/news/ttdg_ua_otto.pdf.
- Fisher J, Selikowitz H-S, Mathur M, Varenne B. (2018). Strengthening oral health for universal health coverage. *Lancet*. 392 (10151): 899–901. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31707-0.
- Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. (2007). *Biostatistics: A Guide to Design, Biostatistics. Analysis and Discovery*. Amsterdam, etc.: Elsevier Academic Press: 502.
- Homenko LO. (2015). Therapeutic dentistry for children. [Хоменко ЛО. (2015). *Терапевтична стоматологія*. 2: 328].
- Horbas IM. (2011). Risk factors for cardiovascular disease: smoking. *Practical angiology*. 7–8: 46–47. [Горбась ІМ. (2011). Фактори ризику серцево-судинних захворювань: куріння. *Практична ангіологія*. 7–8: 46–47]. URL: <https://angiology.com.ua/ua/archive/2011/7-8%2846-47%29/article-439/faktori-riziku-sercevo-sudinnih-zahvoryuvan-kurinnya>.
- Kaskova LF. (2019). Prevention of dental diseases: a textbook. Lviv: PE «Magnolia 2006»: 404. [Каськова ЛФ. (2019). Профілактика стоматологічних захворювань: підручник. Львів: ПП «Магнолія 2006»: 404].
- Korolyova ND, Chorna VV, Humeniuk NI, Angelska VYU, Khlestova SS. (2019). Prevalence of smoking among medical students. *Environment and Health*. 3: 28–30. [Корольова НД, Чорна ВВ, Гуменюк Ні, Ангельська ВЮ, Хлестова СС. (2019). Поширеність паління серед студентів-медиків *Environment and Health*. 3: 28–30].
- Krivenko LS, Tishchenko OV, Lepilina KM. (2020). Influence of alternative smoking methods on the features of objective and subjective indicators of oral health. *Problems of continuing medical education and science*. 2 (38): 20–23. [Кривенко ЛС, Тіщенко ОВ, Лепіліна КМ. (2020). Вплив альтернативних методів паління на особливості об’єктивних та суб’єктивних показників здоров’я ротової порожнини. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2 (38): 20–23].
- Mamedov FU, Safarov DA, Alekserova SM. (2017). Pathogenetic aspects of the influence of smoking on the condition of organs and tissues of the oral cavity. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2 (136): 367–372. [Мамедов ФЮ, Сафаров ДА, Алексерова СМ. (2017). Патогенетические аспекты влияния курения на состояние органов и тканей полости рта. *Вісник проблем біології та медицини*. 2 (136): 367–372].
- Nadezhdin AV, Tetenova EY, Sharova EV. (2016). Nicotine addiction: diagnosis and treatment. *Journal of Medicine*. 3: 164–189. [Надеждин АВ, Тетенова ЕЮ, Шарова ЕВ. (2016). Зависимость от никотина: диагностика и лечение. *Журнал «Медицина»*. 3: 164–189].

15. Picas OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 1 (126): 48–52. [Пікас ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. *Вісник проблем біології і медицини*. 1 (126): 48–52].
16. Richard Miech, Lloyd Johnston, Patrick M. O'Malley, Jerald G. Bachman. (2019). Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019. *N Engl J Med*. 381: 1490–1491.
17. Romanova YuG, Zolotukhina OL. (2018). Influence of exogenous factor — smoking and concomitant pathology of the stomach on the condition of periodontal tissues (literature review). *Experimental and clinical dentistry*. 1 (2): 14–17. [Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. (2018). Вплив екзогенного фактора — тютюнопаління та супутньої патології шлунка на стан тканин пародонта (огляд літератури). *Експериментальна та клінічна стоматологія*. 1 (2): 14–17].
18. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). *Clinical dentistry*. 2: 27–33. [Щерба ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2: 27–33].
19. Vankhanova TO. (2019). Passive smoking during pregnancy and its consequences for the newborn. The current state of the problem (literature review). *Modern pediatrics. Ukraine*. 4 (100): 53–59. [Ванханова ТО. (2019). Пасивне паління під час вагітності та його наслідки для новонародженої дитини. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*. 4 (100): 53–59].
20. WHO. (2018). Oral health. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
21. WHO. (2021). Prevalence of tobacco smoking. Global Health Observatory (GHO) data. <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>
22. Wolf HF, Rateitzhack EM, Rateitzhack K. (2008). *Periodontology: Textbook*. M: MEDpress-informorm: 35–52. [Вольф ГФ, Ратейцхак ЭМ, Ратейцхак К. (2008). *Пародонтология: Учебник*. М: МЕДпресс-информорм: 35–52].
23. Zhadko SI, Gerasimenko FI, Kolyuchkina EA, Kolbasin PN, Severinova IV, Mironova IV. (2012). Influence of chronic nicotine intoxication on the condition of the oral mucosa. *Taurian Medical and Biological Bulletin*. 1 (57): 80–83. [Жацько СИ, Герасименко ФІ, Колючкіна ЕА, Колбасин ПН, Северінова ІВ, Міронова ІВ. (2012). Влияние хронической никотиновой интоксикации на состояние слизистой оболочки полости рта. *Таврический медико-биологический вестник*. 1 (57): 80–83].

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к. мед. н., доц. каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.

Рожко Микола Михайлович — д. мед. н., проф. каф. стоматології ПО Івано-Франківського НМУ, Засл. діяч науки і техніки України. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6876-2533>.

Стаття надійшла до редакції 08.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.

UDC 616.832-009.54

O.V. Nazar¹, O.I. Hurzhii², V.Yu. Martyniuk¹, R.O. Moiseienko¹
Application of ICF classification system in functional assessment of children with spinal muscular atrophy

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 50-54. doi 10.15574/SP.2022.122.50

For citation: Nazar OV, Hurzhii OI, Martyniuk VV, Moiseienko RO. (2022). Application of ICF classification system in functional assessment of children with spinal muscular atrophy. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 50-54. doi 10.15574/SP.2022.122.50.

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare genetic inherited neuromuscular disease that requires a comprehensive multidisciplinary approach to diagnosis and treatment.

Purpose — to provide a review of scientific works on comprehensive care for children with SMA according to the principles of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), standardized tools for assessing the functional status of the patient.

Materials and methods. The article presents the data of the literature review on the use of ICF principles in the organization of care for children with SMA, the use of standardized tools for assessing the functional status of the patient.

Review and discussion. The implementation of the ICF in daily practice helps to improve the rehabilitation aid to children with SMA. Using the philosophy of the ICF, physicians began to comprehensively assess the health of the child, to estimate the functionality of the child using standardized tools, to form rehabilitation goals in accordance with the functional capabilities of the child, to determine environmental factors which do not allow the child to fully realize their rehabilitation potential.

Conclusions. ICF makes it possible to determine of all aspects of the life of a child with SMA and to determine the impact of environmental factors on its level of functioning. According to ICF principles it is necessary to use standardized tools to assess the health status and the functional activity of a child with SMA, for evaluating the effectiveness of rehabilitation.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: ICF, spinal muscular atrophy, rehabilitation, functioning.

Застосування системи класифікації ICF для оцінювання функціонального стану дітей зі спінальною м'язовою атрофією

O.V. Назар¹, O.I. Гуржий², В.Ю. Мартинюк¹, Р.О. Моїсеєнко¹

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

²Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України, м. Харків

Спінальна м'язова атрофія (СМА) — рідкісне генетичне наслідкове нервово-м'язове захворювання, що потребує комплексного міждисциплінарного підходу до діагностики й лікування.

Мета — навести огляд наукових робіт щодо комплексної допомоги дітям зі СМА відповідно до принципів Міжнародної класифікації функціонування, інвалідності і здоров'я (ICF), із застосуванням стандартизованих інструментів оцінки функціонального стану пацієнта.

Матеріали та методи. Наведено дані огляду літератури щодо застосування принципів ICF в організації допомоги дітям зі СМА, використання стандартизованих інструментів оцінки функціонального стану пацієнта.

Огляд та обговорення. Запровадження ICF у повсякденну практику дає змогу поліпшити реабілітаційну допомогу дітям зі СМА. Застосовуючи філософію ICF, лікарі почали комплексно оцінювати стан здоров'я дитини, її функціональні можливості за допомогою стандартизованих інструментів, формувати реабілітаційні цілі відповідно до функціональних можливостей дитини, визначати фактори навколишнього середовища, що не дають змоги дитині повною мірою реалізувати власний реабілітаційний потенціал.

Висновки. ICF дає змогу визначити всі сторони життя дитини зі СМА, а також виявити вплив факторів навколишнього середовища на рівень її функціонування. Відповідно до принципів ICF, слід застосовувати стандартизовані інструменти для оцінювання стану здоров'я і функціональної активності дитини зі СМА, а також для оцінювання ефективності реабілітації.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ICF, спінальна м'язова атрофія, реабілітація, функціонування.

Introduction

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare genetic inherited neuromuscular disease that is also one of the most devastating neurological diseases in childhood. Infants and children with SMA suffer from progressive muscle weakness, with the development of severe muscle atrophy and flaccid paralysis of skeletal muscles and respiratory muscles caused by degeneration of motor neurons in the spinal cord and brain stem [15].

SMA requires a comprehensive approach to diagnosis and treatment, optimal control of the course of the disease requires the cooperation of many healthcare professionals [19]. All patients

diagnosed with SMA should be referred to a specialized clinic / centre for neuromuscular diseases, where they can receive multidisciplinary care of: a pediatric neurologist (examination, coordination of multidisciplinary care, determination of indications for gene therapy), consultation with a pulmonologist (functional assessment of respiration, determination of indications for respiratory support), a gastroenterologist (optimal nutrition of a child with SMA, management of dysphagia, indications for the installation of gastrostomy), an orthopedist (prevention of orthopedic complications, orthosis, prevention osteoporosis), a doctor of physical and rehabilitation medicine, a physical therapist, an ergotherapist (for the

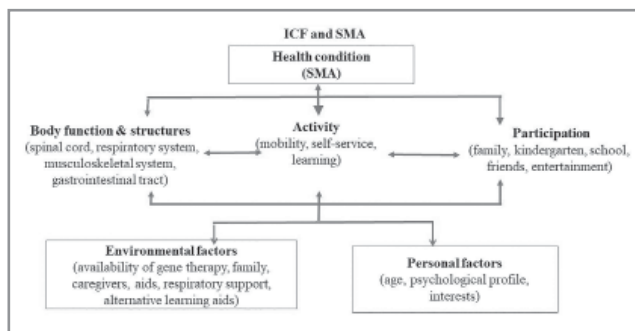


Fig. ICF and SMA

provision of rehabilitation services, the formation of a home rehabilitation program, the selection of auxiliary means), a geneticist (families and adults with SMA should also be provided with advice on genetic issues) [6,15,19].

Specialists should work in an interdisciplinary team and take into account not only the patient's medical needs, but also take into account and respect their social, cultural and spiritual needs. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) is the classification, in terms of which we can cover all the patient's problems caused by SMA, which allows doctors to diagnose these problems in time, assess the level of functionality and rate of disease progression, select medical treatment and rehabilitation interventions [21,22].

Purpose of the study – to provide a review of scientific works on comprehensive care for children with SMA according to the principles of the International Classification of Functioning, Restriction of Life and Health (ICF), standardized tools for assessing the functional status of the patient.

Materials and methods

The article presents the data of the literature review on the use of ICF principles in the organization of care for children with SMA, the use of standardized tools for assessing the functional status of the patient.

Review and discussion

The ICF makes it possible to accurately reflect the health status of children with varying degrees of functional impairment. According to this classification, patient health indicators are presented in the form of various categories (which are indicated by a code) of the main components of the ICF, such as body functions and structures, activities and participation. Disease and disability are not a purely biomedical problem, the determination of the impact of environmental

factors on the level of functioning of the patient and social adaptation is also reflected in the categorical profile of the ICF [26]. Sometimes environmental factors play a crucial role in improving a child's level of functioning. If we take the example of a patient with SMA, it is the availability of pathogenetic gene therapy that will prevent the progression of the disease and death; the availability of respiratory support equipment will extend the quality and life expectancy of the child; multifunctional strollers improve patient mobility. In such cases, the support of the state and local communities plays a very important role, which has reformatted the approach to providing care to children with disabilities from a biomedical model of care to a biopsychosocial model.

Thus, the ICF classifies both various health indicators (such as respiration, muscle strength, gait, self-care) and indicators that are related to health (education, transportation, availability of medicines, auxiliary means, rehabilitation services, various social interactions) (fig.) [16,20].

Over the last decade, the world has been creating multidisciplinary teams of specialists to form basic categorical sets of assessment for patients with the most common diseases, such as cerebral palsy and autism in children. There is no basic set approved by the World Health Organization for children with SMA. At the same time, a clinical case of evaluating the effectiveness of gene treatment was published, where the authors presented the management of SMA and evaluation of the effectiveness of treatment in accordance with the ICF, a categorical profile was formed [21].

It is very important to determine the degree of violation of the structure and function, activities and participation for each profile category, using standardized assessment scales. Until recently, the clinical assessment of the functional capabilities of a patient with SMA was reduced to «standing / not standing, sitting / not sitting, turning over from back to stomach / not turning over, holding the head / not holding». The quality of movements was not taken into account. It is impossible to standardize such indicators and evaluate their changes in dynamics.

Over the last few years, we have been seeing very important advances in the pathogenetic (gene) treatment of SMA. An objective assessment of clinical symptoms and the degree of physical activity restriction allows to analyze the effectiveness of drug treatment of a patient with SMA. It makes it possible to quantify rehabilitation measures (in scores), indicate the areas of their

immediate development, increase the maximum outpatient stage of the disease.

Taking these criteria into account, several scales have been developed in the world to assess the motor activity of patients with spinal muscular atrophy, depending on the age and type of SMA. Some of these tests contain identical points, which is quite logical when evaluating neuromuscular activity. All scales provide for retesting after 6–12 months to quantify changes in the patient's condition. The choice of scales depends on the type of SMA, age and functional status of the patient.

The Bayley scales (Bayley Scales of Infant and Toddler Development) assess large motor skills in children with developmental delays aged 1 to 42 months [1].

The CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) scale was specially developed by the Children's Hospital of Philadelphia to assess the motor skills of debilitated children in the first year of life [19,22]. This scale consists of 16 points, each of which has the following rating options: 0 – no answer, 1 – minimal answer, 2 – partial answer, 3 – almost complete answer, 4 – full answer level. Motor activity is evaluated in 7 domains: spontaneous movements; hand grip; head movements; hip adductors; turning over; flexion of the shoulder, elbow, hip; Galant reflex. Without treatment, children with type 1 of SMA experience a steady decline in CHOP-INTEND scale over time. The overall CHOP-INTEND score correlates with patients' need for respiratory support. Patients with SMA requiring BiPAP received lower scores on this scale [8,9].

HINE-2 scale (The Hammersmith Infant Neurological Examination, section 2) evaluates the development of a child's motor skills in 8 domains. It is used in children aged 2 to 24 months. The number of scores on this scale is from 0 to 26 [5]. With its help, the doctor quickly and effortlessly has the opportunity to assess the compliance of motor skills with the child's age. Patients with type 1 of SMA without treatment have a low score on the HINE-2 scale and do not increase over time. No patient with this diagnosis has a chance to learn to turn over or sit without support in the absence of specialized treatment. Therefore, achieving higher scores on the HINE-2 scale indicates the effectiveness of therapy [5].

The MFM (Motor Function Measure) scale evaluates physical activity in older patients. It allows to assess the degree of disease progression, as well as to detect even a slight positive trend in

the background of treatment [2,23,25]. It evaluates the severity and progression of neuromuscular diseases in 3 domains: distal motor functions; axial and proximal motor functions; standing and moving positions. Each point of the scale has the following assessment options: 0 – the movement does not initiate or the ascending position cannot be maintained; 1 – partially completes the exercise; 2 – performs the exercise with compensations, slowly or clumsily; 3 – completes the exercise according to the standard scheme. The total amount of points is interpreted as: 85–96 – mild form of SMA; 65–85 – moderate one; 30–65 – severe one; 0–35 – very severe form of SMA.

The MFM scale can be used in a wide range of SMA patients and allows to conduct a full assessment of movement functions. If the amount of MFM points is converted to a scale from 0 to 100, a healthy person can get 100 points. Instead, patients with type 2 and 3 of SMA never get a score higher than 70 points without treatment. Given the progressive nature of SMA, stabilization of movement functions, or any improvement in MFM-32 is considered to be an important result. Improving the score by ≥ 3 points is considered to be a significant clinical achievement. Important advantages of the scale are the ability to use in patients with different SMA phenotypes and different functional status (walking, non-walking), as well as the ability to fully assess motor function in the range from small movements to global motor skills [2,23,25].

The Modified Hammersmith scale (Expanded Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS)), consisting of the HFMS (Hammersmith Functional Motor Scale) and some elements of the GMFM (Gross Motor Function Measure) scale is used to assess the degree of activity restriction of patients with SMA older than 5 years old [14,17].

The scale consists of 33 points, each of which has the following assessment options: 0 – no answer; 1 – partial answer; 2 – full answer. The ability to turn over independently, sit, hold your head, get up and lie down from a sitting position, crawl, stand, take steps, run and jump is evaluated.

The RULM scale (Revised Upper Limb Module) is used to assess the motor function of the upper extremities in children and adults with SMA, including the transition from a walking state to a non-walking one. Movements in the shoulder and elbow joints, wrist and hand are evaluated. The scale consists of 20 sections, and the maximum possible number of points is 37. Each point of the scale has the following assessment options:

Table

Tests Recommended in Different Functional Types of SMA

Scales	Non-sitters (type 1)	Sitters (type 2 / non-ambulant type 3)	Ambulant (type 3)
Motor development			
HINE			
Functional scales			
CHOP-INTEND			
HFMSE			
RULM			
MFM			
Measurement of endurance			
6MWT			

0 – cannot perform; 1 – partially performs movement; 2 – movement in full. Improving the score by 2 points is considered to be a clinically significant result. The scale is designed specifically for SMA involving patients and caregivers and is easy to use. The scale indicators reflect conscious functional actions from everyday life that are of clinical significance for patients, their caregivers and clinicians. These are manipulations with objects (hold a cup, pencil, draw a line, press a button, open a plastic container), lifting and moving your hand to the side, holding the weight, etc. It allows you to monitor changes in motor function, including the transition from an outpatient state to a non-outpatient one [12,13].

The 6-Minute Walk Test assesses physical endurance based on the distance covered in 6 minutes in patients with type 2/3 of SMA. The age and height of children affect the control range [24]. The result of this test correlates with the results of the Hammersmith score.

Recently, it is recommended to use scales in accordance with the functional types of SMA (table) [4,18].

Depending on the level of functioning of the patient, an individual rehabilitation program is developed, and rehabilitation interventions and auxiliary tools are selected, the ICF intervention table is filled in, where need to indicate which interventions will be used and who will conduct these interventions [10]. A multidisciplinary team is formed. At the end of the rehabilitation cycle, which a child with SMA can have up to 6 months, a second assessment is carried out using standardized assessment scales [10,11,15].

In addition, the problems faced by the patient are identified, namely accessibility to medical and social services, gene therapy, inclusive training, provision of auxiliary means, barrier-

free environment. It is very important to make political decisions at the level of society, region and state regarding the accessibility of a child with SMA to gene therapy, which prevents further disease progression and is an integral part of the health of a child with SMA [3,7]. In addition, access to such medical services as physical therapy, ergotherapy, auxiliary means (respiratory support devices, multifunctional strollers) is important [6,15,19].

Realizing the importance of the impact of environmental factors on the health status of a child with SMA, public parent organizations continue to take initiatives to local self-government bodies to reduce their negative impact on the rehabilitation potential of a child with SMA.

Taking into account all the components of the ICF in organizing the provision of assistance to children with SMA in Ukraine, several projects were initiated: creation of a working group on translation and linguistic adaptation into Ukrainian of the clinical protocol for assistance to children with SMA (Ministry of Health of Ukraine); creation of centers for neuromuscular diseases with a multidisciplinary team; support of patients by local communities for financial support for the purchase of gene therapy drugs; approval of the action plan «National strategy for creating a barrier-free space in Ukraine until 2030».

Conclusions

CF makes it possible to determine of all aspects of the life of a child with SMA and to determine the impact of environmental factors on its level of functioning.

It is thanks to the ICF that specialists and parents have the opportunity to take a comprehensive approach to assessing the health status, develop an individual rehabilitation program and improve the

system of medical care and social protection of a child with SMA together with local communities.

According to ICF principles it is necessary to use standardized tools to assess the functional activity of a child with SMA, the effectiveness

of rehabilitation interventions. Different tools of assessment may be recommended for children depend on ages and functionalities.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bayley N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development — Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment.
2. Bérard C et al. (2005). A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord.* 15 (7): 463–470.
3. Bertini E, Day J, Muhaizea M, Xiong H et al. (2019). A study of risdiplam (RG7916) in newborns with pre-symptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders.* 29: S187.
4. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH et al. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders.* 28 (2): 103–115.
5. De Sanctis R et al. (2016). Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 26 (11): 754–759.
6. Finkel R, Mercuri E et al. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders.* 28 (3): 197–207.
7. Gidaro T, Servais L. (2018). Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 61 (1): 19–24.
8. Glanzman A et al. (2010). The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 20 (3): 155–161.
9. Glanzman A et al. (2011). Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther.* 23 (4): 322–326.
10. ICF. (2021). ICF Case Studies — Home. URL: <https://www.icf-casestudies.org/>.
11. Lexell J, Brogårdh C. (2015). The use of ICF in the neurorehabilitation process. *Neuro Rehabilitation.* 36 (1): 5–9.
12. Mazzone E et al. (2011, Jun). Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord.* 21 (6): 406–412.
13. Mazzone E et al. (2017, Jun). Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve.* 55 (6): 869–874.
14. Mercuri E et al. (2016, Feb). Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 26 (2): 126–131. Epub 2015 Dec 3.
15. Mercuri E, SMA Care Group et al. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy. Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular disorders.* 28 (2): 103–115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
16. MOZ. (2021). MKF. URL: <https://moz.gov.ua/mkf>. Accessed 2 September 2021.
17. O'Hagen J et al. (2007). An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord.* 17 (3): 693–697.
18. Pierzchlewicz K, Kępa I, Podogrodzki J, Kotulska K. (2021). Spinal Muscular Atrophy: The Use of Functional Motor Scales in the Era of Disease-Modifying Treatment. *Child neurology open.* 8. doi: 10.1177/2329048X211008725.
19. Ropars J, Peudenier S, Genot A, Barnerias C, Espil C. (2020). Multidisciplinary approach and psychosocial management of spinal muscular atrophy (SMA). *Archives de Pédiatrie.* 27 (7): 7S45–7S49.
20. Rosenbaum P, Gorter J. (2011). The “F-words” in childhood disability: I swear this is how we should think! *Child: Care, Health and Development.* 38 (4): 457–463.
21. Trabacca A, Lucarelli E, Pacifico R, Vespino T, Di Liddo A, Losito L. (2020). The International Classification of Functioning, Disability and Health-Children and Youth as a framework for the management of spinal muscular atrophy in the era of gene therapy: a proof-of-concept study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine.* 56: 2.
22. Trabacca A, Russo L. (2019). Children's rare disease rehabilitation: from multidisciplinary to the transdisciplinarity approach. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine.* 55: 1.
23. Trundell D, Le Scouiller S, Servais L et al. (2019). Using Rasch analysis to estimate thresholds associated with gain / loss of daily function on the Motor Function Measure (MFM). Poster presented at the Cure SMA Researcher Meeting, Poster at 23rd International SMA Research Meeting, Anaheim, CA.
24. Ulrich S et al. (2013, Aug 5). Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulm Med.* 13: 49.
25. Vuillerot C et al. (2013, Aug). MFM Spinal Muscular Atrophy Study Group. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 94 (8): 1555–1561.
26. WHO. (2021). International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). URL: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>.

Відомості про авторів:

Назар Оксана Василівна — к.мед.н., зав. каф. дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1807-9872>.

Гуржий Олена Ігорівна — к.мед.н., ст.н.с. лабораторії спадкової нейроім'язової патології і технічних методів їх корекції Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України. Адреса: м. Харків, вул. Акад. Павлова, 46. <https://orcid.org/0000-0002-3012-0885>.

Мартинюк Володимир Юрійович — к.мед.н., доц. каф. дитячої неврології і медико-соціальної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3414-4363>.

Моїсеєнко Раїса Олександрівна — д.мед.н., проф., заст. ректора з клінічної роботи, проф. каф. дитячої неврології і медико-соціальної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6727-8742>.

Стаття надійшла до редакції 15.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.

УДК 617.51:343.26:616-001-053.3

**Т.К. Мавропуло¹, С.О. Мокія—Сербіна², Т.В. Литвинова²,
Н.І. Заболотня², Л.М. Чергінець³****Насильницька травма голови в немовлят,
або Синдром струшеної дитини: педіатричні аспекти**¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна²Дніпровський державний медичний університет, м. Кривий Ріг, Україна³Міська дитяча клінічна лікарня № 6, м. Дніпро, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 55-62. doi 10.15574/SP.2022.122.55

For citation: Mavropulo TK, Mokiya-Serbina SO, Litvinova TV, Zabolotnyaya NI, Cherginets LM. (2022). Violent head trauma in infants, or the shaken baby syndrome: pediatric aspects. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 55-62. doi 10.15574/SP.2022.122.55.

Стаття присвячена проблемі малознайомій як медичним працівникам, так і юристам, і судовим медикам — «синдрому струшеної дитини». На сьогодні цей стан називається «насильницька травма голови». Насильницька травма голови в немовлят є варіантом прояву синдрому жорстокого поводження з дитиною і асоціюється з високою летальністю і порушенням розвитку дитини не тільки в ранньому віці, але й у подальшому житті, що позначається на якості життя дітей та їхніх сімей. Описано соціальні та психологічні причини насильства над немовлятами, механізми травми, отримані в рамках імовірності жорстокого поводження з дитиною. Запропоновано інтегроване ведення за встановленим ступенем імовірності жорстокого поводження з дітьми. Особливу увагу приділено сучасним методам діагностики. При насильницькій травмі голови в немовлят зазвичай відсутні сліди зовнішньої травми, а клінічні симптоми вирізняються широкою варіабельністю. Саме тому основними методами діагностики є нейровізуалізація (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, нейросонографія), R-дослідження скелета, огляд офтальмолога.

Діагноз встановлюють за наявності класичних симптомів травми немовлят: субдуральні та субарахноїдальні крововиливи, двобічний крововилив у сітківку ока, дифузне ушкодження мозку. Оцінено ймовірність насильницької травми голови як причини гострої внутрішньочерепної травми немовлят.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: насильницька травма голови, діагностика, немовлята.

Violent head trauma in infants, or the shaken baby syndrome: pediatric aspects**T.K. Mavropulo¹, S.O. Mokiya—Serbina², T.V. Litvinova², N.I. Zabolotnyaya², L.M. Cherginets³**¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine²Dnipro State Medical University, Kryvyi Rih, Ukraine³City Children's Clinical Hospital No.6, Dnipro, Ukraine

The article is devoted to the problem unfamiliar to medics, lawyers and forensic doctors — «the shaken baby syndrome». Today this condition is called «violent head trauma». Violent head trauma in newborns is a variant of the child abuse syndrome and is associated with high mortality and impaired child development not only in early age, but also in later life, it affects the quality of life of children and their families. The social and psychological causes of violence against infants, the mechanisms of trauma received in the framework of the likelihood of child abuse are described. An integrated management according to the established degree of probability of child abuse is proposed. Particular attention is paid to modern diagnostic methods in the article. With violent head trauma in infants, as a rule, there are no signs of external trauma, and the clinical symptoms are characterized by wide variability. That is why the main diagnostic methods are neuroimaging (computed tomography, magnetic resonance imaging, neurosonography), x-ray examination of the skeleton, examination by an ophthalmologist.

The diagnosis is established by the presence of classic symptoms of shaken infants: subdural and subarachnoid hemorrhages, bilateral retinal hemorrhage, diffuse brain damage. An assessment of the probability of violent head trauma as a cause of acute intracranial trauma in infants is presented.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: violent head trauma, diagnosis, infants.

Вступ

Понад 75 років тому дитячий рентгенолог J. Caffey (1946) в Американському рентгенологічному журналі опублікував статтю, присвячену дослідженню можливого взаємозв'язку хронічних субдуральних гематом та переломів трубчастих кісток зі струшуванням немовлят [2]. У 1972 р. цей лікар описав аналогічні ознаки в дитини, побитої ременем, а в 1974 р. ввів термін «whiplash shaken infant syndrome» (WSIS) — «синдром різкого струшування немовляти». У подальшому найбільш популярним і прийнятним, що відображає патогенетичну суть стану, став термін «Shaken baby syndrome» (SBS) — «синдром струшеної дитини». З 2009 р. цей стан називається «насильницька травма голови» (НТГ) [4].

Насильницька травма голови — це сукупність черепно-мозкових травм, спричинених застосуванням сили (струшування або прямого

удару) до немовляти або маленької дитини. Така травма характеризується наявністю клінічних, рентгенографічних та лабораторних даних, які не можна пояснити наявним анамнезом або які не відповідають стадії розвитку дитини [4,8].

Частота НТГ становить від 10 до 30 на 100000 немовлят у рік. У багатьох випадках НТГ залишається не діагностованою з огляду на відсутність пошкодження м'яких тканин у новонародженого, свідків заподіяння травми та обставин, що вказують на отримання дитиною пошкоджень. Захворювання мають серйозні віддалені наслідки, спричинені непоправними структурно-функціональними ураженнями центральної нервової системи. Ускладнення можуть виникати як незабаром після травми, так і за кілька років [13,29]. Порівняно легка випадкова травма може призвести до значних ушкоджень, особливо в разі повторної дії або несвоєчасної медичної допомоги [5]. НТГ є провідною причиною смертельних травм го-

лови в дітей до 2 років і відповідає за 53% серйозних або летальних наслідків черепно-мозкової травми [8].

У вітчизняній медичній літературі проблема НТГ практично не висвітлена, а медична та судова практика про такі випадки взагалі не повідомляє, тому що немає законодавчих документів про відповідальність громадян за злочини проти новонароджених. Слід зазначити, що в Україні немає жодного випадку, коли б судово-медичний експерт встановив причину смерті «Синдром струшеної дитини» [19].

Ретроспективний аналіз із медичної документації — 3100 дітей 1-го місяця життя, які перебували в підрозділах Одеської обласної дитячої клінічної лікарні, та 30 секційних патологоанатомічних протоколів розтину дітей цього віку за 2005–2010 рр. виявили ймовірність синдрому струшування немовляти в 5 випадках (1,61 на 100000) [1].

На сьогодні не існує офіційного діагнозу цього стану. Однак слід зауважити, що в практичній діяльності лікаря наявність офіційного діагнозу не має такого значення, як раннє виявлення специфічних пошкоджень, встановлення факту можливого насильства, лікувальна тактика ведення немовлят із насильницькою травмою голови та як цьому запобігти.

Мета дослідження — узагальнити літературні дані та результати власних досліджень щодо діагностики й тактики ведення немовлят із насильницькою травмою голови.

Нормативно-правове регулювання діяльності закладів охорони здоров'я у сфері запобігання та протидії домашньому насильству проти дітей

До органів, на які згідно із законом покладено повноваження у сфері запобігання та протидії домашньому насильству проти дітей, належать заклади охорони здоров'я. Специфікою в цьому випадку є те, що заходи, які слід проводити для запобігання та протидії домашньому насильству, потрібно здійснювати одночасно з наданням медичної допомоги дитині.

Базові принципи, які загалом обумовлюють спрямованість держави запровадити юридичні гарантії захисту дитини від домашнього насильства, передусім закладено в нормах міжнародного права — Конвенції ООН про права дитини, Конвенції Ради Європи про захист дітей від сексуальної експлуатації та сексуального насильства, Європейській конвенції про здійснення прав дітей. Поряд із цим в Україні прийнято ряд законодавчих актів у сфері за-

хисту прав дитини, у якому визначено право дитини на захист від усіх форм насильства. У своїй діяльності заклади охорони здоров'я під час обстеження та надання медичної допомоги постраждалим особам керуються наказом МОЗ України від 01.02.2019 № 278 «Про затвердження Порядку проведення та документування результатів медичного обстеження постраждалих осіб від домашнього насильства, або осіб, які ймовірно постраждали від домашнього насильства та надання їм медичної допомоги» [17], постановами Кабінету Міністрів України від 03.10.2018 № 800 «Деякі питання соціального захисту дітей, які перебувають у складних життєвих обставинах, у тому числі таких, що можуть загрожувати їх життю та здоров'ю», від 22.08.2018 № 658 «Про затвердження Порядку взаємодії суб'єктів, що здійснюють заходи у сфері запобігання та протидії домашньому насильству і насильству за ознакою статі», іншими нормативно-правовими актами [10,11].

Працівник закладу охорони здоров'я, якому стало відомо про дитину, стосовно якої вчинено домашнє насильство, повинен:

- проаналізувати отриману інформацію щодо дитини та виділити ймовірні ризики відповідно до переліку ознак та факторів;
- визначити доцільність додаткового медичного огляду, спрямування дитини до інших фахівців закладу охорони здоров'я для додаткового обстеження та надання медичної допомоги;
- передати визначену в закладі відповідальному працівнику інформацію про дитину, яка зазнала домашнього насильства, для планування подальших дій щодо захисту дитини;
- у разі наявності факторів, що загрожують життю і здоров'ю дитини та потребують негайного втручання, усно поінформувати відповідні служби у справах дітей;
- забезпечити нерозголошення персональної інформації про дитину та її сім'ю іншим особам (за винятком фахівців, уповноважених на збір інформації про ситуацію, у якій опинилася дитина), та надання їй допомоги.

Порядок взаємодії суб'єктів, що здійснюють заходи у сфері запобігання та протидії домашньому насильству, на нормативному рівні на сьогодні не визначений, а це потребує додаткового правового регулювання для ефективного та своєчасного реагування на випадки домашнього насильства проти дітей.

Таблиця 1

Інтегроване ведення за встановленим ступенем імовірності жорстокого поводження з дитиною

Симптоми (будь-що з наведеного)	Імовірність жорстокого / зневажливого ставлення	Послідовність необхідних дій
Наявність ознак насильства над дитиною	Висока	1. Терміново надати медичну допомогу. 2. Спрямувати за потреби до спеціалізованого відділення. 3. Повідомити уповноважені підрозділи органів Національної поліції України, службу в справах дітей
1. Наявність ознак, які можуть вказувати на жорстоке поводження з дитиною та (або) потребують негайного реагування з боку співробітників закладу охорони здоров'я. 2. Батьки не звертаються по допомогу. 3. Пояснення не відповідає травмі	Середня	1. Запланувати відвідування вдома протягом 7 діб. 2. Спрямувати до служби в справах дітей соціальні служби для профілактичної роботи. 3. Проконсультувати батьків для розвитку позитивних навичок у вихованні дитини. 4. Поінформувати батьків про особливості розвитку дитини та заходи безпеки
Ознаки або фактори, які вказують на ймовірність виникнення ризику для життя, здоров'я та розвитку дитини	Низька	1. Проконсультувати батьків для розвитку позитивних навичок у вихованні дитини (доступність, уважність, взаєморозуміння, співпраця, постійність). 2. Поінформувати батьків щодо особливостей розвитку дитини та заходів безпеки

Нижче запропоновано інтегроване ведення за встановленим ступенем імовірності жорстокого поводження з дитиною. За виявленими ознаками або факторами, які вказують на ймовірність виникнення ризику для життя, здоров'я та розвитку дитини встановлюється ступінь імовірності жорстокого / зневажливого ставлення до дитини, далі, залежно від цього, визначається послідовність необхідних дій [16] (табл. 1).

Батьки, як і діти, потребують правового захисту, однак слід зазначити, що насильницькі та випадкові травми голови мають подібні ознаки, які можуть вказувати на жорстоку поведінку з дитиною. Схожі клінічні прояви можуть бути результатом гіпоксично-ішемічного ураження мозку, що зберігаються близько 4 тижнів після народження дитини, та інших захворювань речовини мозку, а також можуть модифікувати після мінімального струшування дитини, що не є підставою для зарахування їх до групи дітей із синдромом жорстокого поводження, зокрема, до варіанту його прояву — НТГ [23]. Тому діти із середнім ступенем імовірності жорстокого поводження з дитиною потребують обов'язкового обстеження для виключення причин, так званої «випадкової травми голови».

Причини та механізм ушкодження головного мозку внаслідок травми голови в немовлят

Безпосередньою причиною, що викликає розвиток НТГ, є сам акт сильної тряски, а плач дитини найчастіше призводить до сильного її струшування. Термін «струшеної дитини» застосовують для опису НТГ, яку завдають немовляті батьки, намагаючись вгамувати його плач. Найчастіше такі випадки трапляються з 2 тижнів

від народження до 3–4 місяців — «період фіолетового плачу». Слід зазначити, що дослідження, проведене МГО «Міжнародний центр розвитку і лідерства» спільно з експертами-лікарями, виявило, що в Україні 5% батьків трясуть дитину для заспокоєння і не знають, що вона переживає період «фіолетового плачу». Назву «фіолетовий» вживають від англійського «PURPLE» — скорочення від англійських слів, яке запропонував Національний центр синдрому дитячого страху зі США: «peak» (пік) — плач досягає піку в 2 місяці, потім зменшується; «unpredictable» (непередбачуваний) — тривалий плач починається і припиняється без жодної причини; «resistant» (стійкий) — дитина може плакати протягом тривалого часу, незважаючи на заспокоєння; «rain» (біль) — у дитини вираз болю на обличчі; «long» (довго) — плач може тривати годинами; «evening» (вечір) — дитина більше плаче ввечері. У середньому немовля кричить до 4 годин на день. Плач — це «робота» немовляти, від якого воно не може померти.

Найчастіше зазнають фізичного насильства в сім'ї діти з фізичними та психічними відхиленнями, недоношені, із малою масою тіла при народженні, тому що вони зазвичай дратівливіші, більше плачуть, менш привабливі зовні. Дорослі зриваються, втрачають контроль над собою. Малюка трясуть від втоми, люті, безсилля й розпачу, не пам'ятаючи себе. Чоловіки в цьому випадку більш схильні до таких зривів, їхня психіка, на відміну від матерів, яким допомагає гормон, не витримує. Однією з причин жорстокого поводження матері є небажана вагітність. Будучи емоційно відкинутими ще до наро-

дження, такі діти народжуються раніше терміну в 2 рази частіше за дітей бажаної вагітності, часто мають низьку масу тіла, частіше хворіють у перші місяці життя, гірше розвиваються, більше плачуть. Найскладнішими вважають перші місяці життя немовляти, коли батьки стикаються з депривацією сну, нереалізованими очікуваннями, необхідністю повністю перебудувати власний графік життя. Ситуація посилюється тиском родичів, високими вимогами суспільства, соціальним стресом. Деякі індивідуальні особливості дитини та її батьків або вихователя можуть посилити ймовірність жорстокого поводження з нею. Насамперед це небажана дитина, дитина, яка не виправдовує очікування батьків або має особливі потреби, та патологічні особливості. Підвищити ризик жорстокого поводження з дитиною можуть також труднощі, пов'язані з новонародженим, непоінформованість батьків або вихователів щодо розвитку дитини або нереальні очікування, шкідливе вживання алкоголю чи наркотиків, фінансові труднощі.

Виділяють три типові механізми травми, отримані в рамках синдрому тряски:

- занадто різкий рух голови вперед-назад під час струшування немовляти, яке підтримують за плечі або під пахви;
- різке кидання малюка на ліжечко, що загрожує переломом черепа від удару;
- здавлювання шийного відділу спинного мозку за тривалої тряски.

У дітей першого року життя дуже високий ризик отримання травми, пов'язаної із сильною тряскою через деякі особливості в анатомічній будові голови та черепа, зокрема, поєднання великого розміру голови та слабких м'язів шиї робить дитину особливо сприйнятливою до прискорювально-уповільнювальних травм. Навіть за кількесекундної тряски можуть виникнути значні ушкодження [22,28].

Сукупність травматичних черепно-мозкових ушкоджень унаслідок струшування немовляти включає одно- або двобічний субдуральний крововилив, крововилив у сітківку та дифузне ушкодження мозку («тріада SBS»), можливо — перелом ребер, кісток [9]. Для підтвердження факту жорстокого поводження з дитиною класична тріада цього синдрому доповнена четвертою клінічною ознакою — наявністю на грудній клітці та/або плечах дитини крововиливів або інших ознак, які можуть виявлятися слідами від пальців рук дорослого. Цілеспрямований характер впливу та ступінь ушкодження дали

зможу віднести їх до категорії невинуватих і позиціонувати як складову частину синдрому жорстокого поводження [23].

Несвоєчасне призначення терапії дітям після травматичної тряски призводить до внутрішньочерепної гіпертензії, що викликає ще більше ураження речовини мозку. Черепно-мозкова травма, що супроводжується гематомою або набряком мозку, призводить до зниження буферної ємності всередині черепа, і внутрішньочерепний тиск починає зростати до небезпечних значень. Помилки в діагностиці цих змін або затримка в лікуванні може викликати ішемію мозку та розвиток черепно-мозкової грижі. Неконтрольований набряк може призвести до злоякісної внутрішньочерепної гіпертензії та смерті [9].

Діагностика насильницької травми голови

На сьогодні діагностику НТГ сприймають і клініцисти, і пацієнти як суб'єктивну оцінку опікунів дитини. Цьому сприяє те, що у 23% немовлят навіть після сильної тряски вони зовні виглядають абсолютно нормально, без зовнішніх ознак пошкодження (19%), а проблеми з поведінкою, пам'яттю або навчанням стають очевидними тільки в період, коли дитина йде до школи. 23,7% батьків не можуть зв'язати НТГ з тряскою голови або приховують, що бажали завдати малюкові шкоди (14%) [15]. Слід зазначити, що клінічна картина НТГ часто нагадує клінічну картину інших захворювань: гіпоксично-ішемічних уражень мозку, обструктивного гідроцефаліту, пологової субдуральної гематоми, порушення обміну речовин (глутарова ацидурия I типу), а також випадкової травми голови у 30% випадків НТГ не розпізнаються [8,24].

Симптоми НТГ відрізняються широкою варіабельністю клінічної картини, яка визначається характером і ступенем тяжкості травматичних ушкоджень.

Симптоми, які повинні насторожити: порушення дихання (апное), напади судом або подібна до нападу активність, втрата свідомості, млявість, дратівливість, блювання, нездатність ковтати, зниження апетиту, поганий настрій, поведінка, ригідність м'язів, посилення через нестачу кисню, нерівні обмірні розміри зіниць, нездатність підняти голову, нездатність фіксувати погляд чи здійснювати рух [6,14].

Лабораторні дослідження при НТГ є малоінформативними, тому що не мають специфічних маркерів. В аналізах спинномозкової рідини

Таблиця 2

Диференційний діагноз — дані нейровізуалізації (%)

Знахідки	НТГ	Випадкова травма
Субдуральна гематома	68	23
Гіпоксично-ішемічне ушкодження	24	8
Набряк мозку	39	18
Субарахноїдальні крововиливи	15,2	14,9
Епідуральні крововиливи	4	17
Набряк мозку	41,9	17,9

може виявлятися кров, що вказує на субарахноїдальний крововилив.

Нейровізуалізація — основний метод діагностики НТГ. Першорядну роль у діагностиці ушкоджень мозку в дітей відіграє комп'ютерна томографія (КТ), що дає змогу прийняти правильне рішення в ургентній ситуації (евакуація гематоми, або відведення ліквору). Первинне КТ-дослідження слід проводити без інтравенозного контрастування. За допомогою КТ досить точно діагностують субдуральні та субарахноїдальні крововиливи та набряк головного мозку. КТ повторюють через певний інтервал часу або за швидкого наростання неврологічних змін [21,29].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) сприймається як метод, який доповнює КТ. МРТ є чутливішою до паренхіматозних ушкоджень, дифузних аксональних травм, травм мостових вен, а також ранніх ознак набряку мозку. Крім того, МРТ можна застосовувати для диференціації субдурального крововиливу від доброякісного збільшення субарахноїдального простору [26]. Робоча група з питань жорстокого поводження з дитиною педіатричного рентгенологічного товариства пропонує всім дітям із доброякісним розширенням субарахноїдального простору та субдуральним накопиченням рідини проводити подальшу оцінку на предмет НТГ [20]. Застосування МРТ фізично обмежене, якщо дитина потребує підтримки життєво важливих функцій організму. Крім того, МРТ недостатньо чутлива при субарахноїдальних крововиливах і переломах кісток черепа. МРТ рекомендують проводити пізніше, на 2–3-й день, що дає змогу точніше діагностувати характер ушкоджень паренхіми головного мозку. КТ та МРТ доповнюють одна одну в діагностиці різних стадій крововиливів. Дітям із незакритим великим джерельцем можна проводити нейросонографію [8]. Дані нейровізуалізації дають змогу визначити причину ушкодження мозку [12] (табл. 2).

Рентгенографічне дослідження скелета, включаючи довгі трубчасті кістки рук і ніг, череп, хребет і ребра має бути зроблено максимально швидко, щойно дозволить стан дитини.

У діагностиці переломів черепа рентгенографія доповнює КТ голови. Вид перелому дає змогу судити про випадковість травми. Так, множинні, білатеральні, діастатичні або перетинаючі лінію швів переломи більш властиві для невикладкового насильницького пошкодження. Поодинокі або множинні переломи діафізів або метафізів довгих трубчастих кісток або переломи ребер можуть супроводжувати НТГ й свідчити про насильницьку невикладкову травму. Рентгеновське дослідження зі спеціальними укладаннями дає змогу виявити приховані переломи. В окремих пацієнтів дослідження скелета має повторюватися через 2 тижні виявлення раніше не діагностованих переломів, як вони зростаються [29].

Консультація офтальмолога є виключно важливою для діагностики НТГ. За допомогою прямої офтальмоскопії виявляють ретинальні прояви НТГ. Набряк соска зорового нерва, що виникає при підвищенні внутрішньочерепного тиску, і ретинальний крововилив у вигляді інтенсивних поширених плям є діагностичними критеріями. Двобічні крововиливи в сітківку та порожнину орбіти виявляють у 85% випадків. Ця ознака має особливе значення, тому що вона лежить в основі випадкових і невикладкових ушкоджень. Невикладкові ушкодження характеризуються двобічною локалізацією і посилюються на всі шари сітківки та мають форму полум'я [13,25].

Для оцінки ймовірності НТГ, як причини гострої внутрішньочерепної травми у немовлят, запропоновано різні стрингівні системи, які передбачають різні сценарії госпіталізації дитини до 3 років із внутрішньочерепною травмою, діагностовано при нейровізуалізації [7] (табл. 3).

Наслідки насильницької травми голови

Результати лікування НТГ залишаються невтішними. Летальність при синдромі струшеної дитини становить до 30% (Національний центр із синдрому струшеної дитини, США), причому тривалий плач був «тригером» до 20% смертей [4,18]. Більшість дітей, які вижили, мали постійний неврологічний дефіцит, що проявляється статистичною геміплегією або квадриплегією (діапазон — 15–64%, невидимою

Таблиця 3

Оцінка ймовірності насильницької травми голови як причини гострої внутрішньочерепної травми в немовлят

	Симптоми	Клінічний сценарій
PredANT Оцінка ймовірності НТГ у немовлят із травмою мозку	1) Апноє. 2) Синці голови або інші. 3) Судоми. 4) Перелом ребра. 5) Перелом довгої кістки. 6) Крововиливи в сітківку	Вік <3 років, госпіталізація з внутрішньочерепною травмою, виявленою під час нейровізуалізації
PIBIS Скринінг немовлят високого ризику при аномальній нейровізуалізації за відсутності даних про травму	1) Вік >3 місяці. 2) Синці на тілі. 3) Окружність голови >85 цент. 4) Гемоглобін <11,3 г/дл	Добре виглядають, афебрильні немовлята без травм голови в анамнезі, що мають: 1) апноє / очевидну загрозу життю подію; 2) блювання без діареї; 3) судоми або подібну до нападів активність; 4) набряк м'яких тканин шкіри голови; 5) синці; 6) неспецифічні неврологічні симптоми (млявість, погане годування)
VBIC Скринінг немовлят високого ризику при аномальній нейровізуалізації за відсутності даних про травму	Біомаркери сироватки: 1) матрична металопротеїназа-9; 2) нейрон-специфічна енолаза; 3) судинна клітинна молекула адгезії-1; 4) гемоглобін	Задовільний стан, афебрильні немовлята без травм голови в анамнезі, що мають: 1) апноє / очевидну загрозу життю подію; 2) блювання без діареї; 3) судоми або подібну до нападів активність; 4) набряк м'яких тканин шкіри голови; 5) синці; 6) інші неспецифічні неврологічні симптоми (млявість, погане годування)
PediBIRN-4 Оцінка ймовірності НТГ у немовлят із травмою мозку	1) Порушення дихання. 2) Синці вух, шиї чи тулуба. 3) Двобічна або міжпівкульна субдуральна кровотеча або накопичення рідини. 4) Перелом черепа, крім простого, лінійного тим'яного перелому черепа	Вік <3 років, госпіталізація з внутрішньочерепною травмою, виявленою під час нейровізуалізації
PediBIRN-7 Оцінка ймовірності НТГ у немовлят із травмою мозку	1) Порушення дихання. 2) Синці вух, шиї або тулуба. 3) Двобічна або міжреберна субдуральна кровотеча або накопичення рідини. 4) Перелом черепа, крім простого, лінійного темного перелому черепа. 5) Позитивний огляд скелета. 6) Позитивний офтальмологічний скринінг. 7) Ішемія або набряк мозку	Вік <3 років, госпіталізація з внутрішньочерепною травмою, виявленою під час нейровізуалізації

епілепсією — 11–32%, мікроцефалією з кортико-підкірковою атрофією — 61–100%). Тривалій у часі неврологічний дефіцит (агресія, істерія, дефіцит уваги, порушення пам'яті мали 23–59% дітей. Порушення зору виявлено в дітей, а мовленнєві розлади — у 18–48% [8,9]. Навіть легка НТГ спричиняє стійкі порушення цереброваскулярної, вегетативної регуляції та зміни запальних і апоптотичних каскадів. «Легкий» випадок має середню оціночну втрату 15% якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, та 4,7 року життя з урахуванням інвалідності [13,29]. Оскільки розумова відсталість і проблеми з поведінкою — це результати виявлених НТГ, навантаження від клінічно не виявлених епізодів може бути основною причиною розумової відсталості невідомої етіології (діапазон 19–90%) [16,27].

Медична тактика

При розладах дихання та кровообігу потрібні невідкладні заходи:

- комплексна легенево-серцева реанімація;
- транспортування дитини до стаціонару.

При госпіталізації необхідно провести диференціальну діагностику між травмами, на-

несеними навмисне (насильство над дітьми) або отриманими внаслідок нещасного випадку. Одночасно дитячий реаніматолог повинен надавати невідкладну медичну допомогу. До діагностичної команди має входити також дитячий нейрохірург і/або дитячий нейрохірург і/або дитячий невролог, педіатр, дитячий офтальмолог.

Терапевтична допомога в умовах відділення інтенсивної терапії:

- постійний моніторинг пульсу, дихання, артеріального тиску;
- респіраторна підтримка у вигляді кисневої маски, за тяжких випадків — штучна вентиляція легень; запровадження кардіотропних медикаментів;
- корекція внутрішньочерепного тиску вено-тоніками, діуретиками, нейрометаболічними препаратами [4,21].

Профілактика насильницької травми голови

Основою для запобігання НТГ має стати поінформованість населення про потенційну загрозу тряски дитини. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує програми із за-

побігання травмам голови внаслідок жорстокого поводження. Це програми на рівні лікарень, орієнтовані на молодих батьків до їх виписки, які інформують про небезпеку синдрому струнutoї дитини і рекомендують заходи щодо дітей, які невітно плачуть.

Найсучаснішою рекомендацією щодо утихомирення немовляти, що розбушувалося, є метод «Ш-П-С-П-К». У США він називається метод «П'яти S» за першими буквами англійських термінів, які є складовими метода.

Ш — шум: білий шум або інший шум, схожий на той, який дитина чула, будучи в утробі матері. Допоможуть пилосос, фен, сушіння, вода з крана або спеціальний апарат для створення білого шуму. Приблизно до 3 місяців у немовляти зберігається природний «заспокійливий» механізм, безпосередньо пов'язаний з його перебуванням у матці, й тому умови, схожі на дородові, запускають цей механізм.

П — положення лежачи на боці (положення на лівому боці — щоб допомогти дитині переварити їжу, на животі — поки що батько тримає дитину, на спині — сон).

С — соска: грудне годування, пляшка, соска або пальчик.

П — пеленання: дитина, загорнута в ковдру, як «буррито» допоможе їй відчувати себе в безпеці. Стегна та ноги можуть бути відкриті або трохи прикриті.

К — качання: легкі похитування в кріслі, дитячій колясці, або подорож на машині — можуть допомогти дитині відчувати схожі коливання, які вони відчували, будучи в животі [24].

В Україні запущено соціальний проєкт «Не тряси дитину» — перший інформаційно-освітній проєкт для батьків, лікарів, присвячений запобіганню НТГ в Україні. Основна мета проєкту — підвищити рівень поінформованості населення з питань НТГ у немовлят.

Висновки

Оцінка НТГ в дітей є значною діагностичною проблемою. Медичним працівникам необ-

хідно звернути увагу на НТГ, яка зустрічається в немовлят, має специфічні клініко-діагностичні прояви та закликає до певної настороженості в практичній діяльності.

У цій ситуації важливо, щоб лікар не брав на себе роль судової системи в обвинуваченні конкретної особи, але зобов'язаний повідомити уповноважені підрозділи органів Національної поліції України і службу у справах дітей.

Лікарі приймальних відділень, відділень інтенсивної терапії повинні мати об'єктивний «стандарт обґрунтованої підозри», консультуватися з офтальмологами, рентгенологами та нейрохірургами для інтерпретації результатів обстеження й підтвердження діагнозу. Кожну дитину необхідно додатково оцінити на наявність інших захворювань, які можуть бути подібними до НТГ.

Повторні травми, попередні зловживання чи нехтування, затримка медичної допомоги, а також високі показники апное та судом у разі виявлення — важливі змінні, які слід враховувати.

Комп'ютерна томографія з неконтрастною головою зазвичай є першим методом візуалізації гострої травматичної або незрозумілої енцефалопатії, оскільки вона швидко інформує про необхідність термінових нейрохірургічних втручань, таких як евакуація гематоми або відведення ліквору.

Магнітно-резонансна томографія є чутливішою до паренхіматозних ушкоджень, дифузних аксональних травм, травм мостових вен, а також ранніх ознак та набряку мозку, що призводять до високого рівня захворюваності та смертності. МРТ можна застосовувати для диференціювання субдурального крововиливу від доброякісного збільшення субарахноїдального простору.

Розпізнавання попереджувальних знаків і втручання до настання незворотного ушкодження залишається найкращою стратегією для медичних працівників щодо захисту вразливих немовлят і малюків.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ariaiev ML. (2015). Sindrom zhorstokogo povodzhennia z dytynoiu v neonatologii ta pediatrii: bioetichni problemy ta psihonevrologichni naslidky. Zhurnal NAMN Ukrainy. 21 (3–4): 357–366. [Аряев МЛ. (2015). Синдром жорстокого поводження з дитиною в неонатології та педіатрії: біоетичні проблеми та психоневрологічні наслідки. Журнал НАМН України. 21 (3–4): 357–366].
2. Caffey J. (1974). The Whiplash shaken infant syndrome: manual shaking by the extremities with whiplash-induced intracranial and intraocular bleedings, linked with residual permanent brain damage and mental retardation. Pediatrics. 54 (4): 396–403.
3. Chevignard MP, Lind K. (2014). Long-term outcome of abusive head trauma. Pediatr Radiol 44: 548–558. doi: 10.1007/s00247-014-3169-8.

4. Choudhary AK, Servaes S, Slovis TL et al. (2018). Consensus statement on abusive head trauma in infants and young children. *Pediatr Radiol.* 48 (8): 1048–1065. doi: 10.1007/s00247-018-4149-1.
5. Christian CW, Block R. (2009). Committee on Child Abuse and Neglect; American Academy of Pediatrics. Abusive head trauma in infants and children. *Pediatrics.* 123 (5): 1409–1411. doi: 10.1542/peds.2009-0408.
6. Hung KL. (2020). Pediatric abusive head trauma. *Biomed J.* 43 (3): 240–250. doi: 10.1016/j.bj.2020.03.008.
7. Hutel KP, Armijo—Garcia, Musick M et al. (2021). Pediatric Brain Injury Research Network (Pedi BIRN) Investigators. A Gluster Randomized Trial to Reduce Missed Abusive Head Trauma in Pediatric Intensive Care Settings. *J Pediatr.* 236: 260–268.e3. doi: 10.1016/j.peds.2021.03.055.
8. Iqbal O'Meara AM, Sequeira J, Miller Ferguson N. (2020). Advances and Future Directions of Diagnosis and Management of Pediatric Abusive Head Trauma: A Review of the Literature. *Front Neurol.* 11: 118. doi: 10.3389/fneur.2020.00118.
9. Joyce T, Gossman W, Huecker MR. (2021). *Pediatric Abusive Head Trauma.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Jan. doi: 10.1016/j.bj.2020.03.008.
10. Kabinet Ministriv Ukrainy. (2018). Deiaki pytannia sotsialnoho zakhystu ditei, yaki перебувають в складних життєвих обставинах, у тому числі таких, що можуть загрожувати життю та здоров'ю. Постанова Кабінету Міністрів України від 03.10.2018 р. № 800. [Кабінет Міністрів України. (2018). Деякі питання соціального захисту дітей, які перебувають в складних життєвих обставинах, у тому числі таких, що можуть загрожувати життю та здоров'ю. Постанова Кабінету Міністрів України від 03.10.2018 р. № 800].
11. Kabinet Ministriv Ukrainy. (2019). Pro zatverdzhennia poriadku vzaiemodii subiektiv, shcho zdiisniuiut zakhody u sferi zapobihannia ta protydii domashnomu nasyilstvu i nasyilstvu za oznakoiu statti. Postanova kabinetu Ministriv Ukrainy vid 22.08.2019 r. № 658. [Кабінет Міністрів України. (2019). Про затвердження порядку взаємодії суб'єктів, що здійснюють заходи у сфері запобігання та протидії домашньому насильству і насильству за ознакою статті. Постанова Кабінету Міністрів України від 22.08.2019 р. № 658].
12. Kemp AM, Jaspan T. (2011). Griffiths J Neuroimaging: what neuroradiological features distinguish abusive from non-abusive head trauma? A systematic review. *Arch Dis Child.* 96 (12): 1103–1111. doi: 10.1136/archdischild-2011-300630.
13. Kukujuk TV, Gromakina EV, Basova GG. (2017). Fundamental'naja i klinicheskaja medicina. Glaznye symptomy. Osmotr specialista. 1: 97–101. [Кукуйук ТВ, Громакіна ЕВ, Басова ГГ. (2017). Фундаментальная и клиническая медицина. Глазные симптомы. Осмотр специалиста. 1: 97–101].
14. Lee WJ, Lim YC, Yoon SH. (2020). Abusive Head Traumas in 4 Infants. *Korean J Neurotrauma.* 16 (2): 246–253. doi: 10.13004/kjnt.2020.16.e30.
15. Lindberg DM. (2021). What Will it Take to Achieve Routine Screening for Abuse? *The Journal of Pediatrics.* 236: 10–11. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.038.
16. Mokiia-Serbina SO, Chechel VV. (2021). Osoblyvosti nadannia medychnoi dopomohy postrazhdalym ditiam abo yaki ymovirno postrazhdaly vid domashnoho nasyilstva. Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekologii. 14 (1): 87–88. [Мокія—Сербіна СО, Чечель ВВ. (2021). Особливості надання медичної допомоги постраждалим дітям або які ймовірно постраждали від домашнього насильства. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 14 (1): 87–88].
17. MOZ Ukrainy. (2019). Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia ta dokumentuvannia rezultativ medychnoho obstezhennia postrazhdalikh osib vid domashnoho nasyilstva abo osib, yaki ymovirno postrazhdaly vid domashnoho nasyilstva, ta nadannia yim medychnoi dopomohy. Nakaz MOZ Ukrainy vid 01.02.2019 r. № 278. [МОЗ України. (2019). Про затвердження порядку проведення та документування результатів медичного обстеження постраждалих осіб від домашнього насильства або осіб, які ймовірно постраждали від домашнього насильства, та надання їм медичної допомоги. Наказ МОЗ України від 01.02.2019 р. № 278].
18. Palusci VJ, Covington TM. (2014). Child maltreatment deaths in the U.S. National Child Death Review Case Reporting System. *Child Abuse Negl.* 38: 25–36. doi: 10.1016/j.chiabu.2013.08.014.
19. Pletenetska AO. (2019). Sudovo-medychna otsinka sindromu strushenoj dytyny. Materialy Vseukrainskoi naukovopraktychnoi konferentsii. 20: 178–181. [Плетенецька АО. (2019). Судово-медична оцінка синдрому струшеної дитини. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. 20: 178–181].
20. Porto L, Bartels, MB, Zwaschka J et al. (2021). Abusive head trauma: experience improves diagnosis. *Neuroradiology.* 63: 417–430. doi: 10.1007/s00234-020-02564-z.
21. Rumjancev AG, Dreval' ON, Feniksov VM. (2007). Sindrom «Shaken Baby»: diagnostika lechenie, profilaktika. *Voprosy prakticheskoi pediatrii.* 2: 23–29. [Румянцев АГ, Древалъ ОН, Фениксов ВМ. (2007). Синдром «Shaken Baby»: диагностика лечение, профилактика. Вопросы практической педиатрии. 2: 23–29].
22. Serbanescu I, Brown SM, Ramsay Detal. (2009). Natural animal shaking: a model for non-accidental head injury in children? *J Emerg Med.* 37 (1): 92–97. doi: 10.1038/eye.2008.6.
23. Syrchin JeF, Razin MP. (2013). Sindrom «Shaken Baby» Detskaja hirurgija. 4: 44–46. [Сырчин ЭФ, Разин МП. (2013). Синдром «Shaken Baby». Детская хирургия. 4: 44–46].
24. Tadtava ZG, Galustjan AN, Gromova OA i dr. (2021). Trauma cherepa kak odna iz prichin razvitija subdural'noj gematomy u rebenka grudnogo vozrasta s glutarovoj aciduriej 1-go tipa: kratkij obzor literatury i klinicheskoe nabljudenie. *Pediatrija.* 100 (1): 278–293. [Тадтаева ЗГ, Галустян АН, Громова ОА и др. (2021). Травма черепа как одна из причин развития субдуральной гематомы у ребенка грудного возраста с глутаровой ацидурией 1-го типа: краткий обзор литературы и клиническое наблюдение. Педиатрия. 100 (1): 278–293].
25. Togioka VM, Arnold MA, Bathurst MA et al. (2009). Retinal hemorrhages and shaken baby syndrome: an evidence-based review. *J. Emerg Med.* 37 (1): 98–106. doi: 10.1016/j.jemermed.2008.06.022.
26. Tucker J, Choudhary, AK, Piatt J. (2016). Macrocephaly in infancy: benign enlargement of the subarachnoid spaces and subdural collections. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* 18 (1): 16–20. doi: 10.3171/2015.12.PEDS15600.
27. Van Karnebeek CDM et al. (2005). Etiology of mental retardation in children referred to tertiary care: a case study. *Am J Ment Retard.* 110: 253–267. doi: 10.1352/0895-8017(2005)110[253:EOMRI C]2.0.CO;2.
28. Vester MEM, Bilo RAC, Loeve AJ et al. (2019). Modeling of inflicted head injury by shaking trauma in children: what can we learn? Part I: A systematic review of animal models. *Forensic Sci Med Pathol.* 15 (3): 408–422. doi: 10.1007/s12024-019-00093-7.
29. Zykov VV. (2018). Sudebno-medicinskie i klinicheskie aspekty diagnostiki sindroma «vstrjahnutogo rebenka». *Vjatskij medicinskij vestnik.* 1 (57): 65–67. [Зыков ВВ. (2018). Судебно-медицинские и клинические аспекты диагностики синдрома «встряхнутого ребенка». Вятский медицинский вестник. 1 (57): 65–67].

Відомості про авторів:

Мавропуло Тетяна Карлівна — д.мед.н., проф., зав. каф педіатрії 3 та неонатології Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Караваєва, 68.

Мокія-Сербіна Світлана Олексіївна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

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

Заболотня Наталія Іванівна — асистент каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Чергінець Л.М. — Міська дитяча клінічна лікарня №6. Адреса: м. Дніпро, вул. Караваєва, 68. Стаття надійшла до редакції 28.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.

УДК 616-002-053.3

О.Г. Шадрін¹, Т.Л. Марушко¹, А.П. Волоха², Р.В. Марушко¹**Первинний імунodefіцит: ІРЕХ-синдром.
Огляд літератури та клінічний випадок**¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 63-71. doi 10.15574/SP.2022.122.63

For citation: Shadrin OG, Marushko TL, Volokha AP, Marushko RV. (2022). Primary immunodeficiency: IPEX-syndrome. Literature review and clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 63-71. doi 10.15574/SP.2022.122.63.

IPEX-синдром (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) — тяжке спадкове X-зчеплене захворювання з групи первинних імунodefіцитів, асоційоване з мутаціями в гені FOXP3, який кодує ключовий фактор транскрипції для Т-регуляторних лімфоцитів. У патогенезі захворювання основну роль відіграє порушення дозрівання CD25+CD4+ Т-регуляторних лімфоцитів (TR), які здійснюють від'ємну селекцію аутореактивних клонів Т- і В-лімфоцитів, унаслідок чого відбувається втрата організмом ауто толерантності та ранній розвиток поліорганної аутоімунної патології в поєднанні й вираженим порушенням противірусного та антибактеріального імунітету. Типовою клінічною картиною IPEX-синдрому є триада: аутоімунна ентеропатія, ендокринопатія (цукровий діабет 1-го типу, аутоімунний тиреоїдит), ураження шкіри і/або слизових оболонок, але можливою є будь-яка комбінація аутоімунної патології або ізольоване ураження окремих органів. При цьому ураження кишечника (аутоімунна ентеропатія) виявляється практично в 100% пацієнтів. Лабораторні імунологічні маркери IPEX-синдрому відсутні (захворювання можна виявити тільки за допомогою генетичного обстеження — панельного секвенування генів), що поряд із варіабельністю клінічних проявів створює значні діагностичні труднощі.

Наведено **клінічний випадок** IPEX-синдрому, клінічними особливостями якого були ізольована ентеропатія без клініко-лабораторних ознак аутоімунного ураження інших органів, а також тяжкий ступінь ураження слизової оболонки тонкої кишки (тотальна атрофія ворсин) і стрімке прогресування захворювання, незважаючи на пізній дебют клінічних проявів (на 2-му році життя дитини), який асоціюють із «м'якими» мутаціями гена, більш легким перебігом і більш сприятливим прогнозом. Лабораторними особливостями такого випадку були: негативні серологічні маркери аутоімунного ураження кишечника та підвищений рівень Т-регуляторних лімфоцитів CD4+CD25+ CD127 low+, хоча для IPEX-синдрому характерні зниження або відсутність Т-регуляторних клітин.

IPEX-синдром у цього пацієнта підтверджений генетичним дослідженням — при секвенуванні гена FOXP3 виявлена патогенна мутація с.736-2A>T (Splice acceptor).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти раннього віку, первинний імунodefіцит, IPEX-синдром, мутації гена FOXP3, аутоімунна ентеропатія, діагностика.

Primary immunodeficiency: IPEX-syndrome. Literature review and clinical case**O.G. Shadrin¹, T.L. Marushko¹, A.P. Volokha², R.V. Marushko¹**¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

IPEX-syndrome (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) is a severe inherited X-linked disease from the group of primary immunodeficiencies associated with mutations in the FOXP3 gene, which encodes a key transcription factor for T-regulatory lymphocytes. In the pathogenesis of the disease the main role plays disorder of maturation of CD25 + CD4 + —T-regulatory lymphocytes (TR), which carry out negative selection of autoreactive clones of T- and B-lymphocytes, resulting in loss of autotolerance and early development of multiorgan autoimmune pathology in combination with severe violation of antiviral and antibacterial immunity. The typical clinical picture of IPEX-syndrome is a triad: autoimmune enteropathy, endocrinopathy (diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroiditis), skin and/or mucosal lesions, but any combination of autoimmune pathology or isolated organ damage is possible. At the same time, intestinal lesions (autoimmune enteropathy) are found in almost 100% of patients. Laboratory immunological markers of IPEX-syndrome are absent (the disease can be detected only by genetic testing — panel sequencing of genes), which, along with the variability of clinical manifestations, creates significant diagnostic difficulties.

The article presents a **clinical case** of IPEX-syndrome, the clinical features of which were isolated enteropathy without clinical and laboratory signs of autoimmune damage to other organs, as well as severe lesions of the small intestinal mucosa (total villi atrophy) and rapid disease progression despite late onset (during second year of life). Although immunologists associate the late onset with «soft» mutations in the gene, easier course and more favorable prognosis. Laboratory features of this case were: negative serological markers of autoimmune intestinal lesions and elevated levels of T-regulatory lymphocytes CD4 + CD25 + CD127low +, although IPEX-syndrome is characterized by a decrease or absence of T-regulatory cells.

IPEX-syndrome in this patient was confirmed by genetic research — sequencing of the FOXP3 gene revealed a pathogenic mutation с. 736–2A>T (Splice acceptor).

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: infants, primary immunodeficiency, IPEX-syndrome, FOXP3 gene mutations, autoimmune enteropathy, diagnosis.

Частота виявлення первинних імунodefіцитів (ПІД) серед дітей раннього віку протягом останнього часу має чітку тенденцію до зростання, що пов'язують із поширенням цієї групи спадкових захворювань у популяції та удосконаленням методів їхньої діагностики. Важливим завданням практичної медицини є максимально раннє виявлення ПІД, що дає змогу своєчасно призначити необхідне лікування, сприяє поліпшенню якості життя, попередженню інвалідизації та передчасної смерті пацієнта. ПІД характеризуються варіабельністю клінічних і лабораторних ознак, що значно ускладнює діагностику та відтерміновує верифікацію діагнозу. Патологічний процес в організмі може бути як поліорганним, так і з ізольованим ураженням окремих органів. Тому важливими є мультидисциплінарний підхід до пацієнта та обізнаність практикуючих лікарів щодо «червоних прапорців», які вказують на ймовірність ПІД, необхідність проведення імунологічного обстеження та скерування пацієнта до імунолога [17,23].

Клінічними проявами багатьох форм ПІД є гастроентерологічні розлади, які розвиваються внаслідок пошкодження різного ступеня (від легких до дуже тяжких) слизових оболонок шлунково-кишкового тракту — рецидивний афтозний стоматит, атрофічний гастрит, аутоімунна ентеропатія, аутоімунний гепатит тощо. Запальні захворювання кишечника з дуже раннім початком (протягом перших 2 років життя) і/або стійкі до лікування все частіше розглядають як первинну маніфестацію вроджених імунodefіцитів. Тяжкі захворювання кишечника можуть бути асоційовані з набутим імунodefіцитом (ВІЛ-інфекція, імуносупресивна терапія) або деякими формами первинного імунodefіциту (селективний імунodefіцит IgA, тяжкий комбінований імунodefіцит, агаммаглобулінемія, X-зчеплена гіпогамаглобулінемія, синдром Віскота—Олдрича, загальний варіабельний імунodefіцит, ІРЕХ-синдром, хронічна грануломатозна хвороба, CD25 дефіцит, синдром Омена, NEMO синдром, ІL-10 дефіцит, ІL-10RA дефіцит, STAT5b тощо) [17].

До клінічних ознак ураження кишечника, які вказують на ймовірність у пацієнта ПІД, можна віднести тривалу, стійку до лікування діарею і виражений синдром мальасиміляції макро- та мікронутрієнтів за рахунок формування ентеропатії (ураження тонкої кишки), результатом якого на ранніх етапах розвитку захворюван-

ня може бути затримка фізичного розвитку, потім — втрата маси тіла та розвиток білково-енергетичної недостатності (аж до кахексії), затримка нервово-психічного та інтелектуального розвитку, тяжка анемія, ознаки полігіповітамінозу, дефіциту мінералів і мікроелементів [1,18]. Відповідно до стандартів медичної допомоги «Діагностика та лікування первинних імунodefіцитів» Міністерства охорони здоров'я України, діти з хронічною або рецидивною діареєю, рецидивними кишковими інфекціями, синдромом мальасиміляції з втратою маси тіла, аутоімунною ентеропатією або запальним захворюванням кишечника з дебютом протягом перших 2 років життя для виключення ПІД мають проходити поглиблене імунологічне обстеження — визначення стану гуморального та клітинного імунітету, системи комплементу, активності фагоцитозу, у найскладніших випадках — генетичне обстеження (секвестрування генів).

Серед ПІД одним із найскладніших для діагностування є ІРЕХ-синдром (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome; син.: XLAAD — X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome) — тяжке спадкове X-зчеплене захворювання, асоційоване з мутаціями в гені FOXP3, який кодує ключовий фактор транскрипції для Т-регуляторних лімфоцитів [4,6,14,19]. Наразі описані близько 70 патогенних мутацій гена FOXP3. У патогенезі захворювання основну роль відіграє імунна дисрегуляція — порушення дозрівання CD25+CD4+Т-регуляторних лімфоцитів (TR) [2]. Унаслідок відсутності або неповноцінності TR-клітин, які здійснюють від'ємну селекцію аутореактивних клонів Т-і В-лімфоцитів, відбувається втрата організмом ауто толерантності та ранній розвиток поліорганної аутоімунної патології в поєднанні з вираженим порушенням противірусного та антибактеріального імунітету [2,5,6,14].

ІРЕХ-синдром належить до групи орфанних захворювань, а його частота в популяції на сьогодні не визначена. Наразі в світовій літературі описані менше 200 клінічних випадків генетично підтвердженого ІРЕХ-синдрому, хоча фахівці вважають, що рівень поширеності цього захворювання значно вищий [2,4,19]. Це пояснюють варіабельністю клінічних проявів, недостатньою обізнаністю лікарів, у тому числі імунологів, щодо такої форми ПІД та труднощами підтвердження діагнозу — за результа-

тами лабораторного імунологічного обстеження пацієнтів з ІРЕХ-синдромом може не бути змін із боку клітинного та гуморального імунітету або можливий помірний дисбаланс субпопуляцій лімфоцитів, який не має специфічного характеру та не насторожує в плані ПІД [9,14]. Тому діагноз можна встановити тільки за допомогою генетичного дослідження (виявлення патогенної мутації гена FOXP3 шляхом панельного секвенування генів), яке дотепер має обмежену доступність у практичній медицині.

У більшості пацієнтів захворювання дебютує протягом першого півріччя життя. У новонароджених першим проявом ІРЕХ-синдрому найчастіше є перманентний неонатальний цукровий діабет [6,22,23]. Тому всі хлопчики з цим діагнозом мають пройти генетичне обстеження. За даними літератури, при секвенуванні генів патогенна мутація гена FOXP3 виявлена в 4% пацієнтів чоловічої статі з перманентним неонатальним цукровим діабетом [20]. У літературі описані також випадки внутрішньоутробного дебюту ІРЕХ-синдрому, які характеризуються найтяжчою клінічною картиною і призводять до пренатальної загибелі плода або смерті дитини в періоді новонародженості [7,24].

Для ІРЕХ-синдрому характерним є тяжкий перебіг і неухильне прогресування хвороби, більшість дітей помирає протягом перших 1–2 років життя від тяжкого ураження ендокринних органів, ентеропатії з тяжким порушенням процесів перетравлення в тонкій кишці та виснаженням дитини, генералізованого сепсису [3,4]. Тому важливими є максимально ранні діагностика та лікування, єдиним ефективним методом якого на сьогодні є трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку [2,9]. На етапі підготовки до трансплантації перспективним вважають застосування імуносупресивних препаратів, що дає змогу стримати прогресування хвороби [6,9]. Наразі вивчають також можливість застосування таргетної терапії пацієнтів з ІРЕХ-синдромом [2].

Генетичне підтвердження ІРЕХ-синдрому також важливе в плані медико-генетичного консультування сім'ї, оскільки є підставою для пренатальної ДНК-діагностики плода чоловічої статі під час наступної вагітності [6,14].

Клінічний випадок

Як приклад особливостей перебігу цього захворювання наведено історію хвороби дитини з генетично підтвердженим ІРЕХ-синдромом.

Хлопчик Є. народився від III вагітності, яка перебігала без ускладнень, III фізіологічних пологів на 40-му тижні гестації. При народженні стан дитини був задовільним, маса тіла – 3350 г, зріст – 52 см, оцінка за шкалою Апгар – 8–9 балів. Сімейний анамнез не обтяжений, шлюб неспоріднений, батьки здорові. Старші діти – хлопчики віком 7 та 5 років – здорові. Регулярного медичного спостереження за дитиною протягом 1-го року життя батьки уникали. Зі слів матері, хлопчик був на грудному вигодовуванні до 4 місяців життя, потім отримував домашнє цільне коров'яче молоко. З 5 місяців – поступове введення прикорму. Продукти, які містять глютен, почав отримувати з 7–8 місяців. Протягом 1-го року життя двічі хворів на гостру респіраторну вірусну інфекцію, у 6 місяців – вітряна віспа, мав декілька епізодів нетяжкої діареї та алергічного висипання на тілі. З приводу діареї один раз перебував на нетривалому стаціонарному лікуванні в місцевій лікарні. Під час інших епізодів діареї батьки по медичну допомогу не зверталися. Епізодичні прояви atopічного дерматиту були незначними та проходили самостійно, алергологічне обстеження та лікування не проводилося. Дитина не вакцинована. За словами матері, в 1 рік дитина мала вагу близько 10 кг.

Значне погіршення стану дитини почалося після 1 року (у віці 1 рік 4 місяці) із клінічних проявів тяжкого ентероколіту – діарея (рясне зловонне водянисте випорожнення зі слизом до 12–15 разів на добу), анорексія, втрата маси тіла, дегідратація, субфебрилітет. Батьки пов'язували захворювання зі зміною харчування – дитина почала отримувати молоко від іншої корови. Спочатку хлопчика госпіталізовано до місцевої лікарні, потім у зв'язку з тяжкістю стану переведено до обласної дитячої лікарні, де перебував протягом 1,5 місяця (інфекційне відділення, потім – педіатричне відділення). За результатами обстеження виключено гострі бактеріальні та вірусні кишкові інфекції, коронавірусну інфекцію. У загальних аналізах крові зареєстровано помірне зниження рівня гемоглобіну (91–105 г/л) та еритроцитів ($3,1 \times 10^{12}$ – $3,4 \times 10^{12}$), один епізод підвищення кількості лейкоцитів до $18,8 \times 10^9$ із зсувом формули вліво (паличкоядерні нейтрофіли – 28%, юні – 2%) і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) до 17 мм/год, рівень тромбоцитів та еозинофілів – норма. Біохімічний аналіз крові в динаміці: С-реактивний білок (СРБ) – 257,72 мг/л

(норма — <6), інші гострофазові показники — у межах норми, прокальцитонін — 1,42 нг/мл (норма — <0,5 нг/мл); незначне підвищення тимолової проби та рівня аланінаміноотрасферази, гіпопротеїнемія, гіпокаліємія; інші показники (загальний білірубін та його фракції, креатинін, сечовина, глюкоза, рівень сироваткового заліза, кальцій, натрій) — у межах вікової норми. Під час імунологічного обстеження виявлено високий рівень загального IgE в сироватці крові (961 г/л при нормі <60,0), інші імунологічні показники були в межах норми.

Маркери целиакії: виявлено підвищення рівня IgG до гліадину — 128,8 Од/мл (норма — <12,5), інші показники (рівень IgA до гліадину, рівень IgG та IgA до дезамінованих пептидів гліадину та ендомізіуму) — норма. Антитіла IgE до казеїну — <0,1 (норма), рівень кортизолу в сироватці крові — норма. Тест Гібсона—Кука — хлориди поту 22,8 мекв/л (норма).

За результатами УЗД: гіпоплазія тимусу ($V=0,7 \text{ см}^3$), нирки, наднирники, серце — норма; органи черевної порожнини — виражений метеоризм, дилатовані петлі кишечника з рідким вмістом, незначне збільшення розмірів печінки та ехогенності її паренхіми; підшлункова залоза та селезінка — норма.

З приводу значного підвищення рівня загального IgE дитину консультовано алергологом, призначено дообстеження (харчова алергопанель) — відмова батьків. Дитину вперше оглянуто імунологом у віці 1 рік 4 місяці та запідозрено первинний імунодефіцит — гіпер-IgE-синдром (хоча клінічні прояви захворювання в дитини не співпадали з характерними для цієї форми ПІД). Запропоновано генетичне обстеження, від якого батьки відмовилися, хоча його проведення дало б змогу суттєво раніше підтвердити діагноз ПІД і встановити його форму.

У зв'язку з підозрою на целиакію дитину переведено на безглютенову дієту, яку, за зізнанням батьків, вони інколи порушували. Враховуючи посилення діарейного синдрому при споживанні молочних сумішей, у тому числі безлактозних і глибокогідролізованих, хлопчика переведено на годування соєвою сумішшю та безмолочними безглютеновими кашами.

В обласній лікарні дитина отримувала лікування: антибактеріальна (цефтам), інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами, в/в імунотерапія (біовен моно), аміновен, дексаметазон; *per os* — пробіотики, ферментотерапія (креон), метаболічна та симптоматична

терапія. Лікування дитини не мало позитивного ефекту (утримувалася виражена діарея з тяжким синдромом мальасиміляції, анорексія — годування було переважно зондовим, дитина продовжувала втрачати вагу, сформувалася надтяжка гіпотрофія — кахексія), у зв'язку з чим для подальшого обстеження та лікування хлопчика переведено до інфекційно-боксованого відділення для дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України») з діагнозом «Синдром мальабсорбції, мальдигестії неуточненого генезу, ексикоз 2 ст. з токсикозом 2 ст. Тяжка білково-енергетична недостатність (кахексія). Первинний імунодефіцит — гіпер-IgE-синдром (?). Гіпоплазія тимусу. Затримка стато-кінетичного розвитку. Непереносимість глютену без целиакії (?».

Під час госпіталізації стан дитини тяжкий за рахунок гіпотрофії 3 ст. (кахексії), тяжкого синдрому мальасиміляції, діарейного синдрому з метаболічними та електролітними порушеннями, дегідратації, інтоксикації. Маса тіла — 6950 г (дефіцит маси тіла — 40,8%). Зріст — 77 см. Хлопчик в'ялий, голос слабкий, виражена м'язова гіпотонія, дитина не сидить, не ходить, самостійно практично не їсть (годування — через назогастральний зонд). Шкірні покриви та видимі слизові оболонки чисті, бліді, шкіра суха (пергаментна). Тургор тканин значно знижений. Підшкірно-жировий прошарок значно витончений на всіх ділянках тіла. Менінгеальна та вогнищева неврологічна симптоматика не виявлена. Периферичні лімфовузли — без особливостей. Легені, серце — без особливостей. Живіт значно збільшений у розмірах, здутий, за рахунок вираженого метеоризму, пальпація паренхіматозних органів суттєво утруднена. Випорожнення — 3–4 рази/добу, рясне, водянисте з домішками слизу, зловонне, частково знебарвлене.

Дитині проведено комплексне лабораторно-інструментальне обстеження. У загальному аналізі крові: гемоглобін — 108 г/л, еритроцити — $4,32 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 30,4%, анізоцитоз (+), гіпохромія (+), лейкоцити — $20,3 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 492×10^9 /л; лейкоцитарна формула: паличкоядерні (п/я) — 2%, сегментоядерні — 30%, еоз. (-), лімфоцити — 61%, моноцити — 7%, ШОЕ — 3 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 46,7 г/л, альбумін — 27,6 г/л, глюкоза — 4,1 ммоль/л, загальний

білірубін — 8,2 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 63 од/л, аспаратамінотрансфераза — 28 од/л, лужна фосфатаза — 113 од/л, креатинін — 39 мкмоль/л, сечовина — 5,0 ммоль/л, СРБ — негативний, прокальцитонін — 0,2 нг/мл, рівень електролітів: калій — 2,65 ммоль/л, кальцій — 0,57 ммоль/л, натрій — 136,3 ммоль/л; показники кислотно-лужного стану, ліпідний спектр, гамма-глутамілтрансфераза, жовчні кислоти, АФР, феритин — норма.

Імунологічне дослідження крові: рівень сироваткових імуноглобулінів і субпопуляції лімфоцитів — у межах вікової норми (IgG — 9,0 г/л, IgM — 1,34 г/л, IgA — 0,70 г/л, CD3+ Т-лімфоцити — 59,6% (4124/мкл), CD4+ Т-лімфоцити — 39,3% (2717/мкл), CD8+ Т-лімфоцити — 19,7% (1362/мм), CD19+ В-лімфоцити — 35,3% (2443/мкл), CD56+ NK-лімфоцити — 3,5% (245/мкл)), фагоцитарна активність нейтрофілів — у нормі. Під час дослідження Т-регуляторних лімфоцитів виявлено незначне підвищення рівня CD4+ CD25+ — 20,9% (норма — 5–17%), CD4+ CD25+ CD127 low+ — 14,2% (норма — 4–11%).

Антитіла до SARS-CoV2 (IgM-antiCov19 IP, IgG-antiCov19 IP) та ВІЛ (АВ HIV^{1/2}) не виявлено.

Алергологічне обстеження: загальний IgE — 238 IU/ml (норма — <50,0), еозинофільний катіонний білок — 6,07 нг/мл (<24,0 негативн.), у харчовій панелі (20 алергенів) виявлено незначне підвищення (1 клас) рівня специфічних IgE до тріски, яблука, житнього борошна. Рівень специфічних IgE до коров'ячого молока — верхня межа норми.

Гормональне обстеження: рівень ТТГ, Т4 вільн., Т3 вільн., кортизолу в сироватці крові — норма.

Генетичне обстеження на целиацію — виявлено галотип DQ8 (DQA1*03, DQB1*04), асоційований з підвищеним ризиком розвитку целиації.

Серологічні маркери целиації — IgG до тканинної трансглутаминази — 30,90 (>18 — позитивний), IgA до тканинної трансглутаминази — норма, рівень IgG та IgA до дезамінованих пептидів гліадину та ендомізіуму — у межах норми.

Аналіз сечі загальний — без особливостей.

Копрограма — нейтр. жир (+++), жирні кислоти — не виявлено, реакція Грегерсена — слабо позитивна, слиз у великій кількості, лейкоцити — густо покривають поле зору.

Панкреатична еластаза в калі — 569,22 (норма); кальпротектин у калі — 215,90 нг/г (>60 — позитивний).

Шляхом тандемної мас-спектрометрії виключено порушення обміну амінокислот та ацилкарнітинів.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: Ультразвукові ознаки вираженого ентероколіту, дифузних змін паренхіми печінки, селезінки, асцити, лівобічної пієлоектазії. Виражений метеоризм. Візуалізуються розтягнуті петлі тонкого кишечника до 20 мм, стінка набрякла, потовщена до 2,3 мм. Підшлункова залоза — без особливостей.

Проведено ендоскопічне обстеження (фіброгастроуденоскопія та колоноскопія) з гістологічним і гістохімічним дослідженням біоптатів слизової оболонки 12-палої кишки, термінального відділу клубової кишки, усіх відділів товстої кишки, за результатами якого виявлено тяжкий патологічний процес у тонкій кишці: Хронічний виражений ентерит із тотальною атрофією ворсин, гіпотрофією слизової оболонки, дифузною лімфоплазматичною інфільтрацією власної пластинки з вогнищами набряку, фіброзу, дилатацією судин, вираженим зменшенням кількості келихоподібних клітин і зниженням їхньої функції (зниження PAS-реакції).

За результатами ендоскопічного обстеження стравоходу, шлунка, товстої кишки візуально патології не виявлено, а за даними гістологічного дослідження слизової оболонки товстої кишки виявлено ознаки хронічного коліту.

Отримані результати лабораторного та ендоскопічного обстеження з найбільшою ймовірністю вказали на наявність у дитини тяжкої целиації або аутоімунної ентеропатії. На користь целиації з надтяжким перебігом свідчили результати генетичного обстеження та патанатомічного дослідження слизової оболонки тонкої кишки. Негативні результати визначення більшості серологічних маркерів целиації можна пояснити проведенням дослідження на тлі тривалої агліадинової дієти. З іншого боку, відсутність ефекту від застосування агліадинової дієти, незважаючи на інтенсивну терапію — швидке прогресування захворювання з виходом на перший план клінічних проявів тяжкого синдрому мальасиміляції, білково-енергетичної недостатності та гіпотрофії 3 ст. (кахексії), невідповідність серологічних маркерів целиації тяжкості ушкодження слизової оболонки тонкої кишки

(тотальна атрофія ворсин і значне зменшення кількості келихоподібних клітин і зниження їхньої функції) вказували на ймовірність аутоімунного ураження тонкої кишки. Але визначені маркери аутоімунного процесу в сироватці крові виявилися негативними: антинуклеарні, антимітохондріальні антитіла, антитіла IgA та IgG до слизової оболонки кишечника (метод IFT) — не виявлені.

Після госпіталізації до ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», враховуючи прояви тяжкого синдрому мальасиміляції та білково-енергетичної недостатності з глибокою гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, гіпокаліємією, гіпокальціємією, хлопчика переведено на повне парентеральне харчування, призначено внутрішньовенно антибактеріальну та протигрибкову терапію, імуноглобуліни (октагам), щоденно препарати альбуміну, корекцію дефіциту електролітів високими дозами калію та кальцію, гормональну терапію (преднізолон). Інтенсивна терапія дала змогу стабілізувати стан дитини — зменшилися прояви діареї, здуття живота, хлопчик став більш активним, почав сидіти та гратися, перестав втрачати вагу. Але значного клінічного ефекту від лікування не досягнуто. Прибавки маси тіла були дуже незначними та нестабільними (за 1,5 місяця — 300 г). У разі спроби введення часткового ентерального харчування (молочні суміші на основі глибокого гідролізу білків або амінокислотні суміші) відразу спостерігалось клінічне погіршення — посилення діареї (випорожнення ставало більш розрідженим, знебарвленим із молочним відтінком і специфічним запахом, значними домішками слизу, частота випорожнень збільшувалася до 7–10 років/добу), поява блювання, значне збільшення в розмірах і здуття живота, втрата маси тіла.

У загальному аналізі крові в динаміці утримувалась анемія, стійкий помірний лейкоцитоз (максимально — $22,1 \times 10^9/\text{л}$) із періодичним зсувом лейкоцитарної формули вліво та тромбоцитоз (до $536 \times 10^9/\text{л}$). У біохімічному аналізі крові в динаміці рівні загального білка, альбуміну, калію та кальцію були нестабільними та за рахунок щоденної корекції утримувалися на нижній межі норми, інші показники (глюкоза, білірубін, трансамінази, креатинін, сечовина) не мали відхилень від вікової норми та були стабільними. СРБ у динаміці — негативний.

Враховуючи недостатню ефективність терапії, нестабільну ремісію на тлі повного паренте-

рального харчування та неможливість введення ентерального харчування, дитину проконсультовано імунологом. Незважаючи на негативні результати визначення антитіл до слизової оболонки кишечника та відсутність клініко-лабораторних ознак аутоімунного ураження інших органів, запідозрено ПІД: ІРЕХ-синдром і рекомендоване генетичне обстеження (секвенування генів) — панель «Первинні імунодефіцити».

За результатами генетичного обстеження шляхом панельного секвенування 407 генів, проведеного в лабораторії «Invitae» (Сан-Франциско, США), виявлено патогенну мутацію с.736-2A>T (Splice acceptor) гена FOXP3, що підтвердило діагноз «Первинний імунодефіцит: ІРЕХ-синдром». Хлопчика повторно проконсультовано імунологом, рекомендовано трансплантацію стовбурових клітин кісткового мозку, НЛА-типсування сиблінгів і батьків дитини, генетичне обстеження матері та сиблінгів на носійство мутації гена FOXP3, імуносупресивну терапію для контролю за ентеропатією до проведення трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку (сіролімус у дозі 1 мг/кг/добу під контролем рівня препарату в плазмі), нутритивна підтримка. Для підготовки до трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку дитину переведено до обласної лікарні за місцем проживання.

Обговорення особливостей клінічного випадку

Для ІРЕХ-синдрому характерна варіабельність клінічних проявів. За результатами систематичного аналізу світової літератури [9,19], найбільш типовою клінічною картиною цього захворювання є триада: аутоімунна ентеропатія — у 98% пацієнтів, ураження шкіри та слизових оболонок (атопічний дерматит, везикулопустульоз, ексфолиативний дерматит, іхтіозоформний дерматит, псоріазоподібний синдром, тяжкий хейліт, алопеція, оніходистрофія) — у 62%, поліендокринопатія (цукровий діабет 1-го типу, аутоімунний тиреоїдит, частіше — гіпотиреоз) — у 53% пацієнтів. Можливою є також інша аутоімунна патологія в різних комбінаціях — гематологічна (гемолітична анемія з позитивною реакцією Кумбса, аутоімунна тромбоцитопенія, аутоімунна нейтропенія) — у 39%, нефропатія (тубулонефропатія, гломеруло-нефрит із нефротичним синдромом, інтерстиційний нефрит) — у 16%, рецидивні інфекції (бактеріальні, вірусні, грибові) — у 40,0%, інші імуноні ускладнення (васкуліт, інтерстиційне за-

хворювання легень, атрофічний гастрит, артрит, аутоімунний гепатит, міозит тощо) — у 22% пацієнтів.

Майже 100% пацієнтів мали аутоімунну ентеропатію, яка поєднувалася з аутоімунним ураженням інших органів залежно від виду патогенної мутації гена FOXP3 [6,19,22]. У доступній літературі наведено відомості тільки про поодинокі клінічні випадки ізольованого ураження кишечника без аутоімунного ураження інших органів у дітей з генетично підтвердженим ІРЕХ-синдромом [8,9]. Характерною ознакою ІРЕХ-асоційованої ентеропатії є водяниста некупована терапевтичними заходами діарея, часто з домішками слизу та крові в калі, виражений синдром мальасиміляції, швидкий розвиток тяжкої білково-енергетичної недостатності та залежність від парентерального харчування. Під час патоморфологічного дослідження слизової оболонки кишечника виявляють субтотальну / тотальну атрофію ворсин тонкої кишки з мононуклеарною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки [11,12,21]. У ряді випадків тотальна атрофія ворсин асоціювалася з некрозом епітеліальних клітин і формуванням криптабсцесів [13].

За результатами імунологічного обстеження пацієнтів з ІРЕХ-синдромом не виявлено змін у стані імунної системи або відмічено помірний дисбаланс між субпопуляціями імунокомпетентних клітин крові, підвищення рівня цитокінів IL2, IL4, IL5, IL6 < IL10, IFN γ , TNF α , підвищення рівня загального IgE, при цьому високий і дуже високий рівень загального IgE в поєднанні зі стійкою еозинофілією є характерним для тяжкої класичної форми ІРЕХ-синдрому [5,6,12]. Характерною лабораторною ознакою цього захворювання є позитивні серологічні маркери аутоімунного процесу в організмі — виявлення антинуклеарних та антимітохондріальних антитіл, аутоантитіл до ентероцитів (AIE-75 та вілліну), колоноцитів, інсуліну, клітин островків Лангерганса, тиреопероксидази, тиреоглобуліну, клітин крові (еритроцитів, нейтрофілів, тромбоцитів) тощо залежно від органів-мішеней [5,12,13]. Водночас у літературі є повідомлення про клінічні випадки ІРЕХ-асоційованої діареї без аутоантитіл до ентероцитів слизової оболонки кишечника, але в поєднанні з аутоімунною патологією інших органів [11,16]. На думку фахівців, відсутність аутоантитіл до ентероцитів кишечника в крові дитини за наявності аутоімунного

ураження інших органів не має бути причиною відмови від генетичного обстеження на предмет ІРЕХ-синдрому [1,15].

Маніфестація захворювання на першому році життя дитини за відсутності швидкого встановлення діагнозу та радикального лікування (трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку) зазвичай швидко призводить до летального наслідку. За даними літератури, доведена ефективність застосування імуносупресивних препаратів у плані контролю за активністю аутоімунних процесів на етапі підготовки до трансплантації (на відміну від гормональних препаратів, застосування яких не показало клініко-лабораторного ефекту). Важливою є також підтримувальна терапія рефрактерної діареї, замісна терапія цукрового діабету 1-го типу та інших ендокринопатій [6,19]. Водночас, за літературними даними, при дебюті захворювання на 2-му році життя або пізніше, пов'язаному з «м'якою» мутацією гена FOXP3, можливий розвиток неповної форми ІРЕХ-синдрому з легшим перебігом і довшою тривалістю життя пацієнтів (від підліткового віку до 20–30 років життя) [6,9,10,20].

Враховуючи вищенаведене, можна вважати, що цей клінічний випадок має певні особливості:

1. Пізня маніфестація захворювання — на 2-му році життя дитини (типичним є дебют захворювання протягом 1-го року життя, найчастіше — у перші місяці життя).

2. Неповна форма ІРЕХ-синдрому — ізольоване ураження кишечника з тяжким синдромом мальасиміляції без клініко-лабораторних ознак аутоімунного ураження інших органів.

3. Пацієнт мав негативні серологічні маркери аутоімунного захворювання кишечника — антитіла IgG та IgA до слизової оболонки кишечника в сироватці крові не виявлені.

4. Рівень Т-регуляторних лімфоцитів CD4+ CD25+ CD127low+ був підвищений (для ІРЕХ-синдрому характерні зниження або відсутність Т-регуляторних клітин).

5. Захворювання в цього пацієнта характеризувалося гострим початком, тяжким перебігом і стрімким прогресуванням (тотальна атрофія ворсин слизової оболонки тонкої кишки виявлена через 2 місяці від появи основних клінічних проявів), тоді як при неповній формі ІРЕХ-синдрому та дебюті захворювання у віці від 1 року, які пов'язують із «м'якою» мутацією гена FOXP3, найчастіше відмічають легший перебіг захворювання. Таку особливість такого

клінічного випадку, на нашу думку, можна пояснити розвитком захворювання на тлі хронічного ураження кишечника за рахунок нераціонального харчування на 1-му році життя дитини (з 4 місяців — штучне вигодовування цільним коров'ячим молоком), а також коморбідністю (поєднання первинного імунodefіциту з глютенною ентеропатією та субклінічним алергічним запаленням кишечника за рахунок полівалентної харчової алергії).

Висновки

Наведений клінічний випадок показує нетиповий перебіг рідкісної форми первинного імунodefіциту: ІРЕХ-синдрому (неповна форма з ізольованим ураженням кишечника без аутоімунного ураження інших органів) і практичні труднощі проведення диференційної діагностики цього захворювання в дітей раннього віку у зв'язку з неспецифічністю і варіабельністю клінічної симптоматики та відсутністю лабораторних імунологічних маркерів ІРЕХ-синдрому.

Підтверджена необхідність поглибленого імунологічного обстеження дітей раннього віку з важкими захворюваннями кишечника (особливо при дебюті захворювання протягом перших 2 років життя), які супроводжуються вираженими проявами синдрому мальасиміляції та характеризуються тяжким перебігом і недостатньою ефективністю терапії. Таке імунологічне обстеження має включати не тільки лабораторне дослідження стану імунної системи (абсолютна кількість та співвідношення субпопуляцій лімфоцитів, показники гуморального імунітету та системи комплементу, фагоцитарна активність нейтрофілів), але й у найскладніших для діагностики випадках — генетичне обстеження шляхом секвенування генів (панель «Первинні імунodefіцити») для виявлення найбільш рідкісних і складних для діагностики форм первинного імунodefіциту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- AWMF. (2019). Therapieprimärer Antikörpermangelkrankungen (2019). URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/189-001I_S3_Therapie-primaeererAntikoerpermangelkrankung-en-2019-05_01.pdf.
- Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. (2018, Apr). From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann NY Acad Sci.* 1417 (1): 5–22.
- Bae KW, Kim BE, Choi J-H, Lee JH, Park YS, Kim G-H et al. (2011). A novel mutation and unusual clinical features in a patient with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *European Journal of Pediatrics.* 170 (12): 1611–1615.
- Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. (2012). Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome: A Paradigm of Immunodeficiency with Autoimmunity. *Frontiers in Immunology.* 3: 211.
- Barzaghi F, Passerini L. (2021, Feb 22). IPEX Syndrome: Improved Knowledge of Immune Pathogenesis Empowers Diagnosis. *Front Pediatr.* 9: 612760.
- Ben—Skowronek I. (2021, Feb 24). IPEX Syndrome: Genetics and Treatment Options. *Genes (Basel).* 12 (3): 323.
- Carneiro-Sampaio M, Moreira-Filho CA, Bando SY, Demengeot J, Coutinho A. (2020, Nov 20). Intrauterine IPEX. *Front Pediatr.* 8: 599283.
- Chubarova AI, Shumilov PV, Kostomarov EA, Hamatvaleeva GR, Dmitrieva YuA. (2016). Klinicheskiy sluchay sindroma immunnoy disregulyatsii, poliendokrinopatii (IPEX-sindroma) s izolirovannym porazheniem kishhechnika. *Pediatrics.* 95 (6): 187–192. [Чубарова АИ, Шумилов ПВ, Костомарова ЕА, Хаматвалеева ГР, Дмитриева ЮА. (2016). Клинический случай синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии (IPEX-синдрома) с изолированным поражением кишечника. *Педиатрия.* 95 (6): 187–192].
- Consonni F, Ciullini Mannurita S, Gambineri E. (2021, Feb 5). Atypical Presentations of IPEX: Expect the Unexpected. *Front Pediatr.* 9: 643094.
- De Benedetti F, Insalaco A, Diamanti A et al. (2006). Mechanistic associations of a mild phenotype of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4: 653–659.
- Gentile NM, Murray JA, Pardi DS. (2012). Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management. *Gastroenterol. Rep.* 14 (5): 380–385.
- Hannibal MC, Torgerson T, Pagon RA, Adam MP et al. (2004, Oct 19). IPEX syndrome. *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2015. Initial Posting. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1118/>.
- Kobayashi I, Kubota M, Yamada M, Tanaka H et al. (2011). Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3. *Clinical Immunology.* 141 (1): 83–89.
- Mailier RK. (2020, Oct 21). IPEX as a Consequence of Alternatively Spliced FOXP3. *Front Pediatr.* 8: 594375. doi: 10.3389/fped.2020.594375. eCollection 2020.
- Moes N, Rieux—Laucat F, Begue B et al. (2010). Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology.* 139 (3): 770–778.
- Montalto M, D'Onofrio F, Santoro L et al. (2009). Autoimmune enteropathy in children and adults. *Scand. J Gastroenterol.* 44 (9): 1029–1036.
- MOZ Ukrainy. (2021). Pervynni imunodefitsyty. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Kyiv. [МОЗ України. (2021). Первинні імунodefіцити. Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ]. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2021_11_01_kn-pid.pdf.
- MOZ Ukrainy. (2021). Standarty nadannia medychnoi dopomohy «Diahnostyka ta likuvannya pervynnykh imunodefitsytiv». [МОЗ України. (2021). Стандарти надання медичної допомоги «Діагностика та лікування первинних імунodefіцитів»]. URL: https://moz.gov.ua/uploads/7/35185-dn_2952_31_12_2021_dod_1.pdf.

19. Park JH, Lee KH, Jeon B, Ochs HD et al. (2020, Jun). Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 19 (6): 102526. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102526. Epub 2020 Mar 29.
20. Rubio—Cabezas O, Minton JAL, Caswell R, Shield JP et al. (2009). Clinical Heterogeneity in Patients With FOXP3 Mutations Presenting With Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care.* 32 (1): 111–116. doi: 10.2337/dc08-1188.
21. Sherman PM, Mitchell DJ, Cutz E. (2004). Invited Review: Neonatal Enteropathies: Defining the Causes of Protracted Diarrhea of Infancy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 38: 16–26.
22. Tihonovich YuV, Petrayukina EE, Ryibkina IG, Garyaeva IV, Tyulpakov AN. (2014). H-stseplennaya immunnaya disregulyatsiya, poliendokrinopatiya i enteropatiya (IPEX-sindrom): opisaniye klinicheskogo sluchaya i kratkiy obzor literatury. *Problemy endokrinologii.* 5: 29–33. [Тихонович ЮВ, Петрайкіна ЕЕ, Рыбікіна ІГ, Гаряєва ІВ, Тюльпаков АН. (2014). Х-сцепленна імунна дисрегуляція, поліендокринопатія і ентеропатія (ІРЕХ-синдром): описання клінічного випадку і короткий огляд літератури. *Проблеми ендокринології.* 5: 29–33].
23. Turkunova ME, Ditkovskaya LV, Suspitsyin EN, Tyirtova LV, Zhelenina LA, Guseva MN. (2017). Neonatalnyy saharney diabet v strukture IPEX-sindroma. *Pediatr.* 8 (2): 99–104. [Туркунова МЕ, Дитковська ЛВ, Суспицын ЕН, Тыртова ЛВ, Желенина ЛА, Гусева МН. (2017). Неонатальный сахарный диабет в структуре IPEX-синдрома. *Педиатр.* 8 (2): 99–104].
24. Xavier-da-Silva MM, Moreira-Filho CA, Suzuki E, Patricio F et al. (2015). Fetal-onset IPEX: report of two families and review of literature. *Clin Immunol.* 156 (2): 131–140.

Відомості про авторів:

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

Марушко Тетяна Лемарівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-59. <http://orcid.org/0000-0001-5139-882X>

Волоха Алла Петрівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ імені П. Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71. <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Стаття надійшла до редакції 29.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.

В.О. Свистільник¹, С.Ю. Школьнік²

До проблеми диференційної діагностики міопатичного синдрому при критичних станах та можливості медикаментозної терапії в дітей

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

²КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 72-78. doi 10.15574/SP.2022.122.72

For citation: Svystilnyk VO, Shkolnyi SYu. (2022). Differential diagnostics critical illness myopathy and their medical management in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(122): 72-78. doi 10.15574/SP.2022.122.72.

Діагностика міопатичного синдрому (МС) при критичних станах (КС) нерідко має складнощі у виявленні його етіології, а це впливає на своєчасність підтвердження діагнозу і вибір лікувальної тактики. МС при КС є однією з частих причин, що призводить до порушення самостійного дихання, необхідності вентиляційної підтримки, тривалої залежності пацієнта від апаратної вентиляції у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), а також обумовлює складнощі при від'єднанні таких хворих від апаратів штучної вентиляції легень (ШВЛ) у разі спроб переведення на самостійне дихання.

Мета — проаналізувати клінічні симптоми МС при КС у дітей; визначити можливості їх медикаментозної терапії.

Матеріали та методи. Проведено дослідження серед дітей віком від 3 місяців до 15 років. Пацієнтів дослідженої групи госпіталізовано до ВАІТ у зв'язку з розгортанням у них КС. Застосовано клініко-анамнестичний, загальноклінічний, клініко-неврологічний, клініко-інструментальний та клініко-лабораторний методи обстеження.

Результати. Проведена диференційна діагностика показала причини розвитку МС при КС у хворих наведеної серії клінічних випадків. Синдром м'язової слабкості був основою клінічного симптомокомплексу в дітей з підтвердженим діагнозом патології з групи нервово-м'язових захворювань. МС у пацієнтів із X-зчепленою міотубулярною міопатією та спінальною м'язовою атрофією (СМА) I типу з наступним розвитком пневмонії та сепсису впливав на розгортання КС. Комбінована антибактеріальна терапія в поєднанні з симптоматичними методами лікування виявилися ефективними у хворого з міотубулярною міопатією: досягнута компенсація життєво важливих функцій пацієнта. Етіотропна (комбінована антибактеріальна) терапія пневмонії та сепсису в поєднанні з патогенетичною (хворобомодифікуючою терапією) та дихальною підтримкою в пацієнтки зі СМА дали змогу стабілізувати вітальні функції та від'єднати дитину від апарату ШВЛ.

Висновки. Основними клінічними ознаками МС при КС у пацієнта з міотубулярною міопатією, як і у хворої зі СМА I типу, були гіпотонія м'язів, гіпорексія сухожилкових і періостальних рефлексів, м'язова слабкість, що проявилася з періоду новонародженості. Хворобомодифікуюча терапія в поєднанні з комбінованою антибактеріальною терапією та дихальною підтримкою в пацієнтки зі СМА показали ефективність лікування при КС, а це дало змогу перевести дитину на самостійне дихання.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: міопатичний синдром при критичних станах, хворобомодифікуюча терапія, X-зчеплена міотубулярна міопатія, спінальна м'язова атрофія.

Differential diagnostics critical illness myopathy and their medical management in children

V.O. Svystilnyk¹, S.Yu. Shkolnyi²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²Kyiv City Pediatric Clinical Hospital, Ukraine

Critical illness myopathy (CIM) is a challenging problem for identifying which impacts on verified diagnosis in time. CIM occurs often as one of respiratory failure cause for intensive care admission and invasive ventilation is needed and subsequent inability to wean from the ventilator. It also influences on the length period of patient's staying in the intensive care unit (ICU).

Purpose — to provide the analysis of clinical signs of CIM in children and their medical management.

Materials and methods. We examined the group of children aged from 3 month up to 15 years old. Patients were needed critical care in ICU. We utilized clinical, instrumental and laboratory methods of investigation.

Results. We have carried out differential diagnostics and the causes of CIM in presented clinical cases which have been shown. Neuromuscular causes of weakness in the children have been identified. X-linked myotubular myopathy was the cause for CIM in the first patient. Muscular weakness in patient with spinal muscular atrophy (SMA) combined with pneumonia and sepsis was the reason for critical care in the next patient. Prescribed antibacterial therapy combined with symptomatic one in the patient with X-linked myotubular myopathy as well as the antibacterial therapy connected with the disease-modified medicine and respiratory support in the patient with SMA showed positive result of treatment.

Conclusions. Diffuse muscular hypotonia, hyporeflexia, muscular weakness were main clinical signs of CIM in the patient with X-linked myotubular myopathy as well as in the patient with SMA, type I. Presented symptoms appeared from the child's newborn period. The prescribed disease-modified therapy combined with antibacterial one and respiratory support proved effectiveness and allowed us to wean the patient from the ventilator.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: critical illness myopathy, X-linked myotubular myopathy, spinal muscular atrophy, disease-modified therapy.

Успіхи молекулярної біології та генетики дали змогу ідентифікувати певні орфанні (рідкісні) синдроми, при яких одним із клінічних симптомів є ураження м'язів. Патологія нервово-м'язової системи є найпоширенішою серед усіх спадкових хвороб

нервової системи [7,8]. Синдром м'язової слабкості є основою клінічного симптомокомплексу при нервово-м'язових захворюваннях (НМЗ) [7,14]. Міопатії являють собою такий клінічний синдром, при якому відбуваються первинні ураження м'язів, тоді як при нейропатіях ура-

ження м'язів розвиваються вторинно. Відомо, що клінічна картина певних форм НМЗ на різних етапах їхнього перебігу має певні схожі клінічні симптоми [7,8,14]. Важливим є те, що міопатії та нейропатії поділяють на спадково обумовлені й набуті форми.

Міопатичний синдром (МС) при критичних станах (КС) є однією з частих причин, що призводять до порушення самостійного дихання, необхідності вентиляційної підтримки, тривалої залежності пацієнта від апаратної вентиляції у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) і зумовлює складнощі при від'єднанні таких хворих від апаратів штучної вентиляції легень (ШВЛ) у разі спроб переведення до самостійного дихання [3,17].

Критичні стани при ураженнях головного мозку є життєво загрозливими станами, розвиток яких зумовлений первинним або вторинним ураженням мозкових структур, що забезпечують і контролюють регуляцію системних та гуморальних механізмів життєзабезпечення, зокрема дихання і кровообігу, що потребує невідкладного застосування засобів та методів інтенсивної терапії для контролю / підтримки порушених системних функцій і гомеостазу до повного або часткового відновлення їхньої центральної регуляції [19].

При КС, зумовлених первинним ураженням мозку, порушується центральна регуляція життєво важливих функцій — системної гемодинаміки, газообміну, метаболічних розладів, що приводить до підсилення клітинної гіпоксії та ішемії мозкової тканини, а також до зростання ступеня первинного церебрального ураження. При вторинному ураженні мозку проявляється вплив вторинних (внутрішньочерепних і позачерепних) факторів ушкодження мозку (синдрому внутрішньочерепної гіпертензії, дислокаційного синдрому, перифокального набряку, приєднання внутрішньочерепної інфекції, лихоманки, порушення метаболізму тощо), які призводять до формування КС [19]. Важливим є те, що фактори вторинного ураження підсилюють ступінь первинного церебрального ураження і безпосередньо беруть участь як у формуванні КС, так і негативно впливають на його перебіг та прогноз.

На сьогодні в літературі наведений ряд клінічних синдромів при критичних станах різної етіології, провідною симптоматикою при критичних станах є формування слабкості різних груп скелетних м'язів [3,16]. С.Ф. Bolton і співавтори вперше описали ряд клінічних

випадків у хворих, госпіталізованих до ВАІТ із різною нозологією, і потребували поруч з інтенсивною терапією (ІТ) застосування ШВЛ [3]. Згодом у таких пацієнтів формувалася млявий тетрапарез із розвитком тяжкої моторної та сенсорної полінейропатії, що призводило до неможливості таких хворих самостійно дихати [3,16].

Синдром міопатії при критичних станах (МКС) характеризується переважно проксимальною м'язовою слабкістю в кінцівках, збереженою чутливістю і розвитком м'язових атрофій. На відміну від міопатії, синдром полінейропатії при критичних станах (ПНКС) характеризується переважно дистальною слабкістю й розладами чутливості. Своєю чергою, синдром полінейроміопатії при КС (ПНМКС) проявляється переважно проксимальною м'язовою слабкістю, втратою чутливості в дистальних відділах із наступним розвитком атрофічного процесу білатерально [3,16,17]. Особливістю зазначених синдромів є саме те, що вони мають схожу симптоматику із залученням до патологічного процесу й міжреберних скелетних м'язів, що ускладнює диференційну діагностику.

У сучасній літературі наводяться суперечливі точки зору про можливість існування ПНКС в ізольованій формі, тоді як МКС і ПНМКС спостерігаються при КС із частотою від 25% до 83% [3,16]. Важливо, що частота виникнення МКС і ПНМКС залежить від нозології й перебігу захворювання, яке спричинило розвиток КС.

У літературі звертається увага на складнощі своєчасної діагностики МКС, МНКС, ПНМКС, що може зумовлюватися не тільки проведенням седатії, але й набряком мозку, енцефалопатією та іншою патологією, яка, своєю чергою, може спричинити формування в пацієнтів парезів і паралічів.

Відомий широкий спектр причин, що призводять до уражень м'язової системи при КС. Розглядається роль як спадкової нерво-м'язової патології, на тлі якої розгортається КС, так і інших причини, серед яких патологія серцево-судинної, дихальної, ендокринної системи та хвороби центральної нервової системи. У літературі також підкреслюється, що діагностика первинної нозології, яка вплинула на розгортання КС у хворого, проводиться на етапі ІТ і створює певні складнощі й обмеження, як у проведенні обстежень, так і в транспортуванні хворого у КС [3,16].

Діагностика міопатій та нейропатій при КС проводиться на підставі клініко-анамнестич-

ного, клініко-неврологічного та клініко-інструментальних методів обстеження. Однак діагностичний пошук основної причини, зокрема, тієї нозологічної одиниці, перебіг якої зумовив розгортання КС, передбачає диференційну діагностику з широким колом захворювань, таких як хвороби з ураженням мотонейронів (боковий аміотрофічний склероз, поліомієліт, синдром Гієна—Барре тощо), хвороби нервово-м'язового з'єднання (міастенія та міастенічні синдроми), спадкові та набуті ураження м'язів, серед них прогресуючі м'язові дистрофії: первинні та вторинні форми — аміотрофії, зокрема, спінальна м'язова атрофія (СМА) та спадкові структурні (міотубулярні) міопатії тощо [1–3]. З іншого боку, у ході диференційної діагностики мають бути виключені нейропатії при гострих масивних інтоксикаціях важкими металами, фосфорорганічними сполуками, порфірії, васкуліти.

Відомо, що м'язова гіпотонія є одним з основних симптомів порушеної взаємодії центральних рухових нейронів із морфологічними елементами рухової одиниці [7,8,14]. Ураження периферійного рухового нейрона проявляються розвитком млявого парезу і паралічу зі зниженою м'язовою силою, зниженими сухожилковими та періостальними рефлексими, формуванням атрофій дистальних груп м'язів, фібриляцій — при дегенеративних процесах у рухових ядрах черепно-мозкових нервів і в спінальних мотонейронах [9,10]. За даними літератури, дифузна м'язова гіпотонія в дітей раннього віку може клінічно виявлятися при тяжкому перебігу соматичних і неврологічних хвороб — пневмонії, сепсисі, респіраторному дистрес-синдромі, внутрішньоутробних інфекціях, метаболічних порушеннях, травмах, гострих порушеннях мозкового кровообігу, нервово-м'язових захворюваннях та інших [7,8,14].

Виявлення основних симптомів синдрому м'язової гіпотонії (СМГ), зокрема, гіпотонії м'язів, слабкого супротиву пасивним рухам, зростання діапазону рухів у суглобах, затримок рухового розвитку дитини й правильної оцінки інших симптомів, що поєднуються із СМГ, таких як порушення дихання, ураження паренхіматозних органів та інших важливих симптомів, є інформативним у диференційній діагностиці й діагностичному пошуку основної причини КС [7,8,14,17].

Як при хворобах головного та спинного мозку, так і при захворюваннях із залученням до патологічного процесу периферійних рухових нейронів та м'язів, аналіз клінічних даних є

важливим для уточнення топічного рівня ураження при СМГ.

Однак у дитячому віці, за літературними даними, механізми формування МС при КС вивчені недостатньо й потребують дослідження.

Мета дослідження — проаналізувати клінічні симптоми МС при КС у дітей; удосконалити можливості їх медикаментозної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено дослідження серед дітей віком від 3 місяців до 15 років. Пацієнтів дослідженої групи госпіталізовано до ВАІТ у зв'язку з розвитком у них КС.

Застосовано клініко-анамнестичний, загальноклінічний, клініко-неврологічний, клініко-інструментальний та клініко-лабораторний методи обстеження.

Синдромологічний діагноз міопатії встановлено під час діагностичного пошуку провідної причини КС. Зважаючи на складнощі в діагностиці первинної патології, що призвела до розвитку КС, висловлено припущення, що причиною формування міопатій та нейропатій у дітей можуть бути захворювання центральної, периферійної нервової системи та хвороби інших органів і систем, перебіг яких ускладнився розвитком КС. Критеріями вилучення були: онкологічні та онкогематологічні хвороби, травматичні ураження центральної, периферійної нервової системи, внутрішніх органів, отруєння, дифузні хвороби сполучної тканини.

Обстеження пацієнта в КС проведено за загальноприйнятою методикою дослідження неврологічного статусу [14,17], що передбачало оцінку рівня свідомості (оглушення, сопор, кома); оцінку функцій черепно-мозкових нервів, дослідження рефлекторних рухів очей за допомогою окулоцефалічного рефлексу, спонтанної рухової активності й оцінки активних рухів, м'язового тону, наявності патологічних рефлексів, чутливості, функцій вегетативної нервової системи, частоти і характеру дихання, частоти і характеру серцевих скорочень, артеріального тиску, менінгеального синдрому.

Відоманизка ферментів, що в значних концентраціях входять до складу м'язової саркоплазми і при ураженнях міофібрил відіграють роль маркера м'язового пошкодження [7,8,14,17]. Визначення рівня КФК — найбільш чутливий й специфічний тест, який відображає процеси некрозу в скелетних м'язах і кардіоміоцитах. Процеси деструкції м'язів нерідко супроводжуються й підвищеною активністю аспартатамінотранс-

ферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) й альдолази. Отже, наступним етапом діагностичного процесу стало клініко-лабораторне дослідження: біохімічного аналізу крові з визначенням рівня глюкози, амілази, КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, електролітів, креатиніну, сечовини.

Електронейроміографія є клініко-інструментальним методом дослідження біоелектричних потенціалів м'язів й характеризує їхній функціональний стан та стан периферійних мотонейронів, що дає змогу виявити локалізацію патологічного процесу, зокрема, надсегментарний, нейрональний, сегментарний, невральний, синаптичний, м'язовий рівень ураження [7,8,14,17]. Голкова електронейроміографія дає змогу охарактеризувати електричну активність м'язових волокон, організацію і функціональну взаємодію рухових одиниць. Зокрема, зміни середньої амплітуди й тривалості потенціалів рухових одиниць на 50% і вище, зростання їх фазності на 25% і поява спонтанної активності у вигляді потенціалів фасцикуляцій є характерними для нейронального ураження при СМА. Тоді як для первинних м'язових дистрофій є типовим зниження середньої тривалості й амплітуди потенціалів рухових одиниць і зростання фазності потенціалів понад 20% із формуванням спонтанної активності у вигляді потенціалів фібриляцій і позитивних гострих хвиль [7,8,14,17].

Магнітно-резонансна томографія — метод неінвазивної візуалізації структур головного мозку, призначається хворим із центральними парезами та паралічами, при мікроцефалії, при порушеннях функції черепно-мозкової іннервації, затримках розвитку, при появі епілептичних нападів для уточнення локалізації та характеру структурних уражень мозку [7,8,14].

На підставі виявлених провідних неврологічних синдромів, результатів клініко-лабораторного та клініко-інструментального обстеження проведено молекулярно-генетичну діагностику: генетичні обстеження Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) — тест, здатний виявляти делеції або дуплікації [9]. Метод секвенування нового покоління, або Next Generation Sequencing (NGS), застосовано для виявлення генних мутацій [2]. Зазначені методи молекулярно-генетичної діагностики (запровадження MLPA та NGS-тестів) стали остаточним етапом діагностичного процесу, який ідентифікував генетичну мутацію.

Наступним етапом проведено диференційну діагностику серед різних нозологій для встановлення основного захворювання, перебіг якого спричинив розвиток КС.

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

Результати дослідження та їх обговорення

У п'яти пацієнтів виявлено хвороби, які належать до НМЗ.

Клінічний випадок № 1. Пацієнт З., хлопчик, віком 6 місяців. З періоду новонародженості в дитини виявлено гіпотонію м'язів, гіпо-рефлексію і явища дихальної недостатності. Від народження в дитини діагностовано пневмонію. З причини дихальної недостатності пацієнт із першого тижня життя перебував на ШВЛ — допоміжний режим вентиляції. У неврологічному статусі хворого: дитина не утримувала голову, виявлена дифузна м'язова гіпотонія, знижені сухожилкові та періостальні рефлексії, затримка рухового та передмовленневого розвитку. Результати проведених обстежень на СМА, хворобу Помпе, муковісцидоз, синдром Прадера—Віллі були негативними. Дитині призначено комбіновану антибактеріальну терапію, симптоматичне лікування. У результаті отриманої терапії відмічено позитивну динаміку в перебігу пневмонії: зменшення вогнищ пневмонічної інфільтрації, стабілізація показників гемодинаміки. Рівень гострофазових показників крові (прокальцитонін, Д-димер, С-реактивний протеїн — у нормі). Рівень КФК — норма, рівень ЛДГ — 298 (норма — до 246 Од/л). Однак повторні спроби екстубації й переведення пацієнта на СРАР були невдалими. За наявності в дитини спроб до самостійного дихання механіка дихання була незадовільною, виражена м'язова гіпотонія скелетних груп м'язів. Результати проведеної ЕНМГ показали зниження середньої амплітуди потенціалів рухових одиниць скелетних м'язів (м'язовий тип ураження). У процесі наступного діагностичного пошуку у хворого віком 6 місяців підтверджено X-зчеплену міотубулярну міопатію, зумовлену патогенною мутацією в гені МТМ1. Пацієнтові проведено планову трахеостомію, продовжено ШВЛ (допоміжний режим вентиляції).

В інших трьох пацієнтів групи дослідження підтверджено діагноз СМА I типу. Далі наведено клінічний випадок одного з таких хворих.

Клінічний випадок № 2. Дитина А., дівчинка, віком 3 роки. Перші симптоми хвороби у вигляді м'язової слабкості проявилися з першого місяця життя, коли у віці 1,5–2 місяці дитина не змогла утримувати голову, у 4 місяці — не змогла перевертатися на бік, у 6 місяців — не змогла самостійно сідати. Батьки відмічають труднощі при ковтанні під час харчування дитини з перших місяців життя. Діагноз СМА І типу підтверджено на підставі молекулярно-генетичного обстеження: 0 копій гена SMN I в екзоні 7 та 8. Пацієнтку проліковано амбулаторно, проведено фізичні методи реабілітації відповідно до індивідуальної програми реабілітації. З 6 місяців дитині призначено препарат хворобомодифікуючої терапії при СМА — рисдиплам — у комбінації з фізичними методами реабілітації. На момент госпіталізації до ВАІТ: виражена дихальна недостатність із порушеннями механіки дихання, за участю допоміжної мускулатури в акті дихання, частотою до 26 вдихів за хвилину. Сатурація — 89–91%. Гемодинаміка — стабільна. Частота серцевих скорочень — 150 за хвилину, артеріальний тиск (АТ) — 100/55 мм рт. ст. Лихоманка — до 38,5 градуса за Цельсієм. У неврологічному статусі — дитина у свідомості, виявлено бульбарний синдром, фібриляції м'язів язика, м'язову гіпотонію, знижені сухожилкові та періостальні рефлекси. Кашльовий та глотковий рефлекси відсутні. За результатами рентгенографії органів грудної клітки підтверджено двобічну полісегментарну пневмонію. Пацієнтці призначено комбіновану антибактеріальну терапію, препарат рисдиплам, кисневу підтримку через high flow nasal oxygen (HFNO), (потік 20 л/хв, FiO₂ 60%). У зв'язку з наростанням дихальної недостатності дитину переведено на інвазивну ШВЛ. За результатами клініко-лабораторних обстежень виявлено лейкоцитоз, зростання рівня ШОЕ, нейтрофіліоз, високий рівень паличкоядерних нейтрофілів, зниження рівня тромбоцитів, Д-димер — 5,3 мг/л (високий рівень), С-реактивний протеїн — 16,5 мг/л (високий), прокальцитонін — 5,02 (високий). На коагулограмі показано високий рівень фібриногену. Назофарингеальний ПЛР-тест для виявлення антигену вірусу SARS-CoV-2 — негативний. На підставі загальноклінічного та клініко-інструментального (ехокардіографія) обстеження в дитини підтверджено кардит. Прийнято рішення підсилити комбіновану антибактеріальну терапію внутрішньовенним імуноглобуліном (біовен моно). З метою запобігання аспірації дитині встановлено гастростому.

Спроба переведення пацієнтки з інвазивної ШВЛ на неінвазивну була неефективною у зв'язку з наростанням явищ дихальної недостатності і падіння рівня сатурації киснем. Для переведення хворої на неінвазивну підтримку застосовано по годинно 4 примусові подихи дитини з великим піковим тиском (до 30–40). Для профілактики формування ателектазу продовжено планове застосування примусових подихів із підвищеним тиском. Екстубацію пацієнтки проведено відповідно до рекомендацій «The Children's Hospital of Philadelphia («СНОР») for patients admitted to PICU with Acute Respiratory Failure» [4,9]. Для санації трахеобронхіального дерева (ТБД) при переході на неінвазивну підтримку використано прилад «відкашлювач», підібрано положення дитини для запобігання аспірації мокротинням: використано етапну зміну положення тіла дитини. Протягом 7 діб забезпечено поступове переведення пацієнтки на дихання через маску. Після даних маніпуляцій хвору переведено на СРАР, потім — на ВіРАР. На 7-му добу здійснено планову екстубацію дитини та переведення її на вентиляцію через повну лицьову маску в режимі ВіРАР. Пацієнтка змогла дихати самостійно (через маску). Антибактеріальну терапію, вібромасаж, санацію ТБД і верхніх дихальних шляхів продовжено до отримання стабілізації показників гемодинаміки та системи дихання. Рівень сатурації становив 97–99%. Температура — 36,7 градуса за Цельсієм. Гемодинаміка: пульс — 120–140 ударів за 1 хвилину, АТ — 104/70 — 120/65 мм рт. ст.

Отже, на підставі терапії досягнуто стабілізацію вітальних функцій у наведеному клінічному випадку. На цей час продовжується динамічне спостереження за хворими дослідженої групи.

За даними дослідження виявлено різні нозологічні форми в структурі НМЗ, на тлі перебігу яких у дітей цієї групи сформувався КС.

У першого пацієнта виявлено ознаки МС у вигляді зниження м'язового тону, сухожилкових і періостальних рефлексів, м'язової слабкості, що проявилися з періоду новонародженості. Цей синдромокомплекс потребував проведення диференційної діагностики з такими НМЗ, при яких провідним є МС. Наявність у пацієнта достатнього числа копій гена SMN1 виключало діагноз СМА. Виявлення достатнього рівня активності кислої α -глюкозидази виключало діагноз хвороби Помпе. Муковісцидоз і синдром Прадера–Віллі також виключені в процесі диференційної діагностики. Отриманий

рівень КФК відповідав нормальним величинам, що не виключало м'язового ураження у хворого при міотубулярній міопатії. М'язовий тип ураження в пацієнта підтверджено на підставі результатів електронейроміографії (ЕНМГ). У процесі подальшого діагностичного пошуку і в результаті проведення молекулярно-генетичної діагностики підтверджено причину КС у пацієнта, зокрема, X-зчеплену міотубулярну міопатію, яка, відповідно до класифікації НМЗ, належить до вроджених структурних міопатій [1,11,12]. Характерними ознаками МС при міотубулярній міопатії є саме м'язова слабкість, гіпотонія м'язів, знижені сухожилкові та періостальні рефлекс, на тлі яких проявилася пневмонія. Отже, МС при міотубулярній міопатії з наступним розвитком пневмонії спричинив розгортання КС. На цей час генна терапія для лікування структурних міопатій, до яких належить міотубулярна міопатія, знаходиться в стадії розробки. У зв'язку з цим отримане лікування пацієнта включало антибактеріальну та симптоматичну терапію. Для запобігання аспірації й розладів травлення проведено трахеостомію й гастростомію. Після стабілізації життєво важливих функцій (дихання, серцевої діяльності) і стабілізації загального стану дитини пацієнта переведено під спостереження лікарів амбулаторної паліативної служби.

Отже, міотубулярна міопатія у хворого, на тлі якої розвинулася пневмонія, спричинила КС у дитини раннього віку. Клінічний діагноз наведеної форми структурної міопатії виявлено клінічно та підтверджено на підставі результатів ЕНМГ та молекулярно-генетичного обстеження. Комбінована антибактеріальна терапія в поєднанні з симптоматичними методами лікування були ефективними: досягнута компенсація життєво важливих функцій пацієнта.

Під час діагностичного пошуку в пацієнтів у КС важливу роль відіграв клініко-анамнестичний метод. Дані анамнезу, динамічного спостереження за дитиною на амбулаторному етапі дали важливу інформацію в діагностиці НМЗ, зокрема при спінальній аміотрофії. Так, перші ознаки синдрому м'язової гіпотонії в дослідженого пацієнта виявилися з перших місяців життя у вигляді дифузного зниження м'язового тону, затримки рухового розвитку, що були характерними для СМА I типу. Клінічні симптоми бульбарного синдрому, фібриляції м'язів язика доповнили клінічну картину СМА I типу. Швидке прогресування порушень функції дихальних м'язів із розвитком вторинної хронічної дихальної недостатності є однією з важливих і життєво небезпечних для

дитини ланок патогенезу в перебігу СМА. Пневмонія в пацієнтки зі СМА розвинулася внаслідок слабкості дихальних м'язів і зниження кашльового рефлексу, а також високої ймовірності аспірації секрету верхніх дихальних шляхів.

Таким чином, спадково зумовлене вторинне ураження скелетних м'язів при СМА, на тлі якого розвинулася пневмонія з симптомами дихальної недостатності й сепсису, своєю чергою, спричинило КС у цієї пацієнтки. Етіотропна (комбінована антибактеріальна) терапія пневмонії та сепсису в поєднанні з патогенетичною хворобомодифікуючою терапією (рисдиплам) і дихальною підтримкою (HFNO та ШВЛ) виявилися ефективними в досягненні стабілізації вітальних функцій пацієнтки. На сьогодні існує новітній напрям лікування СМА: хворобомодифікуюча терапія, яка передбачає призначення інноваційних препаратів, що довели свою ефективність як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях [6,13,15]. Зокрема, генна терапія, сутність якої полягає в заміні SMN1 гена у хворих зі СМА, знаходиться в стадії активної розробки й на етапах доклінічних випробувань таких препаратів. Однак на цей час вже є синтезовані препарати, які чинять модифікацію сплайсингу матричної РНК (м-РНК), що впливають на збільшення рівня функціонального білка SMN у пацієнтів зі СМА. До таких препаратів належить препарат — модифікатор сплайсингу м-РНК — рисдиплам, який і призначили хворій зі СМА. Зазначений препарат, відповідно до його фармакодинаміки, здатний підвищувати рівень функціонального білка SMN як у структурах центральної нервової системи, так і в інших органах та системах організму. Як відомо, протеїн SMN є необхідним для процесів функціонування й виживання мотонейронів, розташованих у передніх рогах спинного мозку та в рухових ядрах черепно-мозкових нервів.

Отже, комбінована антибактеріальна і хворобомодифікуюча терапія, призначені дитині зі СМА I типу в поєднанні з дихальною підтримкою, дали змогу досягти позитивного результату й компенсувати показники гемодинаміки, що в результаті дало можливість провести екстубацію пацієнтки з наступним переведенням на самостійне дихання. Отримані результати підтвердили раніше опубліковані дані літературних джерел [1,6].

Аналіз даних клінічних випадків хворих показав, що госпіталізація до ВАІТ через дихальну недостатність свідчить про зниження функції дихальних м'язів. Новітні методи лікування в клінічній практиці, зокрема хворобомодифіку-

юча терапія, призначена дітям зі СМА, здатні змінювати траєкторію захворювання. Однак на сьогодні не існує такої методики лікування, яка могла б вплинути на зворотний перебіг дегенеративних хвороб нервової системи. Зважаючи на це, у разі переведення такого хворого до соматичного відділення індивідуальний план лікування має включати, крім медикаментозної терапії, також і режим та методи респіраторної підтримки, симптоматичне лікування, у тому числі систематичне очищення верхніх дихальних шляхів від мокротиння для запобігання аспірації.

Висновки

Наведена серія клінічних випадків пацієнтів показала ознаки МС у КС дітей раннього віку.

Основними клінічними ознаками МС при КС у пацієнта з міотубулярною міопатією була гіпотонія м'язів, гіпорексія сухожилкових і періостальних рефлексів, м'язова слабкість, яка проявлялася з періоду новонародженості.

Аналіз анамнестичних даних, симптомів неврологічного статусу хворих у зіставленні з результатами клініко-інструментального та молекулярно-генетичного обстеження дали змогу встановити діагноз Х-зчепленої міотубулярної міопатії та СМА І типу в досліджених пацієнтів.

Міопатичний синдром при Х-зчепленій міотубулярній міопатії та СМА І типу в дітей спричинили розвиток м'язової слабкості та дихальної недостатності, що привело до КС.

Спадково зумовлений синдром дифузної м'язової гіпотонії, який є однією з провідних ознак СМА, спричинив приєднання пневмонії та сепсису, що, своєю чергою, привело до КС.

Хворобомодифікуюча терапія в поєднанні з комбінованою антибактеріальною терапією і дихальною підтримкою дитини зі СМА показали ефективність лікування при КС, що дало змогу перевести пацієнтку на самостійне дихання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Biancalana V, Scheidecker S, Miguet M, Laquerriere A et al. (2017). Affected female carriers of MTM1 mutations display a wide spectrum of clinical and pathological involvement: delineating diagnostic clues. *Acta Neuropathol.* 134 (6): 889–904. doi: 10.1007/s00401-017-1748-0.
- Birnkrant D, Bushby K, Bann C, Apkon S, Blackwell A and others. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis and muscular rehabilitation, endocrine and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurology.* URL: <https://www.thelancet.com/neurology/>. doi: 10.1016/S1473-4422(18)30024-3.
- Bolton CF. (2005). Neuromuscular manifestation of critical illness. *Muscle Nerve.* 32 (2): 140–163.
- Cheryl D, Napolitano N, Wolfe H, Rhodes L, Kelly M, Panitch H, Mayer O. (2021). Implementation of Spinal Muscular Atrophy Pathway Reduces Length of Stay. *Respiratory Care.* 66: 10. doi: 3608844.
- Damian M, Edel L, Roj S. (2021). Nevidkladna ta ekstrena medychna dopomoga ditjam zi spinalnoju mijazovuju atrofiju. *Socialna pediatrija ta reabilitologija.* 1 (21): 42–52. [Даміан М, Едель Л, Рой С. (2021). Невідкладна та екстрена медична допомога дітям зі спінальною м'язовою атрофією. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 1 (21): 42–52].
- Dhillon S. (2020). Risdiplam: First Approval. *Drugs.* 80: 1853–1858. doi: 10.1007/s40265-020-01410-z.
- Evtushenko SK, Evtushenko OS, Suhonosova OYu. (2016). Neurologiya rannego detskogo vosrasta. *Neurology of early children's age.* Kiev: Zaslavsky O: 288. [Евтушенко СК, Евтушенко ОС, Сухоносова ОЮ. (2016). Неврологія раннього дитячого віку. Київ: Заславський ОЮ: 288].
- Evtushenko SK, Shajmurzin MR, Evtushenko OS, Evtushenko IS. (2014). Neuromyoshechnye zabolovaniya u detey. *Neuromuscular Diseases in Children.* Donetsk: Knowledge: 218. [Евтушенко СК, Шаймурзин МР, Евтушенко ОС, Евтушенко ІС. (2014). Нейромишечні захворювання у дітей. Донецьк: Ноулідж: 218].
- Finkel RS et al. (2017). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems and ethics. *Neuromuscular disorders.* doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
- Finkel RS, Bishop KM, Nelson RM. (2017). Spinal muscular atrophy: type I. *J Child Neurol.* 32 (2): 155–160.
- Gangfuss A, Schmitt D, Roos A, Braun F and others. (2021). Diagnosing X-linked Myotubular Myopathy — A German 20-year Follow Up Experience. *J Neuromuscular Dis.* 8 (1): 79–90. doi: 10.3233/JND-200539.
- Graham R, Muntoni F, Hughes I, Yum S and others. (2020). Mortality and respiratory support in X-linked myotubular myopathy: a RECENSUS retrospective analysis. *Arch Dis Child.* 105 (4): 332–338. doi: 10.1136/archdischild-2019-317910.
- Kakazu J, Walker N, Babin K, Trettin K, Lee Ch et al. (2021). Risdiplam for the Use of Spinal Muscular Atrophy. *Orthopedic Reviews.* 13: 13. doi: 10.52965/001C.25579.
- Mumenthaler M, Mattle H. (2007). *Neurologija. M: MED press — inform: 920.* [Мументалер М, Маттле Х. (2007). Неврологія. М: МЕДпресс-информ: 920].
- Poirier A, Weetall M, Heing K, Bucheli F, Schoenlein K et al. (2018). Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect: e00447.* doi: 10.1002/prp2.447.
- Shepherd S, Batra A, Lerner D. (2017). Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *Neurohospitalist.* 7 (1): 41–48. doi: 10.1177/1941874416663279.
- Simon R, Aminoff M, Greenberg D. (2021). Klinicheska-ja nevrologija. *Clinical Neurology. M: GEOTAR-Media: 560.* [Саймон Р, Аминофф М, Гринберг Д. (2021). Клиническая неврология. М: ГЭОТАР-Медиа: 560].
- Tejtard D, Edel L. (2021). Respiratorna pidtrymka pry spinalnyj mijazovij atrofij. *Socialna pediatrija ta reabilitologija.* 1 (21): 32–41. [Тейтард Д, Едель Л. (2021). Респіраторна підтримка при спінальній м'язовій атрофії. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 1 (21): 32–41].
- Treshchinskaja MA, Dzijak LA, Glumcher FS. (2018). Infuzionna-ja terapija pri nevrologicheskij zabolovaniyah. *Infusion therapy for neurological diseases.* Eds Glumchera FS, Kligenenko EN. *Infusion-transfusion therapy.* Kiev: 366–400. [Трещинская МА, Дзяк ЛА, Глумчер ФС. (2018). Инфузионная терапия при неврологических заболеваниях. Инфузионно-трансфузионаая терапия. Под ред. ФС Глумчера, ЕН Клингененко. Киев: Издательство Заславский А: 366–400].

Відомості про авторів:

Свистільник Вікторія Олександрівна – к. мед. н., доц. каф. дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-8547-8182>.

Школьнік Станіслав Юрійович – лікар-анестезіолог дитячий відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1». Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30.

Стаття надійшла до редакції 22.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.