ISSN 2663-7553

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ УКРАЇНА

8(128)/2022
Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

КИЇВ 2022

ВИ ПІКЛУЄТЕСЯ ПРО МАЛЕНЬКИХ ПАЦІЄНТІВ. МИ ДОЛАЄМО ЖАР ТА БІЛЬ.

НУРОФЄН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ*

- Тривала антипіретична дія та полегшення загального стану[1]
- Периферійна протизапальна дія[2]
- Подвійна концентрація діючої речовини[3]:
  - Зручне застосування для дітей від 6 місяців
  - Економія з розрахунку на одну дозу

Не містить цукру, барвників та натрію бензоату*

БЕРЕМО БІЛЬ НА СЕБЕ

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

*НУРОФЄН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 200 мг/5 мл, Р.П. №UA/8233/01/02, Наказ МОЗ від 04.07.2017 №760 із змінами. 1. Hay D. et all. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. BMJ. 2008; 337. 2. K.D.Rainsford - Ibuprofen Pharmacology, Therapeutics and Side Effects – 2012. 3. В порівнянні з НУРОФЄН® ДЛЯ ДІТЕЙ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 100 мг/5 мл: Р.П. №UA/8233/01/01, Наказ МОЗ №846 від 25.07.2017 із змінами.

У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 300 338 або електронною адресою: ConsumerHealth_UA@reckitt.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків із мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. Дата випуску: жовтень 2022.

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

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor
Berezhniy V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Editor-in-Chief
Chernyshova L.I., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Valiulis A., Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS SP), Vilnius, Lithuania
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)
Vaildeliene L. (Kauno, Lithuania)
Veres Gabor (Budapest, Hungary)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)
Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus von Voss (Munich, Germany)
Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)
Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)
Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)
Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)
Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)
Kozhyavkin V.I. (Kyiv, Ukraine)
Kosakovskyi A.L. (Kyiv, Ukraine)
Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)
Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)
Labbe A. (Clermont—Ferrand, France)
Livi P. (Florence, Italy)
Linne T. (Stockholm, Sweden)
Mazur A. (Warsaw, Poland)
Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)
Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)
Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)
Nyan'kovskyi S.L. (Lviv, Ukraine)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)
Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)
Pilossoff V. (Sofia, Bulgaria)
Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)
Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)
Puzievicz—Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)
Rosenthal M. (London, Great Britain)
Simanis R. (Riga, Latvia)
Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)
Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)
Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)
Usonis V. (Vilnius, Lithuania)
Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)
Husain S. (London, Great Britain)
Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)
Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)
Soder O. (Stockholm, Sweden)
Shun'ko E.E. (Kyiv, Ukraine)
Yankovskyi D.S. (Kyiv, Ukraine)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC
Certificate of state registration КВ 25157-15097ПР from 26.01.2022, the Published since December 2003

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

By the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1166 from December 23, 2022, the journal «Modern Pediatrics. Ukraine» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category A.**

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No. 10 from 21.12.2022

Passed for printing 25.12.2022

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. 28.12/01 from 28.12.2022
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: Scopus, DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

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

Kyiv 2022

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

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

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

Шеф-редактор
Бережний В.В., доктор мед. наук, професор, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Головний редактор
Чернышова Л.І., доктор мед. наук, професор, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Валіуліс А., професор, Генеральний директор клініки астми, алергії та хронічних захворювань легень, Генеральний директор EduCom (післядипломна освіта), Член Виконавчого комітету та скарбник Європейської академії педіатрії (EAP/UEMS SP), м. Вільнюс, Литва
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)
Аряєв М.Л. (Одеса, Україна)
Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)
Ваілделієне Л. (Каунас, Литва)
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)
Волоха А.П. (Київ, Україна)
Горовенко Н.Г. (Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)
Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)
Ємець І.М. (Київ, Україна)
Зайченко Г.В. (Київ, Україна)
Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Козявкін 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)
Моісеєнко 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)
Пилоссофф В. (Софія, Болгарія)
Починок Т.В. (Київ, Україна)
Проданчук М.Г. (Київ, Україна)
Пузієвич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)
Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)
Сіманіс Р. (Рига, Латвія)
Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)
Сміян А.І. (Суми, Україна)
Уманець Т.Р. (Київ, Україна)
Урбонас В. (Вільнюс, Литва)
Усоніс В. (Вільнюс, Литва)
Хаджипанаіс А. (Нікосія, Кіпр)
Хусаін Ш. (Лондон, Велика Британія)
Чернишов В.П. (Київ, Україна)
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)
Шунько Є.Є. (Київ, Україна)
Янковський Д.С. (Київ, Україна)

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»
Свідоцтво про державну реєстрацію СМИ КВ № 25157-15097ПР від 26.01.2022

Видається за наукової підтримки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
Видається з грудня 2003 р.
Періодичність виходу — 8 разів на рік
Наказом МОН України від 23.12.2022 № 1166 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до **категорії А** Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт
Затверджено вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 21.12.2022, протокол №10
Підписано до друку 25.12.2022

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. 28.12/01 від 28.12.2022
Надруковано з готових фотоформ у типографії «Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5, тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.
Всі статті рецензовані. Повний або частковий передрук та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих в цьому виданні, допускається тільки за письмового дозволу редакції.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

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

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

Київ 2022

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

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

SHUPYK NATIONAL
HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науковопрактичний педіатрічний журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

8(128)/2022

ЗМІСТ

CONTENT

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

Абатуров О.Є., Товарницька А.О.
Фактор транскрипції T-bet — діагностичний маркер розвитку некротизуючого ентероколіту в недоношених новонароджених
6

Abaturov O.E., Tovarnytska A.O.
Transcription factor T-bet is a diagnostic marker for necrotizing enterocolitis development in premature newborns

Марушко Т.В., Куріліна Т.В., Кульчицька Є.-Е.Б.
Особливості ліпідного профілю та концентрації матриксного Gla білка в українських педіатричних пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією
12

Marushko T.V., Kurilina T.V., Kulchytska Ye.-E.B.
Lipid profile peculiarities and matrix Gla protein concentration in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia

Гаврилюк А.В., Конопліцький В.С.
Дослідження вікових морфологічних змін вагінального відростка очеревини в дітей
21

Havryliuk A.V., Konoplitskyi V.S.
Study of age-related morphological changes in the vaginal process of the peritoneum in children

Колоскова О.К., Білик Г.А., Марусик У.І., Тарнавська С.І.
Клінічні особливості персистування бронхіальної астми в дітей за альтернативного вмісту маркерів ремоделінгу в дихальних шляхах **25**

Диннік В.О., Багацька Н.В., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О.
Питання коморбідної патології у дитячій гінекології **32**

ОГЛЯДИ

Пипа Л.В., Одарчук І.В., Лисиця Ю.М., Руда В.І., Креньов К.Ю.
Поліморфізм клінічних проявів, досвід діагностики та лікування мультисистемного запального синдрому, асоційованого із COVID-19, у дітей **37**

Швейкіна В.Б., Мартинюк В.Ю.
До питання діагностики нейропсихічного розвитку новонароджених та дітей раннього віку **45**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дорош О.І., Бодак Х.І., Козак Я.Р., Дубей Л.Я., Дворняк О.В., Цимбалюк–Волошин І.П., Душар М.І.
Нейродегенеративне захворювання з накопиченням заліза в головному мозку дитини, хворої на гемофілію А, ускладнену інгібіторними антитілами **68**

REVIEWS

Koloskova O.K., Biluk H.A., Marusyk U.I., Tarnavska S.I.
Clinical features of bronchial asthma persistence in children with alternative content of respiratory tract remodeling markers **25**

Dynnik V.O., Bagatska N.V., Dynnik O.O., Verchoshanova O.G., Havenko H.O.
Comorbid pathology issues in pediatric gynecology **32**

REVIEWS

Pypa L.V., Odarchuk I.V., Lysytsia Yu.M., Ruda V.I., Krenov K.Yu.
Polymorphism of clinical manifestations, experience of diagnosis and treatment of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children **37**

Shveikina V.B., Martyniuk V.Yu.
To the issue of diagnosis of neuropsychological development of newborns and young children **45**

CLINICAL CASE

Dorosh O.I., Bodak Kh.I., Kozak Ya.R., Dubey L.Ya., Dworniak O.W., Tsymbalyuk–Voloshyn I.P., Dushar M.I.
Neurodegenerative disease with accumulation of iron in the brain in a child with hemophilia A complicated by inhibitory antibodies **68**

Боярчук О.Р., Шульгай О.М., Добровольська Л.І.
Вроджені нейтропенії в дітей: короткий і довгий шлях до діагнозу
80

Недельська С.М., Святенко Т.В., Кузнєцова О.Д., Пухир В.П.
Лінійний IgA-бульозний дерматоз у дитини під час воєнного стану. Клінічний випадок
85

Никитюк С.О., Цимбалюк І.М., Дорожовська Х.І., Левенець С.С., Воронцова Т.О., Долинна М.В.
Лімфаденопатія та глистяна інвазія в дітей: алгоритм дії
90

Гаріян Т.В., Томашівська Т.В., Дивоняк О.М., Павлишин Г.А., Боярчук О.Р.
Перебіг COVID-19 в імуноскомпроментованих пацієнтів
98

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

Колоскова О.К., Косаковський А.Л., Горбатюк І.Б., Тарнавська С.І.
Оптимізація лікування гострого тонзилофарингіту в дитячому віці
105

Boyarchuk O.R., Shulhai O.M., Dobrovolska L.I.
Congenital neutropenia in children: short and long way to diagnosis
80

Nedelska S.M., Svyatenko T.V., Kuznetsova O.D., Pukhyr V.P.
Linear IgA-bullous dermatosis in a child during martial law. Clinical case
85

Nykytyuk S.O., Tsymbalyuk I.M., Dorozhovska Kh.I., Levenets S.S., Voroncova T.O., Dolynna M.V.
Lymphadenopathy and worm infestation in children: the action algorithm
90

Hariyan T.V., Tomashivska T.V., Dyvonyak O.M., Pavlyshyn G.A., Boyarchuk O.R.
Course of COVID-19 in immunocompromised patients
98

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

Koloskova O.K., Kosakovskyi A.L., Horbatiuk I.B., Tarnavska S.I.
Optimization of the treatment of acute tonsillopharyngitis in childhood
105

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

УДК 616.34-002.4-053.31/.32-07-084:577.218

О.Є. Абатуров[1], А.О. Товарницька[2]

Фактор транскрипції T-bet — діагностичний маркер розвитку некротизуючого ентероколіту в недоношених новонароджених

[1]Дніпровський державний медичний університет, Україна
[2]ТОВ «Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 6-11. doi 10.15574/SP.2022.128.6

For citation: Abaturov OE, Tovarnytska AO. (2022). Transcription factor T-bet is a diagnostic marker for necrotizing enterocolitis development in premature newborns. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 6-11. doi 10.15574/SP.2022.128.6.

Некротизуючий ентероколіт (НЕК) — тяжке гастроінтестинальне захворювання, що уражує переважно недоношених немовлят. Неспецифічність клінічної картини та високий відсоток ускладнень обумовлюють необхідність ранньої діагностики та профілактики захворювання.

Мета — встановити зв'язок між рівнем експресії T-bet у клітинах букальної слизової оболонки, розвитком НЕК та способом вигодовування в недоношених новонароджених немовлят.

Матеріали та методи. Обстежено 74 новонароджених, які проходили лікування в неонатальних відділеннях. Виділено три групи порівняння: 1-шу становили 32 дитини, народжені до 37 тижнів гестації, які перебували на грудному вигодовуванні (ГВ); 2-гу — 30 недоношених новонароджених на штучному вигодовуванні (ШВ); контрольну — 12 доношених новонароджених на ГВ. Визначено рівень експресії гена фактора транскрипції T-bet у клітинах зіскрібка букальної слизової оболонки новонароджених. Для статистичного аналізу розраховано нормалізовані рівні експресії T-bet у клітинах слизових оболонок немовлят 1 і 2-ї груп дослідження щодо групи контролю, де рівень експресії визначених факторів прийнято за 1 у.о.

Результати. Медіана гестаційного віку дітей 1-ї групи становила 33 (31; 34) тижні; 2-ї групи — 32,5 (32; 35) тижня; порівняно вищою вона була в групі контролю ($p<0,001$) — 40 (39; 41) тижнів. Розвиток НЕК достовірно частіше спостерігався в недоношених дітей на ШВ, ніж на ГВ, ($p<0,05$) — відповідно 30,0±8,4% проти 9,4±5,2%. Експресія T-bet у клітинах зіскрібка букальної слизової оболонки була вищою в недоношених дітей, найвищий рівень відмічався у 2-й групі — 2,4 (1,98; 3,84) у.о. проти 1,48 (1,13; 2,22) у.о. в 1-й групі. Доведено прямий зв'язок між ШВ і рівнем T-bet ($r=0,370$; $p<0,004$). Попарне порівняння виявило вищий рівень T-bet у дітей з НЕК ($p=0,002$) — 2,36 (1,94; 3,17) у.о. проти 1,74 (1,01; 3,27) у.о. без ознак НЕК. Виявлено прямий зв'язок між рівнем T-bet і розвитком НЕК ($r=0,271$; $p=0,021$).

Висновки. У новонароджених із клінічними ознаками НЕК підвищується рівень експресії T-bet у клітинах букальної слизової оболонки. Рівень експресії T-bet у клітинах букальної слизової оболонки може виступати маркером розвитку запального процесу в кишечнику немовлят. У недоношених новонароджених експресія T-bet у клітинах слизових оболонках вища, ніж у доношених, що відображає схильність до розвитку НЕК. Показано, що в недоношених новонароджених на ШВ рівень експресії T-bet ще вищий, а отже, ШВ може розглядатися як фактор ризику розвитку НЕК у недоношених немовлят.

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: T-bet, недоношені новонароджені, некротизуючий ентероколіт, НЕК, штучне вигодовування.

Transcription factor T-bet is a diagnostic marker for necrotizing enterocolitis development in premature newborns

O.E. Abaturov[1], A.O. Tovarnytska[2]
[1]Dnipro State Medical University, Ukraine
[2]LLC «Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-traditional Medicine», Ukraine

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a severe gastrointestinal disease that mainly affects preterm infants. The non-specificity of the clinical picture and the high percentage of complications determine the need for early diagnosis and prevention of the disease.

Purpose — to establish a relationship between the T-bet expression level in the cells of the buccal mucosa, the development of HEC and the method of feeding in premature newborn infants.

Materials and methods. We examined 74 newborns, who were treated in neonatal departments. We selected three groups for comparison: the Group 1 consisted of 32 newborns up to 37 weeks of gestation on breastfeeding (BF); the Group 2 — 30 preterm newborns on artificial feeding (AF); the control group — 12 full-term newborns on BF. We determined the expression level of T-bet transcription gene factor in the cells of the buccal mucosa scrapings of the newborns. Thereafter, we have calculated the T-bet normalized expression levels in the cells of the mucous membranes of infants of the Group 1 and the Group 2 in relation to the control group, where the expression level of the specified factors was taken as 1 c.u.

Results. The gestational age median of the Group 1 children was 33 (31; 34) weeks; the Group 2 — 32.5 (32; 35) weeks; and it was comparatively higher versus in the Group 1 ($p<0.001$) — 40 (39; 41) weeks. NEC has significantly more often developed in premature children on AF than on BF ($p<0.05$) — 30.0±8.4% versus 9.4±5.2%. The T-bet expression in the cells of the buccal mucosa scrapings was higher in preterm children, and the highest level was in the Group 2 — 2.4 (1.98; 3.84) c.u. versus 1.48 (1.13; 2.22) c.u. in the Group 1. We have proved a direct relationship between AF and T-bet level ($r=0.370$; $p<0.004$). Pairwise comparison revealed a higher level of T-bet in children with NEC ($p=0.002$): 2.36 (1.94; 3.17) c.u versus 1.74 (1.01; 3.27) c.u. without signs of NEC. We found a direct correlation between the T-bet level and the development of HEC ($r=0,271$; $p=0.021$).

Conclusions. The T-bet expression level in the cells of the buccal mucosa increases in newborns with the appearance of the clinical signs of NEC. The level of T-bet expression in the buccal mucosa cells can be a marker of the inflammatory process development in intestine of infants. The expression of T-bet in the buccal mucosa cells of newborns with clinical signs of NEC is higher than in full-term newborns that reflects the tendency to NEC development. We have demonstrated that the T-bet expression level is higher in preterm neonates on AF. Therefore, AF can be considered as a risk factor for the development of NEC in preterm infants.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: T-bet, preterm infants, premature, necrotizing enterocolitis, NEC, artificial feeding.

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

Вступ

Некротизуючий ентероколіт (НЕК) — тяжке захворювання шлунково-кишкового тракту, що уражує переважно недоношених новонароджених [2,3,23]. Захворюваність та смертність від НЕК зворотно пропорційні до гестаційного віку новонароджених [2]. НЕК уражує до 10% немовлят із масою тіла до 1500 г.

Початкові ознаки НЕК неспецифічні: температурна нестабільність, апное, летаргія, брадикардія, гіпотензія, порушення рівня глікемії, які легко сплутати з іншою патологією [24]. Найчастішим раннім симптомом НЕК є раптове порушення харчової толерантності [8,19]. Гастроінтестинальні ознаки проявляються зниженням інтенсивності кишкових шумів, здуттям живота, наявністю крові в калових масах, чутливістю живота при пальпації, блюванням, часто з жовчю, діареєю, зворотним пасажем жовчі по назогастральному зонду [14,22]. НЕК асоціюється з низкою гастроінтестинальних розладів у майбутньому (синдромом «короткої» кишки, холестазом, порушенням моторики шлунково-кишкового тракту). Доведено, що НЕК підвищує ризик затримки психоневрологічного розвитку, внутрішньошлуночкових крововиливів, перивентрикулярної лейкомаляції. У дітей після НЕК частіше спостерігається затримка росту і фізичного розвитку [2,4]. Смертність немовлят із низькою масою тіла становить до 30%. Цей показник не змінюється протягом останніх 20 років [1,6,20].

Сучасні напрями лікування НЕК зводяться до «відпочинку кишечника», антибактеріальної, інфузійної та симптоматичної терапії, як наприклад, стабілізація кров'яного тиску [14,21]. Протягом останніх років не було значних змін у попередженні та лікуванні НЕК, хоча спостерігається підвищення виживання екстремально недоношених дітей, серед яких ця патологія зустрічається частіше [23].

У розвитку запального процесу особливу роль відіграє фактор транскрипції T-bet (T-box binding) — специфічний фактор транскрипції сімейства T-box імунних клітин. Фактор транскрипції T-bet спочатку був описаний як ключовий молекулярний фактор, що визначає формування наївних Т-лімфоцитів у $CD4^+Th_1$-клітини. Фактор транскрипції T-bet також індукує продукцію IFN-γ і керує програмою міграції Th_1-клітин, регулюючи експресію хемокінів і хемокінових рецепторів [16]. Наступні дослідження показали, що фактор транскрипції T-bet бере участь у диференціюванні різних ефекторних клітин і клітин пам'яті імунної системи. Крім Th_1-клітин, фактор транскрипції T-bet необхідний для розвитку або диференціювання регуляторних Т- (Treg-клітин), фолікулярних Th-, Th_{17}-, $CD8^+$T-, B-клітин і вроджених лімфоїдних клітин (ILC). Отже, фактор транскрипції T-bet регулює програми транскрипції у відповідь на запальні сигнали типу 1 від рецепторів, стимульованих антигенами, прозапальними цитокінами. Вважають, що експресія фактора транскрипції T-bet необхідна для ефективного знищення патогенів кишечника та підтримки імунітету [11–13,15,17].

Особливу увагу останніми роками приділяють ролі T-bet в імунному захисті слизових оболонок травного тракту [6,8,17].

На сьогодні бракує досліджень, які б відображали зв'язок експресії T-bet із видом вигодовування та розвитком НЕК у недоношених дітей.

Мета дослідження — встановити зв'язок рівня експресії T-bet у клітинах букальної слизової оболонки зі способом вигодовування та розвитком НЕК у недоношених новонароджених дітей.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (№ держреєстрації 0120U101324) кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету. Дослідження виконано згідно із сучасними науковими стандартами, передбачено заходи щодо забезпечення здоров'я пацієнтові, 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).

Дослідження виконано на базі відділення для постінтенсивного догляду та виходжування новонароджених Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» Дніпропетровської обласної ради» та відділенні для недоношених

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

новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Міська багатопрофільна клінічна лікарня матері та дитини імені проф. М.Ф. Руднєва» Дніпровської міської ради» за 2021–2022 рр.

Обстежено 74 новонароджені дитини. *Критерії залучення*: виключно грудне (ГВ) або виключно штучне вигодовування (ШВ) від народження, вік на момент обстеження до 28 діб. *Критерії вилучення*: тяжкий та клінічно нестабільний стан новонародженого; змішане харчування або зміна харчування в анамнезі; вік немовляти від 28 діб; наявність запальних захворювань матері, що потребували медикаментозного втручання; наявність запальних ознак запалення слизової оболонки ротової порожнини, носо- і ротоглотки немовлят; змішане харчування дитини.

Відібрано три групи дітей:

— 1-ша група — 32 дитини, які народилися передчасно і перебували виключно на ГВ;

— 2-га група — 30 дітей, які народилися передчасно і годувалися виключно адаптованими сумішами, перебували на ШВ;

— контрольна група — 12 доношених новонароджених дітей на виключно ГВ.

Причиною початку ШВ у всіх випадках була гіпогалактія матері.

Молекулярно-генетичні методи дослідження — визначення експресії гена фактора транскрипції T-bet у зіскрібку букальної слизової оболонки новонароджених методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу. Для статистичного аналізу розраховано нормалізовані рівні експресії T-bet слизових оболонок немовлят 1 та 2-ї груп дослідження щодо групи контролю, де рівень експресії визначених факторів прийнято за 1 у.о.

Молекулярно-генетичні методи дослідження 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» (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Аналіз отриманих даних з оцінкою статистичної вірогідності відмінностей проведено за допомогою параметричних і непараметричних методів статистики. За умов нормального розподілу кількісних даних (критерій Шапіро—Уілка) використано середню арифметичну (M), її стандартну похибку (±m), за анормального розподілу — медіану (Me) з міжквартильним розмахом (25%; 75%), непараметричний аналіз Краскела—Уолліса з попарним порівнянням за критерієм Данна та Манна—Уітні. Для характеристики і порівняння відносних величин використано показник частоти з похибкою (F±m%), критерій згоди Пірсона (χ^2) і двосторонній точний критерій Фішера (ТКФ). Оцінку зв'язків між різними факторами проведено за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r). Критичний рівень статистичної значущості при перевірці усіх нульових гіпотез прийнято рівним 0,05 (5%).

Результати дослідження та їх обговорення

Новонароджені діти основних та контрольної груп суттєво різнилися за гестаційним віком та антропометричними показниками ($p<0,001$). Медіана гестаційного віку дітей 1-ї групи становила 33 (31; 34) тижні, 2-ї групи — 32,5 (32; 35) тижня, тоді як у контрольній групі — 40 (39; 41) тижнів. Також відрізнявся вік немовлят на момент забору матеріалу та термін перебування пацієнтів у стаціонарі. Середній вік доношених дітей на момент забору матеріалу був достовірно меншим, ніж у дітей 1 і 2-ї груп ($p<0,05$) — 6,5 (5,5; 7,0) доби проти 9,0 (6,5; 13,5) доби в 1-й групі і 11,5 (7,0; 16,0) доби у 2-й групі, що можна пояснити швидшою адаптацією та стабільним станом дітей контрольної групи. Відмінностей між способами розродження в групах порівняння не було ($p>0,05$).

У групі дітей на ШВ початок ентерального харчування був пізнішим, ніж у 1-й та контрольній групах, ($p=0,001$) — 1,0 (1,0; 3,0) доби проти 1,0 (1,0; 1,0) доби в 1-й і контрольній групах; різниці між 1-ю і контрольною групами за цим показником не було ($p=0,132$). Повне парентеральне харчування застосовувалося у 25,8±5,56% недоношених дітей. Серед дітей з НЕК ентеральну паузу понад 1 добу мали 75±12,5% (9 дітей). Розвиток НЕК достовірно частіше спостерігався в недоношених дітей на ШВ, ніж на ГВ, ($p<0,05$) — 30,0±8,4% проти 9,4±5,2%.

Експресія T-bet у клітинах зіскрібка букальної слизової оболонки була вищою в недоношених дітей, а найвищий рівень відмічався у 2-й групі — 2,4 (1,98; 3,84) у.о. проти 1,48 (1,13; 2,22) у.о.

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

в 1-й групі. Нами доведено прямий зв'язок між ШВ і рівнем T-bet (r=0,370; p<0,004) (рис. 1).

Попарне порівняння виявило вищий рівень T-bet у дітей з НЕК (p=0,002) — 2,36 (1,94; 3,17) проти 1,74 (1,01; 3,27). Доведено прямий зв'язок між рівнем T-bet і розвитком НЕК (r=0,271; p=0,021), (рис. 2).

Некротизуючий ентероколіт — одна з провідних причин смертності немовлят і найчастіша гастроінтестинальна патологія в неонатальних відділеннях інтенсивного догляду. Незважаючи на значні досягнення в медичній допомозі, рівні захворюваності й смертності від НЕК не змінилися. Це можна пояснити мультифакторіальністю хвороби та недостатністю надійних методів ранньої діагностики [10,19].

Факторами ризику розвитку НЕК є малий гестаційний вік, низька маса тіла, хоріоамніоніт, респіраторна підтримка, генетична схильність, незрілість кишечника, зміни мікровакулярного тонусу, колонізація кишечника патогенною мікрофлорою, застосування фармакологічних препаратів [20].

Результати наших досліджень відображають підвищення частоти розвитку НЕК у дітей на ШВ, що співпадає з раніше опублікованими даними [9]. За нашими даними, ШВ можна вважати фактором ризику розвитку НЕК.

Початок ентерального годування був пізнішим серед дітей, які розвивали клініку НЕК. Наявність повного парентерального харчування відображала стратегію «розвантаження» і «відпочинку кишечника» в лікуванні. Ентеральна пауза частіше спостерігалась у дітей, які в майбутньому отримували суміш, що можна пов'язати з проблемами підтримки лактації.

Дендритні клітини (DC) ILC, що експресують T-bet, взаємодіють у стінці тонкого кишечника для підтримання цілісності кишкового епітелію. Фактор T-bet у DC пригнічує рівень експресії TNF, у ILC — пригнічує експресію IL-17 і посилює продукцію IFN-γ. Також T-bet сприяє дозріванню Tr_1-клітин, які продукують IFN-γ, а також активації мікробоцидних механізмів макрофагів [17]. У разі порушення епітеліального бар'єра кишечника Treg-клітини перетворюються на Tr_1-клітини з активною експресією фактора транскрипції T-bet та експресією IFN-γ. Рівень експресії T-bet у Treg-клітинах підвищується за перших ознак запалення слизових оболонок кишечника. Попередні дослідження виявили вищу експресію T-bet та IFN-γ в Th_1-клітинах слизової оболонки кишечника у хворих на запальні захворювання кишечника. За експериментального нокауту гена T-bet у мишей ознаки коліту були менш вираженими, спостерігалося порушення Th_1-опосередкованої імунної відповіді [8]. Надлишок IFN-γ супроводжується порушенням цілісності, регенерації епітелію кишечника та розвитком ознак запалення. Водночас дефіцит IFN-γ попереджає пошкодження тканини клубової кишки, асоційованого з НЕК в експериментальних тварин [5]. Також у разі клінічних проявів НЕК спостерігається майже п'ятикратне підвищення рівня представництва прозапальних $NKp46^{-}ROR\gamma t^{+}T\text{-}bet^{+}ILC3$ у зниженні кількості протекторних $NKp46^{+}ROR\gamma t^{+}ILC3$. Експансія прозапальних $NKp46^{-}ROR\gamma t^{+}T\text{-}bet^{+}ILC3$ супроводжується збільшенням продукції IFN-γ і TNF, які визначають активність запального процесу слизової оболонки кишечника при НЕК [6]. На нашу думку, грудне молоко матері має інгібуючий вплив на експресію T-bet, що зумовлює зниження ризику розвитку НЕК у недоношених дітей. Відсутність впливу грудного молока, що супроводжується активацією експресії T-bet, призводить до посилення диференціації наївних Т-клітин у Th_1-клітини,

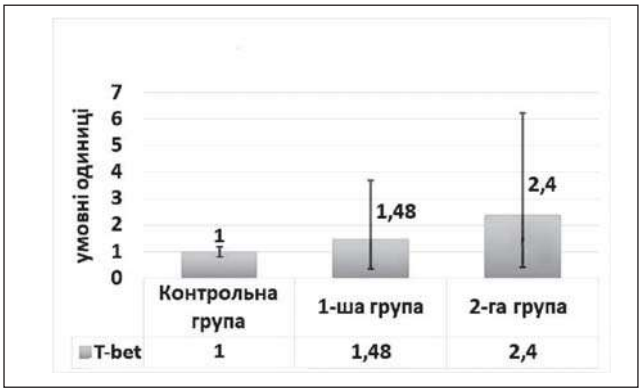

Рис. 1. Експресія T-bet у групах порівняння

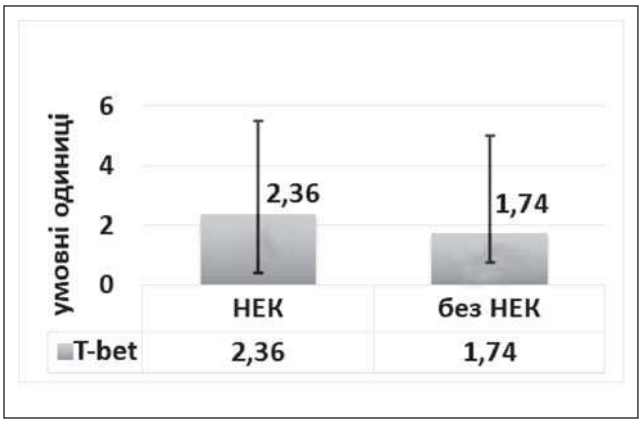

Рис. 2. Порівняння рівня експресії T-bet у дітей з і без ознак некротизуючого ентероколіту

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

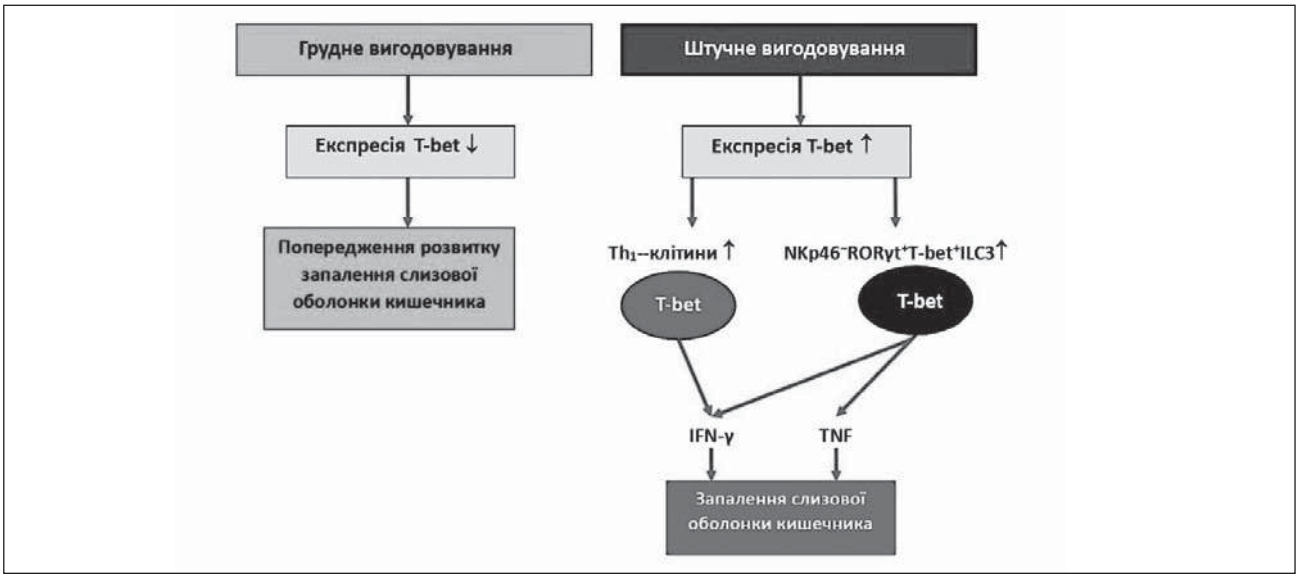

Рис. 3. Протекторний вплив грудного вигодовування на розвиток запального процесу слизової оболонки кишечника в разі розвитку некротизуючого ентероколіту в недоношених новонароджених дітей

а також до збільшення представництва прозапальних NKp46⁻RORγt⁺T-bet⁺ILC3 у слизовій оболонці кишечника. Збільшення кількості Th_1-клітин та NKp46⁻RORγt⁺T-bet⁺ILC3, як основних продуцентів прозапальних цитокінів IFN-γ і TNF, спричиняє розвиток запалення слизової оболонки кишечника в недоношених новонароджених дітей (рис. 3).

Результати наших досліджень вказують на підвищення експресії T-bet у клітинах зіскрібка букальної слизової оболонки новонароджених, які мають клінічні ознаки НЕК. Неінвазивність такого методу діагностики є його невід'ємною перевагою, що дасть змогу в майбутньому впровадити його в практику раннього виявлення запальних змін кишечника. Нами виявлено відносно вищий рівень експресії T-bet у недоношених дітей на ШВ, що, імовірно, є маркером вищого ризику розвитку симптомів НЕК у цієї групи дітей.

Висновки

У недоношених новонароджених із клінічними ознаками НЕК спостерігається вищий рівень експресії T-bet у клітинах зіскрібка букальної слизової оболонки, що може бути діагностичним маркером розвитку запального процесу в кишечнику.

У недоношених новонароджених відмічається вищий рівень експресії T-bet, що відображає схильність цієї групи немовлят до розвитку НЕК.

У недоношених новонароджених на ШВ спостерігається більш виражене порівняно з недоношеними на ГВ підвищення експресії T-bet. Серед дітей на ШВ частіше виявляються клінічні ознаки НЕК. Штучне вигодування може розглядатися як фактор ризику розвитку НЕК.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення якісних і кількісних змін T-bet у слизових оболонках у разі розвитку запалення кишечника; можливого зовнішнього епігенетичного впливу на рівень факторів транскрипції слизової оболонки для можливостей моделювання, контролю й профілактики розвитку НЕК.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alganabi M, Lee C, Bindi E et al. (2019, Jan 25). Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. F1000Res. 8: F1000 Faculty Rev-107. doi: 10.12688/f1000research.17228.1. PMID: 30740215; PMCID: PMC6348433.
2. Bazacliu C, Neu J. (2019). Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications. Curr Pediatr Rev. 15 (2): 115–124. doi: 10.2174/1573396315666190312093119. PMID: 30864508.
3. Bellodas SJ, Kadrofske M. (2019, Mar). Necrotizing enterocolitis. Neurogastroenterol Motil. 31 (3): e13569. doi: 10.1111/nmo.13569. PMID: 30793842.
4. Berken JA, Chang J. (2022). Neurologic Consequences of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Dev Neurosci. 44 (4–5): 295–308. doi: 10.1159/000525378. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35697005.
5. Cho SX, Berger PJ, Nold–Petry CA, Nold MF. (2016, Jun 24). The immunological landscape in necrotising enterocolitis. Expert Rev Mol Med. 18: e12. doi: 10.1017/erm.2016.13. PMID: 27341512; PMCID: PMC5001507.
6. Cho SX, Rudloff I, Lao JC et al. (2020, Nov 13). Characterization of the pathoimmunology of necrotizing enterocolitis reveals novel therapeutic opportunities. Nat Commun. 11 (1): 5794. doi: 10.1038/s41467-020-19400-w. PMID: 33188181; PMCID: PMC7666196.
7. Cobb BA, Carlo WA, Ambalavanan N. (2004, Jan). Gastric residuals and their relationship to necrotizing enterocolitis in

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

very low birth weight infants. Pediatrics. 113 (1 Pt 1): 50–53. doi: 10.1542/peds.113.1.50. PMID: 14702446.
8. Di Giovangiulio M, Rizzo A, Franzè E, Caprioli F, Facciotti F, Onali S et al. (2019, Sep 11). T-bet Expression in Regulatory T Cells Is Required to Initiate Th1-Mediated Colitis. Front Immunol. 10: 2158. doi: 10.3389/fimmu.2019.02158. PMID: 31572375; PMCID: PMC6749075.
9. Gregory KE. (2008, Jul–Aug). Clinical predictors of necrotizing enterocolitis in premature infants. Nurs Res. 57 (4): 260–270. doi: 10.1097/01.NNR.0000313488.72035.a9. PMID: 18641495.
10. Gunasekaran A, Devette C, Levin S, Chaaban H. (2022, Mar). Biomarkers of Necrotizing Enterocolitis: The Search Continues. Clin Perinatol. 49 (1): 181–194. doi: 10.1016/j.clp.2021.11.011. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35210000.
11. Huang C, Bi J. (2021, Oct 5). Expression Regulation and Function of T-Bet in NK Cells. Front Immunol. 12: 761920. doi: 10.3389/fimmu.2021.761920. PMID: 34675939; PMCID: PMC8524037.
12. Kachler K, Holzinger C, Trufa DI, Sirbu H, Finotto S. (2018, Apr 25). The role of Foxp3 and T-bet co-expressing Treg cells in lung carcinoma. Oncoimmunology. 7 (8): e1456612. doi: 10.1080/2162402X.2018.1456612. PMID: 30221050; PMCID: PMC6136856.
13. Kallies A, Good–Jacobson KL. (2017, Apr). Transcription Factor T-bet Orchestrates Lineage Development and Function in the Immune System. Trends Immunol. 38 (4): 287–297. doi: 10.1016/j.it.2017.02.003. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28279590.
14. Kim JH. (2022, Oct). Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis. UpToDate®. URL: https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-clinical-features-and-diagnosis/print?search=necrotizing%20enterocolitis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
15. Knox JJ, Myles A, Cancro MP. (2019, Mar). T-bet+ memory B cells: Generation, function, and fate. Immunol Rev. 288 (1): 149–160. doi: 10.1111/imr.12736. PMID: 30874358; PMCID: PMC6626622.
16. Lazarevic V, Glimcher LH. (2011, Jun 20). T-bet in disease. Nat Immunol. 12 (7): 597–606. doi: 10.1038/ni.2059. PMID: 21685955; PMCID: PMC6290474.
17. Lazarevic V, Glimcher LH, Lord GM. (2013, Nov). T-bet: a bridge between innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 13 (11): 777–789. doi: 10.1038/nri3536. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24113868; PMCID: PMC6290922.
18. Li YF, Lin HC, Torrazza RM et al. (2014). Gastric Residual Evaluation in Preterm Neonates: A Useful Monitoring Technique or a Hindrance? Pediatrics & Neonatology. 55 (5): 335–340. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.02.008.
19. Managlia E, Yan X, De Plaen IG. (2022, Jan–Mar). Intestinal Epithelial Barrier Function and Necrotizing Enterocolitis. Newborn (Clarksville). 1 (1): 32–43. doi: 10.5005/jp-journals-11002-0003. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35846894; PMCID: PMC9286028.
20. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. (2020, Jan). Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. Exp Biol Med (Maywood). 245 (2): 85–95. doi: 10.1177/1535370219891971. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31810384; PMCID: PMC7016421.
21. Ministry of Health of Ukraine. (2022). Necrotizing Enterocolitis in Premature Children. Evidence-Based Guideline. [Міністерство охорони здоров'я України. (2022). Некротизуючий ентероколіт у передчасно народжених дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах]. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_182_kn_nekrenter.pdf
22. Müller MJ, Paul T, Seeliger S. (2016, Sep 16). Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. J Neonatal Perinatal Med. 9 (3): 233–242. doi: 10.3233/NPM-16915130. PMID: 27589549.
23. Neu J. (2020). Necrotizing Enterocolitis: The Future. Neonatology. 117 (2): 240–244. doi: 10.1159/000506866. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32155645.
24. Rich BS, Dolgin SE. (2017, Dec). Necrotizing Enterocolitis. Pediatr Rev. 38 (12): 552–559. doi: 10.1542/pir.2017-0002. PMID: 29196510.

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://orcid.org/0000-0001-9261-9051.
Товарницька Анна Олександрівна — асистент каф. акушерства, гінекології та педіатрії ТОВ «Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини».
Адреса: м. Дніпро, вул. Академіка Г. Дзяка, б. 3 https://orcid.org/0000-0002-3486-3475.
Стаття надійшла до редакції 07.10.2022 р., прийнята до друку 19.12.2022 р.

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

UDC 616-053.2-056.7-039:612.397.8

T.V. Marushko, T.V. Kurilina, Ye.-E.B. Kulchytska

Lipid profile peculiarities and matrix Gla protein concentration in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 12-20. doi 10.15574/SP.2022.128.12

For citation: Marushko TV, Kurilina TV, Kulchytska Ye-EB. (2022). Lipid profile peculiarities and matrix Gla protein concentration in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 12-20. doi 10.15574/SP.2022.128.12.

Atherosclerotic changes in the vascular walls begin early in childhood, especially in association with familial hypercholesterolemia (FH). The process may be subclinical, which nevertheless requires therapeutic and preventive measures.

Purpose — to evaluate baseline lipid profiles, the thickness of carotid intima-media complexes, blood pressure indices and the association with concentration changes of dephosphorylated-uncarboxylated matrix Gla protein (dp-uc MGP) as a marker of subclinical arterial lesions in different age groups of pediatric patients with FH.

Materials and methods. Children with heterozygous FH (n=15), stratified by age and sex, were included in the study. The control group consisted of healthy peers (n=21). Blood samples were analyzed to determine levels of total (TC), low-density (LDL-C), very-low-density (VLDL-C), high-density (HDL-C), remnant (rC) and non-high-density (non-HDL-C) cholesterol, triglycerides (TG), apolipoproteins A1 (apoA1) and B (apoB), lipoprotein (a), and dp-uc MGP. The intima-media complex thickness of the common carotid artery and blood pressure were measured in all study subjects. The obtained data were processed using the accepted methods of medical statistics and SAS® OnDemand for Academics.

Results. Lipid profile changes in pediatric patients with FH were characterized by high levels of LDL-C, non-HDL-C and lipoprotein (a) in the 5–9 years age group; in the 10–14 years age group — high levels of LDL-C, TG, rC, non-HDL-C and lipoprotein (a); in the 15–18 years age group — high levels of LDL-C, TG, non-HDL-C and lipoprotein (a). At the same time, the most marked dyslipidemia changes were evident in children aged 10–14 years in the FH group. apoA1 levels were significantly decreased in all FH children. Elevated levels of lipoprotein (a) (>30 mg/dL) in FH children were found in all age groups, suggesting that elevated lipoprotein (a) levels can be used as a factor for cardiovascular risk stratification. Dp-uc MGP levels were significantly elevated in all age groups of FH children compared to healthy peers.

Conclusions. A lipid profile examination is necessary to diagnose FH in children, along with family health history and cascade screening. As atherosclerotic changes at 5–18 years of age remain subclinical, and the instrumental tests available in routine medical practice are not sensitive enough to detect them, therefore, preventive or therapeutic measures cannot be initiated promptly. The evaluation of circulating matrix Gla protein in pediatric patients with FH can be used as a marker of vascular wall calcification, which may allow early preventive measures against microcalcification to be developed.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, familial hypercholesterolemia, lipid profile, lipoprotein (a), dp-uc matrix Gla protein, intima-media complex thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B.

Особливості ліпідного профілю та концентрації матриксного Gla білка в українських педіатричних пацієнтів із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією

Т.В. Марушко, Т.В. Куріліна, Є.-Е.Б. Кульчицька

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

Атеросклеротичні зміни стінок судин починаються ще в дитячому віці, особливо за наявності такого фактора ризику, як сімейної гіперхолестеринемії (СГ), але можуть перебігати субклінічно, що потребує лікувально-профілактичних заходів.

Мета — вивчити ліпідний профіль, товщину комплексу інтима-медіа сонної артерії, показників артеріального тиску та їхньої кореляції зі змінами концентрації дефосфорильованого-некарбоксильованого матриксного Gla білка (dp-uc MGP), як маркера субклінічного ураження артерій, у різних вікових групах педіатричних пацієнтів із СГ.

Матеріали та методи. До дослідження залучено дітей з гетерозиготною СГ (n=15), стратифікованих за віком і статтю. Групу контролю становили здорові однолітки (n=21). Проаналізовано зразки крові з визначенням рівнів загального холестерину, ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ), дуже низької (ЛДНЩ), високої щільності (ЛПВЩ), залишкового холестерину, не-ліпопротеїнів високої щільності (не-ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), аполіпопротеїнів А1 і В, ліпопротеїну (а) та dp-uc MGP. Усім пацієнтам виміряно товщину комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії та артеріальний тиск. Отримані дані опрацьовано прийнятими методами медичної статистики за допомогою «SAS® OnDemand for Academics».

Результати. Зміни ліпідного профілю в педіатричних пацієнтів із СГ характеризувалися високими рівнями ЛПНЩ, не-ЛПВЩ і ліпопротеїну (а) у віковій групі 5–9 років; у віковій групі 10–14 років — високі рівні ЛПНЩ, ТГ, залишкового холестерину, не-ЛПВЩ і ліпопротеїну (а); у віковій групі 15–18 років — високі рівні ЛПНЩ, ТГ, не-ЛПВЩ і ліпопротеїну (а). При цьому пацієнти з СГ вікової групи 10–14 років показали найбільш виражені дисліпідемічні зміни. У всіх пацієнтів із СГ відмічався значно знижений рівень білка апоА1. У всіх вікових групах пацієнтів спостерігався значно підвищений рівень ліпопротеїну (а) (>30 мг/дл), що дає змогу рекомендувати

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

його для стратифікації кардіоваскулярного ризику для пацієнтів із СГ. У всіх вікових групах був значно підвищений рівень матриксного Gla білка порівняно з групою контролю.

Висновки. Для встановлення діагнозу СГ у дітей поряд з анамнезом і каскадним скринінгом слід проводити дослідження ліпідного профілю, оскільки судинні зміни у віці 5–18 років все ще перебігають субклінічно, та інструментальні дослідження, доступні в рутинній медичній практиці, не дають змоги виявити їх і своєчасно розпочати профілактичні або лікувальні заходи. Визначення циркулюючого матриксного Gla білка в педіатричних пацієнтів із СГ можна використати як маркер кальцифікації судинної стінки, що допомагає розробити ранні профілактичні заходи для запобігання мікрокальцифікації стінок судин.

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, сімейна гіперхолестеринемія, ліпідний профіль, ліпопротеїн (а), матриксний Gla-білок, комплекс інтима-медіа, аполіпопротеїн А1, аполіпопротеїн В.

Introduction

Atherosclerosis manifests clinically in middle and late adulthood, but it is well known to have a long asymptomatic phase of development. New research supports the concept that atherosclerosis as the main cause of cardiovascular disease in adults, originates in childhood. In most children, vascular atherosclerotic changes are minor and can be minimized or prevented with a healthy lifestyle [4]. However, in some groups of children this process is accelerated by risk factors or the presence of specific diseases [1]. Therefore, clinicians are faced with the question of finding markers-predictors of subclinical atherosclerotic lesions, especially in patients who have familial hypercholesterolemia (FH), since these patients are at high risk of developing cardiovascular events.

The relationship between dyslipidemia and vascular calcification has been known for a long time [23]. The accumulation of lipoproteins in the vascular intima leads to the formation of mildly oxidized phospholipids, which are bioactive stimulators of vascular cell calcification. To prevent excessive soft tissue calcification, there are a number of vitamin K-dependent calcification inhibitors, one of the most important among which is the matrix Gla protein (MGP) encoded by the MGP gene on the short arm of chromosome 12 [21]. To prevent vascular calcification, it is critical that MGP must be fully active — that is, fully carboxylated. MGP is significantly undercarboxylated in healthy adults [24], and even more pronounced undercarboxylation has been found in cardiovascular diseases and diseases associated with high cardiovascular risk: diabetes mellitus and chronic kidney disease [14]. Based on these observations, a concept was formulated that the plasma concentration of circulating non-carboxylated MGP fractions can be used as a marker of cardiovascular diseases, risk factor for their development and mortality.

According to R.E.W. Kavey [11], the earliest stages of atherosclerosis can be blocked by lowering apolipoprotein B (apoB) lipid levels. The interval between a person's exposure to a risk factor and the development of clinical manifestations provides an opportunity for prevention. Universal screening is recommended by the study authors at the age of 8–11 years and repeatedly at the age of 17–18 years.

As stated by the European Atherosclerosis Society report (2022) [12], high lipoprotein (a) concentrations are associated with ectopic cardiovascular microcalcification and macrocalcification of the aortic valve. It is recommended that lipoprotein (a) concentrations should be tested at least once in adults, and in patients with FH cascade testing is particularly useful.

Purpose of the study — to evaluate baseline lipid profiles, the thickness of carotid intima-media complexes, blood pressure indices and the association with concentration changes of dephosphorylated-uncarboxylated matrix Gla protein (dp-uc MGP) as a marker of subclinical arterial lesions in different age groups of pediatric patients with FH.

Materials and methods of the study

A retrospective study was conducted of pediatric patients from all regions of Ukraine who were seen in the Department of Cardiology at Kyiv City Children's Clinical Hospital No.1.

Inclusion criteria for the study were: a confirmed diagnosis of FH for at least 6 months, age between 5 and 18 years old, adherence to prescribed antilipid therapy and an appropriate diet (CHILD-1), signed informed consent by a child and parent(s) (or legal guardian(s)).

Exclusion criteria were withdrawal of informed consent, age less than 5 years old, interruption of antilipid therapy >1 month, presence of an confirmed disease or condition other than FH that causes lipid metabolism disorders (diabetes mellitus, hypothyroidism, nephrotic syndrome, chronic

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

kidney disease, primary cholangitis, obstructive jaundice, obesity, Cushing's syndrome, pheochromocytoma and etc.); intake of medications that cause lipid metabolism disorders (amiodarone, thiazide diuretics, beta-blockers, glucocorticoids, estrogens, androgens, immunosuppressants, anticancer agents, antipsychotics, HIV-1 protease inhibitors, anticonvulsants, retinoids, growth hormones and others).

118 children were assessed between January and December 2021. 15 of these met the inclusion criteria and agreed to participate in the study, with informed consent given by both the children and their parent(s) (or legal guardian(s)). The following age groups were identified according to WHO guidelines: 5 to 9 years old, 10 to 14 years old, and 15 to 18 years old.

Pediatric patients with FH were included in the FH group (hereinafter referred to as «FH children»), (n=15). The Dutch Lipid Clinic Network criteria were used to establish the diagnosis of FH [5]. FH children were mostly in the age range 5–17 years old (53.4% girls and 46.6% boys). Each age group consisted of 5 children.

The control group consisted of healthy peers in the age range 6–17 years old (hereinafter referred to as «Controls»), (n=21, 47.7% girls and 52.3% boys). Each age group consisted of 7 children. The groups were representative of age and sex.

Blood samples for measurement of biochemical parameters including total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) obtained by Friedewald's formula [7], high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), apolipoprotein A1 (apoA1), apoB and lipoprotein (a) were taken after at least 8 hours fasting. Non-high-density (non-HDL-C) cholesterol was calculated TC minus HDL-C. Remnant cholesterol (rC) calculated from the standard lipid profile as TC minus LDL-C minus HDL-C. Subjects' blood plasma was also used to quantify the inactive dp-uc isoform of MGP (IDS-iSYS InaKtif MGP® UK) on the IDS-iSYS Multi-Discipline Automated System.

The resting blood pressure was measured in each child in both FH and control groups.

The intima-media complex thickness (cIMT) of the common carotid arteries on the right and left was measured by B-mode ultrasound using the 12 MHz linear transducer L12-5 (Philips, USA). cIMT was calculated as the distance between the leading edge of the lumen — intima interface and the media — adventitia interface on the far wall of the common carotid artery on the longitudinal section, freezed on the R-wave of the electrocardiogram.

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and Ukrainian laws governing research on human subjects.

Statistical analysis. Extended lipid profile data (TC, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, TG, rC, non-LDL-C, apoA1, apoB, lipoprotein (a)), MGP were analyzed with SAS® OnDemand for Academics (SAS Institute Inc, North Carolina, USA). Data were assumed to be normally distributed (verified analytically by Shapiro–Wilk, Kolmogorov–Smirnov, and graphically by Q-Q plot). Continuous variables with a normal distribution were reported as mean with standard deviation, and a t-test was used to compare the data from the FH and control groups. Intragroup comparisons in FH children were made using one-way analysis of variance (ANOVA). Chi-square (χ^2) test was used to compare categorical variables. Pearson correlation was performed to test whether there was a correlation between age and MGP in the FH group. Statistical significance was set at $p \leqslant 0.05$.

Results and discussion of the study

Pearson's chi-squared value was 1.818 with 1 degree of freedom. The corresponding p-value was 0.177, which means there was no significant evidence of an association between sex and the presence of the disease. For Fisher's exact test, the two-tailed p-value was 0.369, which also confirmed the absence of the association.

The lipid profile of the examined children was analyzed and revealed some peculiarities with regard to such parameters as LDC-C, HDL-C, non-HDL-C, VLDL-C, rC, TG, apoB, apoA1 and lipoprotein (a) (Table 1).

Thus, LDL-C levels in all age groups in FH children exceeded the recommended [25] level of <1.8 mmol/L for the high-risk group before 70 years of age to reduce their cardiovascular risk.

None of our subjects had HDL-C below the acceptable [6] range (<1.0 mmol/L).

There were no elevated levels of VLDL-C in the FH and control groups.

Non-HDL levels were elevated in the 10–14 years old age group in FH children and in the 15–18 years old age group in controls. Dyslipidemia — non-HDL levels ⩾3.8 mmol/L —

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

Table 1

Data on the lipid profile of children in the patient and control groups

Assessed data	FH children		Controls		p-value
	Mean	±SD	Mean	±SD	
The 5–9 years old age group					
TC (mmol/L)	6.72	1.34	4.03	2.04	0.22
LDL-C (mmol/L)	5.33	1.25	2.43	1.14	0.18
HDL-C (mmol/L)	1.21	0.30	1.03	0.67	0.64
VLDL-C (mmol/L)	0.33	0.09	0.12	0.08	0.16
TG (mmol/L)	0.97	0.47	0.74	0.33	0.71
rC (mmol/L)	0.17	0.38	0.57	0.12	0.45
Non-HDL-C (mmol/L)	5.66	1.30	2.55	1.86	0.17
apoA1 (g/L)	1.23	0.21	1.07	0.64	0.57
apoB (g/L)	2.13	0.04	0.48	0.07	**0.0008**
Lipoprotein (a) (mg/dL)	58.33	35.80	8.00	3.68	0.34
MGP (pmol/L)	894.00	132.68	170.00	65.47	**0.04**
The 10–14 years old age group					
TC (mmol/L)	6.94	2.25	3.86	1.07	0.06
LDL-C (mmol/L)	3.02	1.21	2.24	0.74	0.33
HDL-C (mmol/L)	1.40	0.63	1.20	0.28	0.58
VLDL-C (mmol/L)	0.27	0.29	0.38	0.33	0.68
TG (mmol/L)	1.47	0.86	1.05	0.59	0.29
rC (mmol/L)	2.53	4.04	0.43	0.31	0.33
Non-HDL-C (mmol/L)	3.29	1.46	2.62	0.78	0.46
apoA1 (g/L)	1.17	0.31	1.23	0.17	0.77
apoB (g/L)	1.43	0.81	0.73	0.22	0.15
Lipoprotein (a) (mg/dL)	47.00	42.88	14.25	3.30	0.17
MGP (pmol/L)	921.67	83.76	419.25	151.35	**0.0037**
The 15–18 years old age group					
TC (mmol/L)	4.88	1.83	4.21	1.63	0.82
LDL-C (mmol/L)	3.44	1.66	2.92	1.52	0.63
HDL-C (mmol/L)	1.29	0.23	1.2	0.26	0.70
VLDL-C (mmol/L)	0.52	0.21	0.54	0.30	0.92
TG (mmol/L)	1.14	0.46	1.29	0.49	0.65
rC (mmol/L)	0.14	0.06	0.47	0.21	**0.02**
Non-HDL-C (mmol/L)	3.96	1.68	3.45	1.69	0.66
apoA1 (g/L)	1.07	0.04	1.57	0.45	0.06
apoB (g/L)	2.21	0.09	1.02	0.25	**<0.0001**
Lipoprotein (a) (mg/dL)	76.75	27.38	18.80	3.83	**0.0056**
MGP (pmol/L)	1166.75	92.35	624.00	87.72	**<0.0001**

Note: values outside the age-specific reference range are highlighted in grey. Statistically significant p-values are shown in bold.

was detected in the 5–9 years old age group and the 15–18 years old age group in FH children. The high-degree correlation was found between non-HDL levels and body weight in controls (r=0.70; p=0.024), while no such correlation existed among those in the FH group.

Remnant cholesterol (rC) levels were significantly elevated (⩾0.75 mmol/L) only in FH children in the 10–14 years old age group. Also, levels of rC in FH children aged 15–18 years old were statistically significantly different from those in the control group (t=-2,99; p=0.002; 95% CI [-0,06; –0,58]).

All age groups in FH children and controls were found to have apoA1 levels below the acceptable [6] level.

Statistically significant differences in apoB levels were found in FH children in the 5–9 years old age group (t=-35,97; p=0.0008; 95% CI [-1,85; -1,45]) and the 15–18 years old age group (t=-8,88; p<0.0001; 95% CI [-1,50; -0,87]).

Lipoprotein (a) levels in the 10–14 years old age group in FH children were 31 to 50 mg/dL, which according to the recommendation [12] is classified as a high risk of cardiovascular disease. Very high-risk lipoprotein (a) levels (⩾51 mg/dL) were found in children 5–9 years old and 15–18 years old in the FH group. Lipoprotein (a) levels in the 15–18 years old age group in FH children significantly differ from those of

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

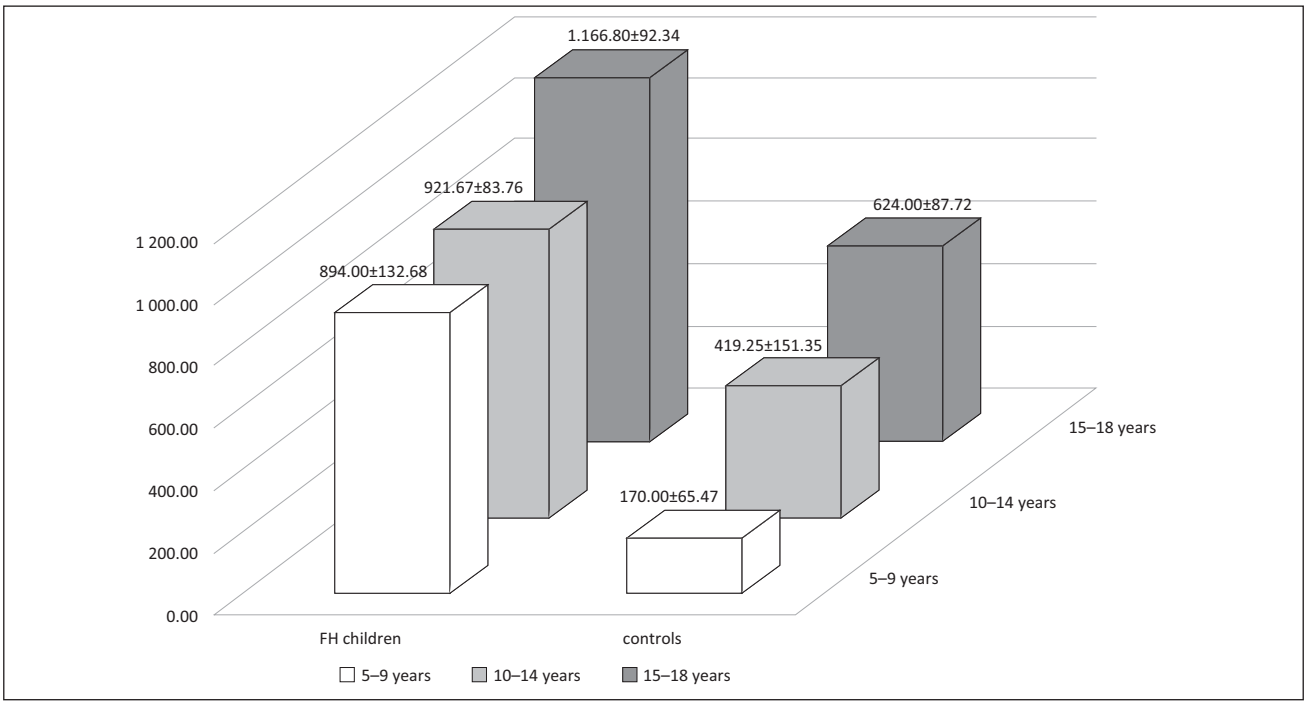

Fig. 1. Mean concentration values of dp-uc matrix Gla protein levels in FH children and controls, by age group

the control group (t=-3,94; p=0.0056; 95% CI [-76,75; -19,14]).

The analysis of the descriptive statistics showed that the 5–9 years old age group in FH children had higher mean values for dp-uc MGP (M=894.00, SD=132.68) than their healthy peers (M=170.00, SD=65.47), (Fig. 1). The FH group aged 10–14 years old also had higher mean values (M=921.67, SD=83.76) than the 10–14 years old age group of controls (M=419.25, SD=151.35). The FH children in the 15–18 years old age group had higher values for dp-uc MGP (M=1166.8, SD=92.34) than the control group (M=624.0, SD=87.72).

A two-sided t-test for independent samples (assumed equal variance, p=0.88) showed that circulating dp-uc MGP levels in the 5–9 years old age group in FH children were statistically significantly different from control group levels at the same age (t=-4.73; p=0.004; 95% CI [-1383.2; -64.80]). There was also a significant difference in MGP levels in the 10–14 years old age group between the FH children and controls (t=-5.11; p=0.0037; 95% CI [-755.0; -249.8]), as well as among research subjects in the 15–18 years old age group (t=-9.02; p<0.0001; 95% CI [-685.1; -400.4]).

A Pearson correlation was performed to test if there is a relationship between age and MGP. The results of the Pearson correlation indicated that there was a significant correlation between age and MGP level in group FH children, r=0.81, p=0.0039. A similar relationship of the same strength was also present in the control group (r=0.89, p=0.0005).

There was sufficient evidence to conclude that there were statistically significant differences in mean MGP levels between age groups in FH children (F=7.58, p=0.0177).

The blood pressure indices were within the normal range (50–75th percentiles) in both FH children and controls (Table 2).

cIMT on both sides did not exceed 0.9 mm both in the FH children and control groups, while statistically significant difference of left cIMT was found in the 15–18 years old age group (t=-3,08; p=0.001; 95% CI [-6,44; -0,84]).

Discussion

The pattern of lipid profile changes in our pediatric patients with heterozygous FH includes significantly elevated LDL-C levels, despite the maximum-tolerated statin therapy and adherence to a specific diet (CHILD-1) for at least 6 months. S. Béliard [2] notes that about 20% of patients with heterozygous FH fail to achieve LDL-C goal levels <2.6 mmol/L when using statins and/or other lipid-lowering drugs such as ezetimibe and/or bile acid sequestrants, a finding that is interpreted as the treatment's lack of efficacy in these patients.

FH children had no HDL-C levels below the acceptable value (1.0 mmol/L), which is generally consistent with the literature [17]. Attention should be drawn to current trends regarding the question of HDL-C dysfunctionality [18], where its level within the reference values did not guarantee effective reverse cholesterol transport. Accord-

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

Table 2

Data on arterial blood pressure and carotid intima-media thickness in the FH and control groups

Assessed data	FH children		Controls		p-value
	Mean	± SD	Mean	±SD	
The 5–9 years old age group					
Systolic blood pressure (mmHg)	119.00	9.64	124.00	8.13	0.69
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.33	10.06	61.00	5.80	0.39
Right cIMT* (mm)	0.460	0.252	0.178	0.205	0.43
Left cIMT (mm)	0.484	0.308	0.176	0.401	0.47
The 10–14 years old age group					
Systolic blood pressure (mmHg)	112.00	6.00	119.25	6.39	0.18
Diastolic blood pressure (mmHg)	64.00	10.00	73.25	8.99	0.25
Right cIMT (mm)	0.326	0.230	0.175	0.220	0.37
Left cIMT (mm)	0.322	0.219	0.199	0.370	0.40
The 15–18 years old age group					
Systolic blood pressure (mmHg)	117.75	6.89	126.80	5.71	0.06
Diastolic blood pressure (mmHg)	68.75	8.95	69.60	9.76	0.89
Right cIMT (mm)	0.662	0.183	0.371	0.263	0.10
Left cIMT (mm)	0.696	0.114	0.331	0.211	**0.001**

Note: Statistically significant p-values are shown in bold. *cIMT — intima-media complex thickness.

ing to S.T. Chiesa (2019) [3], an inverse correlation of HDL-C with cardiovascular risk has been confirmed, but a lack of causality in reducing this cardiovascular risk has also been established.

The elevated levels of VLDL-C, which are considered to be a biomarker for major adverse cardiovascular events in the general population [8], were not observed in our sample. Despite the fact that TG levels were slightly elevated in the 10–14 years old and 15–18 years old age group in FH children, as well as in the 10–14 years old age group in controls, the critical level [16] for cardiovascular risk of 2 to 10 mmol/L was not exceeded.

Elevated non-HDL-C levels in the 10–14 years old age group in FH children and the 15–18 years old age group in controls, and dyslipidemia in the 5–9 years old and 15–18 years old age group in FH children, indicate an increased risk of cardiovascular disease in the FH group as well as in the control group, where non-HDL-C levels and weight are also correlated. According to the M. Juonala (2020) study [10], elevated levels of non-HDL-C, especially among 15–19 year-olds, strongly predicted increased thickness of the intima-media complex in adulthood. No thickening of carotid intima-media complex in all age groups of FH children was observed, which may suggest subclinical nature of atherosclerotic changes.

Remnant cholesterol, which is also referred to as the sum of non-LDL-C and non-HDL-C, was significantly elevated in FH children aged 10–14 years old. rC levels are significantly associated [13] with residual cardiovascular risk after LDL-C lowering, but how high this residual risk is in patients with FH remains unclear.

ApoB levels did not exceed the recommended level [6] among the FH group.

The reduced apoA1 protein levels found in all age groups in both FH children and controls suggest a possible lack of protection from LDL oxidation and its pro-inflammatory properties [15].

Lipoprotein (a), which like apoB-containing lipids is known to be atherogenic, was critically elevated in adolescents (10–14 years old) and young adults (15–18 years old) within our FH sample. According to a study by R. Rikhi (2022) [20], a group of patients with LDL-C levels >2.6 mmol/L and lipoprotein (a) >50 mg/dL showed a significantly higher risk of acute coronary syndrome in the next 13.4 years of follow-up compared with patient groups whose LDL-C and lipoprotein (a) levels were significantly lower. In addition to determining lipoprotein (a) levels, FH children may also need to be screened for apoE genotype.

According to the Roadmap for Cholesterol 2022 [19], issued by the World Heart Federation (WHF), the evaluation of an extended lipid profile, including a one-time determination of apoA1, apoB and lipoprotein (a), for children with FH as high-risk patients is of fundamental importance. In accordance with the WHF Roadmap principle of «the earlier — the better» and «the lower — the better», physicians should be aiming at early identification of patients with elevated LDL-C, and in the case of FH, timely diagnosis and appropriate treatment aimed at reducing LDL-C below

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

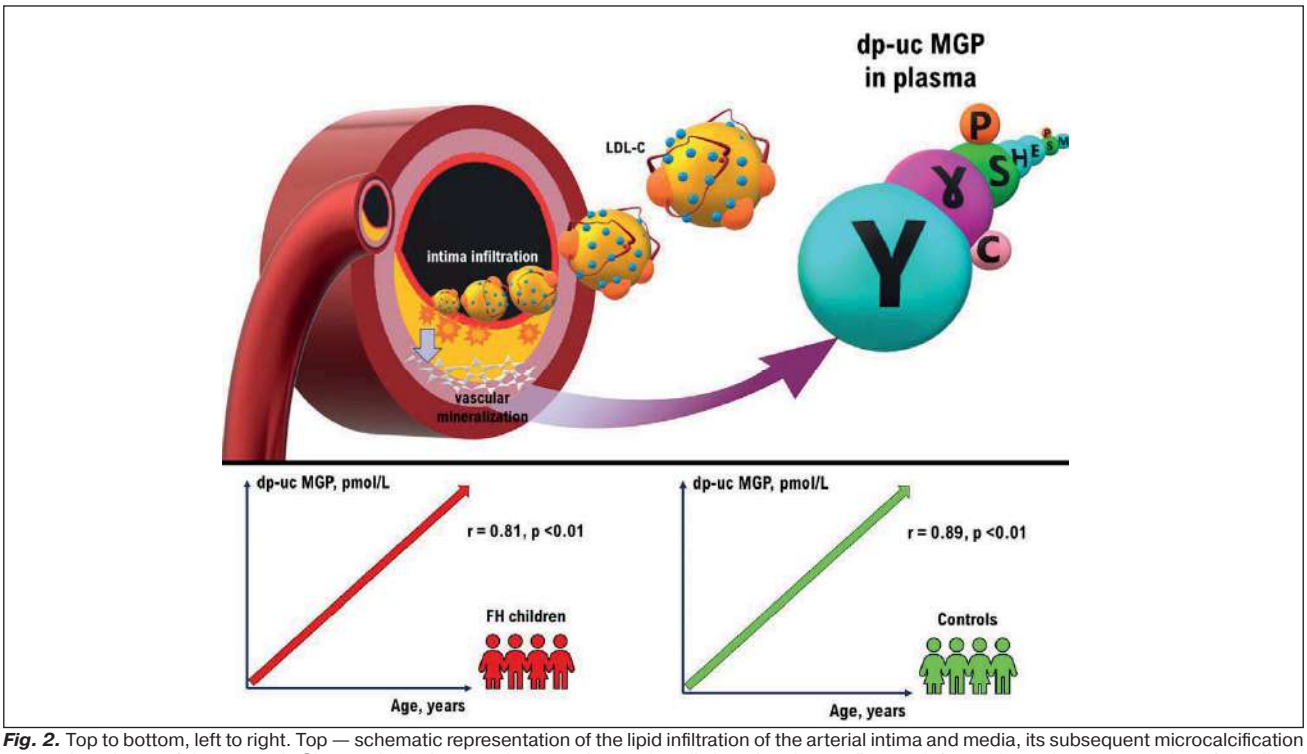

Fig. 2. Top to bottom, left to right. Top — schematic representation of the lipid infiltration of the arterial intima and media, its subsequent microcalcification and — the release of dp-uc matrix Gla protein by the vascular smooth muscle cells into the plasma. Bottom left — schematic representation of the direct high positive correlation between dp-uc MGP levels in plasma and age in the FH group. Bottom right — schematic representation of the direct high positive correlation between dp-uc MGP levels in plasma and age in controls

1.8 mmol/L, thus minimizing the cardiovascular risk for these pediatric patients in the future.

Our study showed a high correlation between dp-uc MGP levels and age in both FH children and controls (Fig. 2).

There is the correlation with FH diagnosis and dp-uc MGP elevation in blood plasma, as the arterial media calcification marker was significantly elevated in our pediatric patients with FH compared to the controls. In this regard, MGP could be used as a marker of vascular microcalcification [26] regardless of etiology. A. Jaminon (2020) [9] also confirmed MGP levels as an independent predictor of intimal and medial calcification and an influencing factor on arterial stiffness and cardiovascular morbidity and mortality. The possible use of vitamin K_2 (or menaquinone-7) as one of the prerequisites for MGP carboxylation, thereby preventing mineralization of the vascular intima and media, is considered one of the ways to prevent microcalcifications. However, there is a paucity of literature data regarding the possible effect of menaquinone on the microcalcification reversibility in the vascular walls in patients with FH. So far, such placebo-controlled studies have been conducted in adults with chronic kidney disease or other cardiovascular disease, but menaquinone supplements have had no or little effect on femoral artery cIMT or calcium-score screening heart test. The question of conducting similar research in the pediatric population is now being considered.

As in the R.C. Shroff study [22], no association was found between dp-uc MGP levels and carotid cIMT in our study. Our subjects' blood pressure indices were within reference range, further confirming the subclinical nature of vascular disease in FH children and the importance of laboratory diagnosis in identifying such patients.

Conclusions

Lipid profiling for FH should be performed in addition to family health history check and cascade screening, as vascular changes at 5–18 years old of age remain subclinical, and the instrumental tests available in routine medical practice are not sensitive enough to detect them, therefore, preventive or therapeutic measures cannot be initiated promptly.

Lipid profile changes in FH children were characterized by high levels of LDL-C, non-HDL-C and lipoprotein (a) in the 5–9 years old age group; in the 10–14 years age group — high levels of LDL-C, TG, rC, non-HDL-C and lipoprotein (a); in the 15–18 years old age group — high levels of LDL-C, TG, non-HDL-C and lipoprotein (a). At the same time, the most marked dyslipidemia changes were evident in children aged 10–14 years old

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

in the FH group. apoA1 levels were significantly decreased in all FH children. Elevated levels of lipoprotein (a) (>30 mg/dL) in FH children were found in all age groups, suggesting that elevated lipoprotein levels can be used as a factor for cardiovascular risk stratification.

Thus, from our perspective, the assessment of an extended lipid profile including apoA1, apoB and lipoprotein (a) at least once in a lifetime is crucial for pediatric patients with FH.

Dp-uc MGP levels were significantly elevated in all age groups of FH children compared to healthy peers. The evaluation of circulating MGP in pediatric patients with FH can be used as a marker of vascular wall calcification, which may allow early preventive measures against microcalcification to be developed. In patients with FH, the assessment of dp-uc MGP levels may provide a back-up screening method for reducing cardiovascular morbidity and mortality.

Funding Statement. The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Balder J, Lansberg P, Hof M, Wiegman A, Hutten B, Kuivenhoven J. (2018, Sep). Pediatric lipid reference values in the general population: The Dutch lifelines cohort study. Journal of Clinical Lipidology. 12 (5): 1208–1216. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.011.
2. Béliard S, Carreau V, Carrié A, Giral P, Duchêne E, Farnier M et al. (2014). Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. Atherosclerosis. 234 (1): 136–141. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.021.
3. Chiesa ST, Charakida M. (2019). High-Density Lipoprotein Function and Dysfunction in Health and Disease. Cardiovascular Drugs and Therapy. 33 (2): 207–219. https://doi.org/10.1007/s10557-018-06846-w.
4. De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS et al. (2019). Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 139 (13): e603–e634. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000618.
5. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL et al. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European heart journal. 32 (14): 1769–1818. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158.
6. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, & National Heart, Lung, and Blood Institute. (2011). Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 128 (5): S213–S256. https://doi.org/10.1542/peds.2009–2107C.
7. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clinical chemistry. 18 (6): 499–502.
8. Heidemann BE, Koopal C, Bots ML, Asselbergs FW, Westerink J,Visseren FL. (2021). The relation between VLDL-cholesterol and risk of cardiovascular events in patients with manifest cardiovascular disease. International Journal of Cardiology. 322: 251–257. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.030.
9. Jaminon A, Dai L, Qureshi AR, Evenepoel P, Ripsweden J, Söderberg M, Witasp A, Olauson H, Schurgers LJ, Stenvinkel P. (2020). Matrix Gla protein is an independent predictor of both intimal and medial vascular calcification in chronic kidney disease. Scientific reports. 10 (1): 6586. https://doi.org/10.1038/s41598-020-63013-8.
10. Juonala M, Wu F, Sinaiko A, Woo JG, Urbina EM, Jacobs D et al. (2020). Non-HDL Cholesterol Levels in Childhood and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood. Pediatrics. 145: 4. https://doi.org/10.1542/peds.2019-2114.
11. Kavey REW, Manlhiot C, Runeckles K, Collins T, Gidding SS, Demczko M et al. (2020, Nov). Effectiveness and Safety of Statin Therapy in Children: A Real-World Clinical Practice Experience. CJC Open. 2 (6): 473–482. https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.06.002.
12. Kronenberg F, Mora S, Stroes E, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L et al. (2022). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. European heart journal. 43 (39): 3925–3946. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361.
13. Krysa JA, Vine DF, Beilin LJ, Burrows S, Huang RC, Mori TA, Proctor SD. (2020). ApoB48-remnant lipoproteins are associated with increased cardiometabolic risk in adolescents. Atherosclerosis. 302: 20–26. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.021.
14. Liabeuf S, Desjardins L, Diouf M, Temmar M, Renard C, Choukroun G, Massy ZA. (2015). The Addition of Vascular Calcification Scores to Traditional Risk Factors Improves Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Chronic Kidney Disease. PloS one. 10 (7): e0131707. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131707.
15. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. (2011). HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. Nature Reviews Cardiology. 8 (4): 222–232. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.222.
16. Nordestgaard BG, Varbo A. (2014). Triglycerides and cardiovascular disease. The Lancet. 384 (9943): 626–635. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61177-6.
17. Pejic RN. (2014). Familial hypercholesterolemia. The Ochsner journal. 14 (4): 669–672.
18. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. (2019). Biological Consequences of Dysfunctional HDL. Current Medicinal Chemistry. 26 (9): 1644–1664. https://doi.org/10.2174/0929867325666180530110543.

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

19. Ray KK, Ference BA, Séverin T, Blom D, Nicholls SJ, Shiba MH et al. (2022). World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. Global Heart. 17 (1): 75. https://doi.org/10.5334/gh.1154.
20. Rikhi R, Hammoud A, Ashburn N, Snavely AC, Michos ED, Chevli P, Tsai MY, Herrington D, Shapiro MD. (2022). Relationship of low-density lipoprotein-cholesterol and lipoprotein(a) to cardiovascular risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.10.004.
21. Schurgers LJ, Spronk HM, Skepper JN, Hackeng TM, Shanahan CM, Vermeer C, Weissberg PL, Proudfoot D. (2007). Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. Journal of thrombosis and haemostasis. JTH. 5 (12): 2503–2511. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02758.x.
22. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G et al. (2008). The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not Matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. Nephrology Dialysis Transplantation. 23 (10): 3263–3271. https://doi.org/10.1093/ndt/gfn226.
23. Tintut Y, Hsu JJ, Demer LL. (2018). Lipoproteins in Cardiovascular Calcification: Potential Targets and Challenges. Frontiers in Cardiovascular Medicine: 5. https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00172.
24. Vermeer C, Drummen NEA, Knapen MHJ, Zandbergen FJ. (2015). Uncarboxylated Matrix Gla Protein as a Biomarker in Cardiovascular Disease: Applications for Research and for Routine Diagnostics. In: Patel, V., Preedy, V. (eds) Biomarkers in Cardiovascular Disease. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7741-5_14-1.
25. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 42 (34): 3227–3337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484.
26. Zanoli L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM et al. (2019). Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 30 (6): 918–928. https://doi.org/10.1681/ASN.2019020117.

Відомості про авторів:
Марушко Тетяна Вікторівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. https://orcid.org/0000-0002-0442-2695.
Куріліна Тетяна Валеріївна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії № 2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. https://orcid.org/0000-0003-3828-2173.
Кульчицька Єва-Емілія Богданівна — асист. каф. педіатрії № 2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. https://orcid.org/0000-0003-4910-8234.
Стаття надійшла до редакції 28.09.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.

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

УДК 616.683:616.34-007.43-053-089:611.018:572.7

А.В. Гаврилюк, В.С. Конопліцький

Дослідження вікових морфологічних змін вагінального відростка очеревини в дітей

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 21-24. doi 10.15574/SP.2022.128.21

For citation: Havryliuk AV, Konoplitskyi VS. (2022). Study of age-related morphological changes in the vaginal process of the peritoneum in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 21-24. doi 10.15574/SP.2022.128.21.

Статистика стверджує, що нозології, які є наслідком порушення облітерації вагінального відростка очеревини, (пахова грижа, гідроцеле оболонок яєчка, кіста елементів сім'яного канатика), зберігають високий рівень у структурі дитячих захворювань. За даними літератури, вищеперераховані захворювання та ускладнення при їхньому лікуванні можуть спричинити чоловічу інфертильність, що, своєю чергою, призведе до зниження показників репродуктивного здоров'я нації.

Мета — вивчити зміни морфологічних структур у препараті вагінального відростка очеревини відповідно до віку дитини.

Матеріали та методи. Аналіз проведено серед дітей віком до 8 років, обох статей, з порушенням облітерації вагінального відростка очеревини (пахові грижі, водянки, кісти елементів сім'яного канатика). Під час хірургічного лікування пацієнтів набрано матеріал стінки вагінального відростка очеревини для подальшого морфологічного дослідження.

Результати. У гістологічних препаратах виявлено м'язові, фіброзні та жирові елементи в різних співвідношеннях. Встановлено наявність дегенеративних патогістологічних змін, які спричиняють розвиток грижових дефектів пахового каналу. Отже, виявлено віковий розвиток процесів атрофії м'язових волокон із вакантним заміщенням переважно жировою тканиною.

Висновки. Аналізуючи проведені гістологічні спостереження вагінального відростка очеревини в дітей з порушенням облітерації цього відростка, можна зробити висновок про пряму залежність кількості жирових елементів у тканині вагінального відростка від віку дитини та про обернену залежність м'язових елементів у тканині вагінального відростка від віку дитини.

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: вагінальний відросток очеревини, пахова грижа, гідроцеле оболонок яєчка, гістологічне дослідження, морфологічні показники, діти, операція за Дюамелем, операція за Россом.

Study of age-related morphological changes in the vaginal process of the peritoneum in children

A.V. Havryliuk, V.S. Konoplitskyi

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine

Statistics state that nosologies resulting from an impaired obliteration of the processus vaginalis of the peritoneum (inguinal hernia, testicular hydrocele, cyst of spermatic cord elements) maintain a high level in the statistics of children's diseases. According to the literature, the above-mentioned diseases and complications in their treatment can cause male infertility which, in turn, will lead to a decrease in the reproductive health of the nation.

Purpose — to study changes in morphological structures in the specimen of the vaginal process of the peritoneum based on the age of the child.

Materials and methods. Children under the age of 8 years old, of both sexes, with an impaired obliteration of the vaginal process of the peritoneum (inguinal hernias, hydroceles, cysts of the elements of the spermatic cord) were subjected to the study. During the surgical procedure, surgical specimen of the wall of the processus vaginalis of the peritoneum was collected for the purpose of further morphological examination.

Results. Muscular, fibrous and fatty elements in different proportions were found in histological specimens. The presence of degenerative pathohistological changes that contribute to the development of hernial defects of the inguinal canal was established. Thus, there is an age-related development of the muscle fibers atrophy of the processes with vacant replacement mainly by adipose tissue.

Conclusions. Therefore, by analyzing the histological observations of the vaginal process of the peritoneum in children with an impaired obliteration of the vaginal process of the peritoneum, it is possible to draw a conclusion that the amount of fatty elements in the tissue of the vaginal process directly depends on the age of the child and the muscle elements in the tissue of the vaginal process inversely depend on the age of the child.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: vaginal peritoneum, inguinal hernia, testicular hydrocele, histological examination, morphological indicators, children, Duhamel hernia repair, Ross hydrocele repair.

Вступ

З розвитком медицини не зменшилася зацікавленість фахових працівників до захворювань, які вже вивчені на достатньому рівні. Особливе місце в цьому розділі посідають захворювання в дитячому віці, що впливають на подальше життя та можливість продовжувати рід. Відомо, що багато дитячих недуг беруть свій початок ще з внутрішньоутробного розвитку, хоча можуть проявлятися навіть не відразу після народження. З огляду на це патологічні стани, які впливають на репродуктивну систему, є надзвичайно важливими для вивчення в педіатричній практиці.

Статистика стверджує, що нозології, які є наслідком порушення облітерації вагінального відростка очеревини (пахова грижа, гідро-

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

целе оболонок яєчка, кіста елементів сім'яного канатика), зберігають високий рівень у статистиці дитячих захворювань [3,6,10]. За даними літератури, вищезазначені захворювання та ускладнення при їхньому лікуванні можуть спричинити чоловічу інфертильність, що, своєю чергою, приведе до зниження показників репродуктивного здоров'я нації [1–4,7]. Отже, зацікавленість вчених проблематикою порушення облітерації вагінального відростка очеревини залишається високою.

У науковій літературі приділено певне значення вивченню патоморфологічних особливостей вагінального відростка очеревини (який є і грижовим мішком при пахових грижах) [5,7,9,12]. Помічено гістологічні особливості цього анатомічного утворення, але внаслідок відсутності точних даних про етіологію захворювання нами продовжено вивчення морфологічних особливостей вагінального відростка очеревини залежно від віку дитини.

Мета дослідження — вивчити зміни морфологічних структур у препараті вагінального відростка очеревини відповідно до віку дитини.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 82 дитини, яким виконано оперативну корекцію патології необлітерованого вагінального відростка очеревини. Дітей проліковано в умовах Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради» у період 2016–2021 рр.

Окрім проспективного аналізу пацієнтів (38 (46,3%) дітей), ретроспективно оцінено 44 (53,7%) історії хвороб. Проаналізовано дітей віком до 8 років. Досліджувану групу поділено за статтю на 25 (30,5%) дівчат і 57 (69,5) хлопців.

Для наукового аналізу відібрано пацієнтів, у яких виявлено захворювання, пов'язані з порушенням облітерації вагінального відростка очеревини, зокрема, пахову грижу (53 (64,6%) дитини), гідроцеле оболонок яєчка (24 (29,3%) дитини), кісту елементів сім'яного канатика (5 (6,1%) дітей). Серед сукупності усіх пацієнтів, які ввійшли в дослідження, правобічний процес виявлено у 52 (63,4%) дітей, лівобічний — у 26 (31,7%) пацієнтів, з обох боків — у 4 (4,9%) дітей.

Пацієнтам із паховими грижами проведено оперативну корекцію за Дюамелем, за наявності гідроцеле оболонок яєчка виконано оперативне лікування за Россом, під час діагностування кісти елементів сім'яного канатика проведено видалення кісти елементів сім'яного канатика. Під час хірургічного лікування набрано операційний матеріал для подальшого морфологічного дослідження.

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

Забраний матеріал фіксували 10% водним розчином нейтрального формаліну протягом 48 годин, потім промивали проточною водою, у подальшому проводили його зневоднення в системі багатоатомних спиртів і заливали в парафін за стандартною схемою. Приготовані напівтонкі зрізи товщиною 7–8 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином (основний метод забарвлення гістологічних препаратів) і проводили ШИК-реакцію для забарвлення фібрину. Виконували оцінку патологічних змін і реакцій тканин у процесі виникнення та загоєння ран (стан і склад тканин у краях та дні рани, наявність та характер патологічних і репаративних змін у ній), характер порушень мікрогемоциркуляції. Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа «OLIMPUS BX 41» (МОЗ України, Свідоцтво про державну реєстрацію № 8120/2008, код 9011800000) із застосуванням збільшень у 40, 100, 200 та 400 разів. Візуалізацію зображення та морфометрію здійснювали за допомогою морфометричної програми «Quickphoto micro 2.3» (ліцензійна згода № 925113924), що дає змогу проводити 2737 пікселей. При мікроскопії гістологічних препаратів і вивченні отриманих цифрових зображень оцінювали стан і склад тканин у ранах, наявність та характер патологічних і репаративних змін. Склад і співвідношення елементів запальної клітинної інфільтрації вивчали за допомогою імерсійної мікроскопії (збільшення ×100). Підрахунок паличкоядерних лейкоцитів, лімфоїдних, макрофагальних елементів здійснювали не менше ніж у 10 полях зору.

Результати дослідження та їх обговорення

Науковці стверджують про гормональний дисбаланс антенатального періоду як про причину виникнення порушення облітерації вагінального відростка очеревини. Саме гор-

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

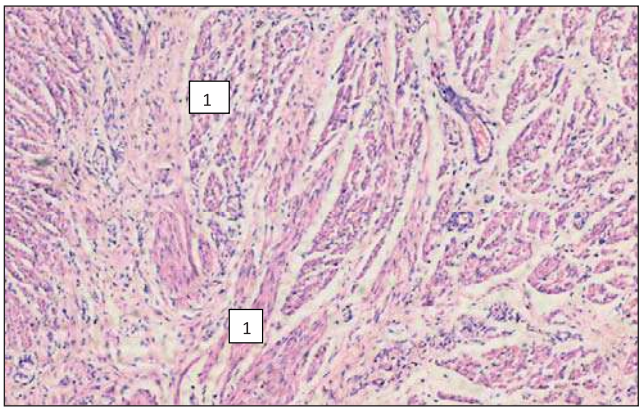

Рис. 1. Множинні гладком'язові пучки серед фіброзної тканини (1) у необлітерованому вагінальному відростку очеревини. Забарвлення гематоксилін та еозин. ×100

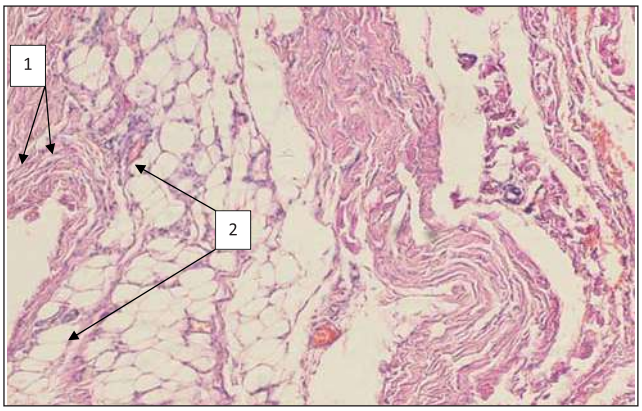

Рис. 2. Прошарки фіброзної (1) і жирової тканини (2) у структурі стінки необлітерованого вагінального відростка очеревини. Забарвлення гематоксилін та еозин. ×100

мональні зрушення під час внутрішньоутробного розвитку впливають на відсутність регресії гладко-м'язових елементів, наслідком чого є порушення облітерації вагінального відростка очеревини [8,11]. Це змусило нас дослідити гістологічну будову вагінального відростка очеревини дітей відповідно до їхнього віку.

У досліджуваних зразках операційного матеріалу виявлено посмуговану (скелетну) м'язову та гладком'язову тканину. М'язові клітини (волокна, симпласти, міоцити) залягають на різній відстані одна від одної. Численні ядра мають овальну форму та розташовані по 154–162 по периферії клітин під сарколемою (клітинною оболонкою). Деякі ядра відокремлені від міофібрил зоною просвітленої саркоплазми. Міосателіти (камбіальний резерв м'язової тканини скелетного типу) виявлено лише в окремих препаратах. Посмугованість міофібрил досить чітка, але відмічено зони з відносною гомогенізацією фібрилярних структур. Відстань між дисками міофібрил неоднакова в різних волокнах, у середині окремих клітин у різних їхніх зонах відстань між дисками значно різниться. Типовим також є розволокнення міофібрил у деяких ділянках м'язового волокна. У таких зонах міофібрили розділені світлою саркоплазмою, розташовані на значній відстані одна від одної. Виявлено клітини хвилястої форми, у яких розташовані звивисті міофібрили. У сполучнотканинних проміжках (ендомізії) клітинний інфільтрат незначний та представлений поодинокими фібробластами, лімфоцитами, лаброцитами (тучними клітинами); у кровоносних судинах дрібного калібру визначаються поодинокі й сладжійовані еритроцити, деякі з ознаками гемолізу. Подекуди відмічено тромбоз судин еритроцитарними агрегатами. Подекуди виявлено тонкі прошарки фіброзної та жирової тканини між м'язовими волокнами.

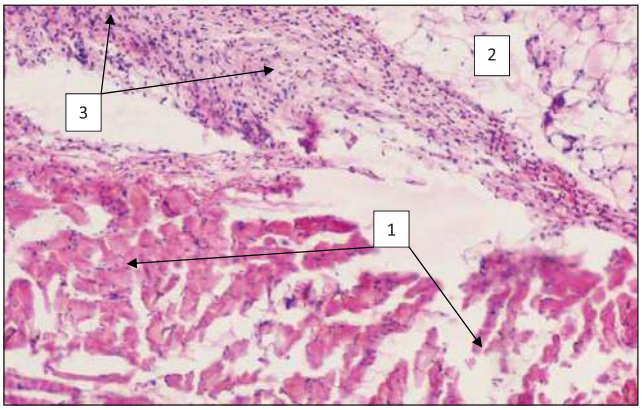

Рис. 3. Поперечно-посмугований розволокнений м'яз (1) у структурі стінки вагінального відростка очеревини, тонкий прошарок жирової тканини (2), оформлена клітинна фіброзна тканина без колагенових волокон (3). Забарвлення гематоксилін та еозин. ×100

Визначено товсті та тонкі прошарки пухкої та оформленої фіброзної тканини між м'язовими волокнами та їхніми пучками; атрофію м'язових волокон: витончення та розволокнення, дистрофічні зміни у вигляді неоднорідності пофарбування, їхні гомогенізації (рис. 1). Характерною рисою є наявність широких міжфібрилярних щілин, подекуди фрагментація міофібрил; патологічні структури м'язових волокон: жмутки звивистих і розщеплених міофібрил, надмірне їхнє скорочення.

Отже, встановлено дегенеративні патогістологічні зміни внутрішнього косого м'яза, які призводять до розвитку грижових дефектів пахового каналу.

Окрім м'язових структур вагінального відростка очеревини й фіброзної тканини, нами виявлено та досліджено наявність жирової тканини в обстежуваних зразках (рис. 2).

Проведено порівняння наявності та кількості м'язових, фіброзних і жирових елементів у досліджуваних зразках (рис. 3). При цьому оглянуто та проаналізовано співвідношення цих елементів поетапно до віку дітей, морфологічний субстрат яких досліджувався. Зміни

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

фіброзної тканини були різними: від набряку, розволокнення колагенових волокон до дезорганізації сполучної тканини.

Отже, визначено віковий розвиток процесів атрофії м'язових волокон із вакантним заміщенням переважно жировою тканиною, тобто кількість жирових елементів у гістологічному матеріалі зростає зі збільшенням віку дитини. Протилежний процес виявлено з м'язовими елементами: зі збільшенням віку дитини кількість м'язових елементів зменшується.

Висновки

Аналізуючи проведені гістологічні спостереження вагінального відростка очеревини в дітей з порушенням облітерації цього відростка, можна зробити висновок про пряму залежність кількості жирових елементів у тканині вагінального відростка від віку дитини та про обернену залежність м'язових елементів у тканині вагінального відростка від віку дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Baibakov V. (2019). Morphological features of drainage systems of the testicle. Klinicheskaia khirurgiia. 86 (6): 47–52.
2. Baibakov V. (2019). Clinical study of morphological changes in the arterial blood supply of the testicle in children. Klinicheskaia khirurgiia. 86 (3): 46–51.
3. Baibakov VM. (2017). Laparoscopic method of correction of bilateral inguinal hernia in children. Shpytalna khirurhiia zhurnal imeni lia kovalchuka. 4: 118–122. [Байбаков ВМ. (2017). Лапароскопічна корекція двосторонніх пахвинних гриж у дітей. Шпитальна хірургія Журнал імені ЛЯ Ковальчука. 4: 118–122].
4. Baibakov VM. (2020). Surgical tactics in recurrent inguinal hernias at the children. Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960). 73 (9 cz. 2): 2014–2016.
5. Baybakov VM. (2013). Clinical and morphologic changes in lymphatic drainage channel as a link in impairment of testicular germ vaginal obliteration of the peritoneum in children. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 13; 4 (44): 72–77. [Байбаков ВМ. (2013). Клініко-морфологічні зміни лімфатичного русла як ланки дренажних систем яєчка при порушенні облітерації вагінального паростка очеревини у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 13; 4 (44): 72–77].
6. Baybakov VM. (2017). Laparoscopic correction of uncomplicated inguinal hernia in children. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 17; 2 (58): 79–82. [Байбаков ВМ. (2017). Спосіб лапароскопічної корекції неускладнених пахвинних гриж у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 17; 2 (58): 79–82].
7. Baybakov VM. (2018). Anatomical and topographic peculiarities of testicle drainage systems. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 18; 1 (61): 156–161. [Байбаков В. (2018). Анатомо-топографічні особливості дренажних систем яєчка. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 18; 1 (61): 156–161].
8. Fourie N, Banieghbal B. (2017). Pediatric hydrocele: A comprehensive review. Clin Surg. 2: 1448.
9. Gorbatyuk OM, Stechenko LA, Timchenko AS, Gorbatyuk DL, Iurgenko VP, Koval ED. (2000). Clinical and experimental estimation of a morpho-immunological condition of injured testicle. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 3: 118. [Горбатюк ДЛ, Юрженко ВП, Коваль ОД. (2000). Клініко-експериментальна оцінка морфоімунного стану травмованого яєчка. Український медичний часопис. 3: 118].
10. Gorbatyuk OM. (2021). Incarcerated inguinal hernia in newborns and infants. Neonatology, surgery and perinatal medicine. 11; 3 (41): 41–45. [Горбатюк ОМ. (2021). Защемлені пахові грижі у новонароджених і немовлят. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 11; 3 (41): 41–45].
11. Tanyel FC. (2004). Obliteration of processus vaginalis: aberrations in the regulatory mechanism result in an inguinal hernia, hydrocele or undescended testis. Turkish Journal of Pediatrics. 46: 18–27.
12. Zhurilo IP, Maltsev VN, Haragezov AM, Scherbinin AV, Fomenko SA, Scherbinin AA. (2014). Giant abdominoscrotal hydrocele in child. Khirurhiia dytiachoho viku. 1–2: 79–81. [Журило ИП, Мальцев ВН, Харагезов АМ, Щербинин АВ, Фоменко СА, Щербинин АА. (2014). Гигантское абдоминальномошоночное гидроцеле у ребенка. Хірургія дитячого віку. 1–2: 79–81].

Відомості про авторів:
Гаврилюк Андрій Валерійович — аспірант каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова 56.
https://orcid.org/0000-0001-6253-1040.
Конопліцький Віктор Сергійович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова 56.
https://orcid.org/0000-0001-9525-1547.
Стаття надійшла до редакції 02.10.2022 р., прийнята до друку 19.12.2022 р.

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

УДК 616.248-053.2-036.1-07-085.25.017

О.К. Колоскова, Г.А. Білик, У.І. Марусик, С.І. Тарнавська

Клінічні особливості персистування бронхіальної астми в дітей за альтернативного вмісту маркерів ремоделінгу в дихальних шляхах

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 25-31. doi 10.15574/SP.2022.128.25

For citation: Koloskova OK, Biluk HA, Marusyk UI, Tarnavska SI. (2022). Clinical features of bronchial asthma persistence in children with alternative content of respiratory tract remodeling markers. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 25-31. doi 10.15574/SP.2022.128.25.

Дослідження бронхіального ремоделінгу та ролі процесів ангіогенезу в ньому наразі є актуальними для виявлення фенотипових особливостей перебігу бронхіальної астми в дітей і потребують подальшого вивчення для розроблення профілактичних та лікувальних заходів.

Мета — для оптимізації лікувально-профілактичних заходів при персистувальній бронхіальній астмі (пБА) у дітей визначити клініч-но-анамнестичні особливості її фенотипу з урахуванням накопичення в дихальних шляхах медіаторів неоангіогенезу (фактора росту ендотелію судин — VEGF, матрична металопротеїназа-9 — MMP-9) як маркерів ремоделінгу бронхів.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 116 дітей, хворих на пБА, віком від 6 до 17 років (середній вік — 11,6±0,29 року), з тривалістю захворювання 4,9±0,38 року. Сформовано три клінічні групи: I група — 37 дітей, хворих на пБА, із показниками VEGF >80,0 нг/мл та MMP-9 >5,2 нг/мл у надосадовій рідині мокротиння; II група — 41 дитина з перевищенням одного з наведених маркерів; контрольна група — 38 пацієнтів зі значеннями даних біомаркерів, нижчими за медіанні (VEGF <80,0 нг/мл і MMP-9 <5,2 нг/мл). За основними клінічними характеристиками групи спостереження були порівнюваними.

Результати. Показано, що неконтрольована пБА (сума балів >20) упродовж чотирирічного спостереження найчастіше спостерігалася в дітей I і II груп, а вказівки на недостатній контроль пБА засвідчили вірогідний ризик розвитку структурних змін бронхів: відношення шансів (ВШ) — 2,23 (95% довірчий інтервал (ДІ): 1,2–4,1), відносний ризик (ВР) — 1,5 (95% ДІ: 1,0–2,2), абсолютний ризик (АР) — 22%. Тяжкий перебіг пБА також асоціювався з ризиком формування ремоделінгу бронхів із накопиченням в їхньому просвіті медіаторів ангіогенезу: ВШ — 2,2 (95% ДІ: 1,1–4,52), ВР — 1,42 (95% ДІ: 1,0–2,5), АР — 19%.

Накопичення маркерів ремоделінгу в дихальних шляхах при БА в пацієнтів I і II груп асоціювалося з переважно еозинофільним фенотипом захворювання. Водночас у хворих із низьким вмістом маркерів ремоделінгу бронхів у мокротинні (контрольна група) були кращі шанси досягнення повного контролю над симптомами пБА порівняно з дітьми з високим (загальний абсолютний ризик — 19,0%, загальний відносний ризик — 45,1%, мінімальна кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату, — 2,2) і середнім (загальний абсолютний ризик — 10,2%, загальний відносний ризик — 30,6%, мінімальна кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату, — 3,2) вмістом у мокротинні факторів ангіогенезу.

Висновки. У пацієнтів, хворих на пБА, накопичення у просвіті дихальних шляхів маркерів ремоделінгу бронхів асоціювалося з тяжчим неконтрольованим перебігом астми та гіршими шансами досягнення контролю над захворюванням.

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: бронхіальна астма, діти, ремоделінг бронхів.

Clinical features of bronchial asthma persistence in children with alternative content of respiratory tract remodeling markers

O.K. Koloskova, H.A. Biluk, U.I. Marusyk, S.I. Tarnavska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The research of bronchial remodeling and the role of angiogenesis processes in it are currently relevant for the study of the phenotypic features of the course of bronchial asthma in children and require further study in order to develop preventive and therapeutic measures.

Purpose — to optimize treatment and prevention measures for persistent bronchial asthma (pBA) in children, to determine the clinical and anamnestic features of its phenotype, taking into account the accumulation of mediators of neoangiogenesis (vascular endothelial growth factor — VEGF, matrix metalloproteinase-9 — MMP-9) in the respiratory tract as markers of bronchial remodeling.

Materials and methods. A comprehensive examination of 116 children with pBA aged from 6 to 17 years (average age 11.6±0.29 years) and disease duration of 4.9±0.38 years was conducted. Three clinical groups were formed: the Group 1 was formed by 37 children with pBA with VEGF >80.0 ng/ml and MMP-9 >5.2 ng/ml in the sputum supernatant; the Group 2 included 41 children with an excess of one of these markers; and the control group consisted of 38 patients with values of these biomarkers below the median (VEGF<80.0 ng/ml and MMP-9 <5.2 ng/ml). The main clinical characteristics of the observation groups were comparable.

Results. The article shows that uncontrolled pBA (sum of points >20) during the 4-year follow-up occurred most often in children of the Group 1 and the Group 2, and indications of insufficient control of asthma indicated a probable risk of developing structural changes in the bronchi: OR — 2.23 (95% CI: 1.2–4.1), RR — 1.5 (95% CI: 1.0–2.2) and RR — 22%. The severe course of pBA was also associated with the risk of bronchial remodeling with the accumulation of angiogenesis mediators in their lumen as follows: OR — 2.2 (95% CI: 1.1–4.52), RR — 1.42 (95% CI: 1.0–2.5) and AR — 19%.

Accumulation of remodeling markers in airways in patients with asthma in the Group 1 and the Group 2 is associated with a predominantly eosinophilic phenotype of the disease. At the same time, patients with a low content of markers of bronchial remodeling in sputum (control group) have better chances of achieving complete control over the symptoms of pBA compared to children with a high content (total absolute risk — 19.0%, total relative risk — 45.1%, the minimum number of patients who need to be treated to obtain a positive result — 2.2) and average

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

(total absolute risk — 10.2%, total relative risk — 30.6%, the minimum number of patients who need to be treated to obtain a positive result — 3.2) content of angiogenesis factors in sputum.

Conclusions. In patients with pBA, the accumulation of markers of bronchial remodeling in the lumen of the airways was associated with a severe uncontrolled course of asthma and worse chances of achieving disease control.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: bronchial asthma, children, bronchial remodeling.

Вступ

Бронхіальна астма залишається найпоширенішим хронічним запальним захворюванням у дитячій популяції, а у світі невпинне зростання рівня її поширеності характеризується подвоєнням чисельності хворих упродовж кожних наступних 10 років [6]. Це гетерогенне захворювання, для якого характерними є хронічне алергічне запалення, спричинена ним гіперреактивність дихальних шляхів з епізодами оберненої бронхіальної обструкції, що супроводжується зростанням опору повітряному потоку. За тривалого перебігу ці взаємопов'язані патологічні процеси здатні сприяти розвитку структурних перебудов у стінках повітроносних шляхів, які зумовлюють необоротне обмеження руху повітря та описані терміном «ремоделінг». Водночас наразі немає доказів того, що засоби базисного контролювального лікування бронхіальної астми, які насамперед мають протизапальні ефекти, здатні уповільнити або усунути поступове прогресування бронхіального ремоделінгу [9]. Ремоделінг при цьому захворюванні тісно пов'язаний із хронічним запальним процесом, індукується внаслідок продукції ряду прозапальних цитокінів, повсякчас індукується впливом низки епігенетичних факторів [1], а його морфологічною основою виступають загибель епітеліоцитів, субепітеліальний фіброз, гіпертрофія і гіперплазія непосмугованих м'язових волокон і бронхіальних залоз, а також неоангіогенез [2].

В основі ангіогенезу при бронхіальній астмі лежать процеси судинного новоутворення (неоангіогенез), регенерації та зростання кількості судин, що мають більший діаметр і характеризуються переважанням проникності, що, своєю чергою, призводять до гіперексудації і набряку стінки дихальних шляхів, а також до подальшого збільшення опору проходженню повітря. Відмічено, що в дихальних шляхах накопичуються медіатори запалення і ремоделінгу, а тяжкість бронхіальної астми асоціюється з неоангіогенезом [15], що відображується експресією таких його маркерів, як фактор росту ендотелію судин (VEGF) [12], матрична металопротеїназа (MMP) [20], ангіопоетинзалежний фактор тощо [13,14].

Значення бронхіального ремоделінгу та роль процесів ангіогенезу в ньому наразі ще вивчається для розроблення профілактичних і лікувальних заходів. З огляду на це, накопичення окремих медіаторів ангіогенезу може відображувати процеси ремоделінгу дихальних шляхів при БА, на клінічних і параклінічних особливостях її перебігу з формуванням окремих фенотипів захворювання, але такі дослідження в популяції педіатричних хворих ми не знайшли.

Мета дослідження — для оптимізації лікувально-профілактичних заходів при персистувальній бронхіальній астмі (пБА) у дітей визначити клінічно-анамнестичні особливості її фенотипу з урахуванням накопичення в дихальних шляхах медіаторів неоангіогенезу (VEGF, MMP-9) як маркерів ремоделінгу бронхів.

Матеріали та методи дослідження

До обстеження залучено 116 дітей, хворих на пБА, віком від 6 до 17 років (середній вік — 11,6±0,29 року), із тривалістю захворювання 4,9±0,38 року. Частка хлопчиків становила 64,7%, дівчаток — 35,3%. Обстеження проведено в умовах пульмоалергологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча лікарня», до якого пацієнтів спрямовували на планове обстеження в позанападовому періоді. Діагноз пБА верифіковано на підставі актуальних вітчизняних і міжнародних настанов, а комплексне обстеження передбачало визначення в надосадовій рідині мокротиння маркерів ангіогенезу VEGF і MMP-9.

У надосадовій рідині мокротиння, отриманого при спонтанному відкашлюванні або шляхом стимуляції інгаляціями серійно розведеного хлориду натрію, визначено вміст VEGF (середній рівень — 122,3±9,72 нг/мл, медіана — 80,0 нг/мл) та MMP-9 (5,37±0,43 нг/мл,

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

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння

Показник	I група (n=37)	II група (n=41)	Контрольна група (n=38)	Pt, Pφ
Середній вік, роки	12,0±0,4	11,5±0,54	11,2±0,52	>0,05
Хлопчики %	67,6	61,0	67,8	>0,05
Дівчатка, %	32,4	39,0	32,2	>0,05
Мешканці села, %	67,6	61,0	44,7	<0,05 I:K
Тривалість захворювання, роки	5,8±0,68	4,4±0,68	4,4±0,63	>0,05
Тяжкість перебігу пБА, %: — легка — середньотяжка — тяжка	 24,3 62,2 13,5	 39,0 41,5 19,5	 42,0 34,3 23,7	 >0,05 >0,05 >0,05
Атопічна форма БА, %	67,6	56,1	63,2	>0,05

медіана значень — 5,2 нг/мл). Медіанні значення вмісту даних медіаторів ангіогенезу використано як групоформувальні ознаки таким чином, що хворі з перевищенням обох таких рівнів (n=37) сформували I клінічну групу, до складу II групи увійшли діти (n=41) з перевищенням одного з наведених маркерів, а контрольну групу становили пацієнти зі значеннями цих біомаркерів, нижчими за медіанні (n=38).

Дизайн роботи передбачав проведення порівняльного ретроспективного аналізу основних клінічних характеристик перебігу пБА у групах з альтернативним вмістом у мокротинні окремих медіаторів ремоделінгу бронхів у динаміці розвитку хвороби — від дебюту до моменту актуального обстеження.

У таблиці 1 наведено загальну характеристику клінічних груп порівняння на момент актуального обстеження.

Отже, за основними клінічними характеристиками групи порівняння були зіставними. Вірогідно менша частка представників контрольної групи, які мешкали в сільських поселеннях, не впливала на отримані результати та їхню інтерпретацію.

Вміст у надосадовій рідині мокротиння медіаторів ангіогенезу визначено так:

1. VEGF — тристадійним «сандвіч»-методом твердофазного імуноферментного аналізу, використовуючи стандартні моно- і поліклональні антитіла («VEGF-ВекторБест» А-8784, РФ).

2. MMP-9 — методом «сандвіч-ELISA» («Affymetrix eBioscience» BMS 2016/2/ BMS2016/2TEN («Bender MedSystems», GmbH, Австрія).

Для об'єктивізації визначення контролю над симптомами пБА бальну оцінку здійснено за допомогою клінічно-інструментальної оціночної шкали (КІОш) [3], згідно з якою, 10 і нижче балів відображували контрольовану бронхіальну астму, 11–16 балів — частково контрольовану, а понад 17 балів — неконтрольовану бронхіальну астму.

Процедуру індукції відходження мокротиння здійснено шляхом інгаляції серійних гіпертонічних розчинів натрію хлориду за стандартною методикою (I.D. Pavord, M.M. Pizzichini та співавт., 1997). На еозинофільний фенотип запалення бронхіального дерева вказувала наявність у мокротинні 3% і більше еозинофільних лейкоцитів.

Результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерних пакетів «Statistica 6.0» і «Excel» із використанням клініко-епідеміологічного аналізу з визначенням абсолютного (АР) і відносного (ВР) ризиків, відношенням шансів (ВШ) з їх 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). За допомогою прийомів параметричної і непараметричної статистики вірогідні відмінності між абсолютними числами визначено за критерієм Стьюдента (Pt), відносними показниками — за критерієм Фішера (Pφ).

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

Результати дослідження та їх обговорення.

Розглядаючи контакт дітей, хворих на БА, із тютюнокурінням батьків у зіставленні із вмістом факторів ремоделінгу в мокротинні хворих, показано підвищені шанси розвитку структурних перебудов стінки бронхіального дерева за наявності тютюнокуріння батька: ВШ ремоделінгу бронхів — 2,26 (95% ДІ: 1,3–4,0), ВР — 1,5 (95% ДІ: 1,1–2,1), АР — 20%, або тютю-

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

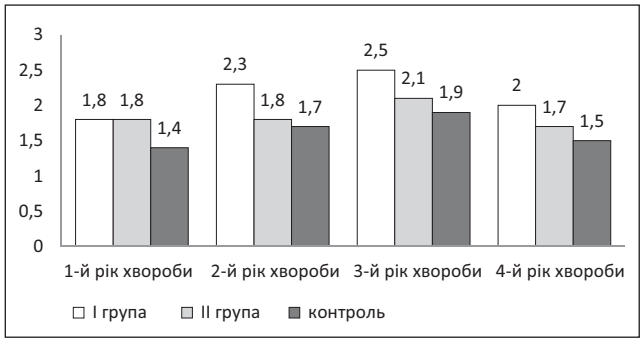

Рис. Частота госпіталізації (випадки/рік) в анамнезі хворих клінічних груп порівняння

нокуріння матері: ВШ — 2,4 (95% ДІ: 1,17–5,04) при АР — 20% та ВР — 1,5 (95% ДІ: 1,0–2,7).

Ретроспективний аналіз клінічних особливостей перебігу бронхіальної астми упродовж чотирьох років анамнезу не дав змоги виявити статистично значущі розбіжності за частотою госпіталізації хворих, спричиненої тяжким загостренням пБА, однак існує чітка тенденція до частішого стаціонарного лікування хворих I групи та найменшої потреби в госпіталізації представників контрольної групи (рис.).

Для ретроспективної динамічної оцінки ефективності контролювальної терапії БА в представників груп порівняння використано КІОш, яка разом із клінічними даними передбачає оцінку спірограми, зокрема відхилення (%) форсованого об'єму видиху на 1-й секунді та пікової об'ємної швидкості видиху від нормальних значень. Показано, що неконтрольована пБА (сума балів >20) на 1-му році захворювання відмічалася в 38,2% дітей I групи, 45,0% хворих II групи та у 39,3% представників контрольної групи (Рφ>0,05). За даними спостереження, наприкінці 4-го року захворювання частота неконтрольованого персистування БА в групах хворих становила відповідно 42,6%, 57,1% і 25,0% спостережень (Рφ<0,05 $_{I,II:III}$). Отже, за 4 роки у I та II групах частка хворих із незадовільним рівнем контролю пБА зросла на 4,4% і 12,1% відповідно, натомість у контрольній групі контроль поліпшився в 14,3% випадків. Водночас слід зазначити, що вказівки на недостатній контроль БА свідчили про вірогідний ризик розвитку структурних змін бронхів: ВШ — 2,23 (95% ДІ: 1,2–4,1), ВР — 1,5 (95% ДІ: 1,0–2,2) та АР — 22%.

За результатами обстеження в дебюті пБА, тяжка її форма відмічалася в 13,5% хворих I групи та у 23,7% випадках у контрольній групі (Рφ<0,05), а при актуальному обстеженні достовірно переважала частка тяжкої астми в I групі дітей (26,8%) проти 14,2% спостережень у контрольній групі (Рφ<0,05). Тяжкий перебіг пБА асоціювався з ризиком формування ремоделінгу бронхів із накопиченням в їхньому просвіті медіаторів ангіогенезу таким чином: ВШ — 2,2 (95% ДІ: 1,1–4,52), ВР — 1,42 (95% ДІ: 1,0–2,5) та АР — 19%.

У таблиці 2 наведено порівняльний клітинний склад мокротиння в представників клінічних груп у дебюті захворювання (показник зверху) і при актуальному обстеженні (показник внизу).

За наведеними даними таблиці 2, накопичення маркерів ремоделінгу в дихальних шляхах при БА асоціюється з переважно еозинофільним фенотипом захворювання, з поступовим зменшенням пулу макрофагів, які забезпечують захист респіраторного епітелію, та посиленим злущенням епітеліоцитів. У представників контрольної групи динаміка клітинного складу мокротиння відображує ефективність базисної протизапальної терапії. Ці закономірності додатково підкреслюють важливість контролю за накопиченням маркерів ремоделінгу бронхів у мокротинні хворих для персоніфікації та оптимізації базисного лікування.

Попри відсутність при первинному обстеженні міжгрупових статистично вірогідних розбіжностей за показниками відносного вмісту еозинофільних гранулоцитів у мокротинні дітей, все ж частка хворих з еозинофільним

Таблиця 2

Клітинний склад мокротиння хворих груп порівняння в динаміці перебігу захворювання (P±m)

Група хворих	Клітинний склад (%) на 1 і 4-му роках захворювання				
	еозинофіли	нейтрофіли	лімфоцити	макрофаги	епітеліоцити
I	7,7±1,99 10,5±1,03	55,4±3,12 48,2±3,11	6,5±1,02 9,1±3,59	30,5±3,32 18,8±8,43	41,9±3,29 35,0±6,3
II	9,3±2,19 7,4±1,85	54,4±3,18 67,4±4,67	6,4±1,01 5,0±2,85	28,4±3,32 20,2±4,2	43,2±3,24 31,1±7,2
Контрольна	6,5±1,47 1,6±0,75	59,8±3,5 59,6±3,58	7,3±1,42 5,0±1,99	27,3±3,36 33,9±4,92	42,1±2,88 26,6±8,95
Pt	>0,05 $_{I,II}$<0,05	>0,05 $_{I:II}$<0,05	>0,05 >0,05	>0,05 $_{I:III}$<0,05	>0,05 >0,05

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

Таблиця 3

Показники ефективності базисного лікування хворих залежно від вмісту маркерів ремоделінгу бронхів (за КІОш)

Стан контролю	Група порівняння	Зниження ризику		МКХ*
		абсолютного	відносного (95% ДІ)	
Досягнення повного контролю (КІОш <10 балів)	I: контрольна	4,0	8,7 (3,94–16,06)	11,5
	II: контрольна	8,6	18,7 (11,54–27,71)	5,36
Втрати контролю (КІОш >17 балів)	контрольна: I	19,0	45,1 (35,14–55,43)	2,21
	контрольна: II	10,2	30,6 (21,78–40,67)	3,26

Примітка: *МКХ — мінімальна кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату.

фенотипом астми (вміст еозинофілів ⩾3%) переважала у II групі (58,5%), у I клінічній групі такі результати відмічалися в 48,7% дітей, а в контрольній групі — у 47,4% спостережень, Рφ>0,05.

Виходячи з цього, можна було припустити кращу ефективність у дітей II групи базисної протизапальної терапії, основою якої є застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів, спрямованих на усунення алергічного запального процесу. У таблиці 3 наведено клініко-епідеміологічний аналіз ефективності базисної терапії в дітей клінічних груп порівняння.

Отже, у хворих із низьким вмістом маркерів ремоделінгу бронхів у мокротинні (контрольна група) відмічаються кращі шанси досягнення повного контролю над симптомами пБА порівняно з дітьми з високим і середнім вмістом у мокротинні факторів ангіогенезу. Водночас у представників I і II клінічних груп відносно групи контролю існує значний ризик неефективності контролювальної терапії, причому таке неуспішне лікування визначається в кожної другої-третьої дитини.

Бронхіальна астма залишається найпоширенішим хронічним захворюванням у дитячому віці з тенденцією до невпинного зростання в популяції. Базисна протизапальна терапія здебільшого дає змогу контролювати симптоми захворювання та уникати тяжких загострень. Водночас випадки недосягнення повного контролю над проявами астми свідчать про певну неефективність стандартних підходів до лікування, проте підкреслюють необхідність індивідуалізації рекомендацій [19], зокрема, з позицій фенотипової неоднорідності [7]. Останнім часом все більше дослідників висловлюють думку щодо врахування не лише фенотипової характеристики астми, але й особливостей її ендотипу в кожному окремому випадку [11], оскільки патогенетичні закономірності формування і перебігу цієї хронічної патології визначаються саме її ендотипом.

З цієї позиції, виявлення схильності та верифікація бронхіального ремоделінгу при астмі видаються підставою для встановлення окремого ендотипу захворювання з притаманними фенотиповими характеристиками [16], проте навіть на цей час клінічні наслідки потовщення стінки дихальних шляхів, зміни співвідношення її структурних елементів недостатньо вивчені, а в дитячому віці обмежені інвазивністю таких досліджень [8]. Важливою перешкодою для вивчення ремоделінгу дихальних шляхів як основного напряму дослідження астми є відсутність надійних неінвазивних біомаркерів [4].

У багатьох роботах підкреслюється патофізіологічна роль еозинофільного запалення в розвитку ремоделінгу бронхів. Зокрема, еозинофіли здатні мігрувати до легень, приліпати до структурних елементів дихальних шляхів і вивільняти такі агресивні прозапальні фактори, як трансформувальний фактор росту, активні форми кисню, еозинофільний нейротоксин, пероксидазу, еозинофільний катіонний білок та інші біологічно активні медіатори, які приводять до запалення і загибелі оточуючих клітин [10]. У результаті цього в сприйнятливих осіб запалення дихальних шляхів призводить до формування проліферативного/секреторного фенотипу, скорочувальної дисфункції та ремоделінгу повітроносних шляхів [5]. І хоча запальний процес, пов'язаний з атопією, вважають основою розвитку ремоделінгу бронхів при БА, все ж такі епігенетичні фактори, як контакт із тютюновим димом, та вірусні патогени здатні сприяти формуванню аналогічного гістологічного фенотипу астми [18]. Важливо враховувати, що процеси ремоделінгу, скоріше за все, генетично обумовлені, оскільки окремими дослідниками показано розвиток цієї перебудови стінки бронхів уже на ранніх стадіях астми, навіть ще до дебюту розгорнутих клінічних проявів, що пов'язано з еозинофільним запаленням [17] і механічним

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

навантаженням, викликані бронхоконстрикцією [21].

У нашому дослідженні проведено порівняльний аналіз клінічних характеристик пБА у 116 дітей шкільного віку з альтернативними показниками накопичення маркерів ремоделінгу бронхів у просвіті дихальних шляхів (VEGF і MMP-9) у динаміці чотирирічного спостереження за хворими від дебюту захворювання.

Попри збіг клінічних груп порівняння за основними клінічними характеристиками, слід зауважити, що в мешканців сільських поселень найменша частка хворих мала концентрацію в мокротинні VEGF і MMP-9, нижчу за середньогрупове медіанне значення, що, можливо, відображувало гірший рівень контролю симптомів пБА за відносної віддаленості до спеціалізованої медичної допомоги. Водночас розподіл за частотою різних за тяжкістю персистування форм БА в клінічних групах збігався, а це пояснювали тим, що тяжкість захворювання визначається на підставі виключно клінічних даних, які зумовлюють обсяг базисної терапії, і не залежить від інших характеристик патології, зокрема, ремоделінгу дихальних шляхів.

Аналіз природного перебігу БА в дітей клінічних груп порівняння дає змогу припустити, що при збігу вихідних даних (частоти госпіталізації, тяжкості астми на рівня контролю її симптомів) у хворих із накопиченням у дихальних шляхах маркерів ангіогенезу, які асоціюються з ремоделінгом бронхів, порівняно з дітьми контрольної групи ефективність базисної протизапальної терапії видається гіршою. Показано, що терапія за допомогою інгаляційних глюкокортикостероїдів не має належного впливу на еозинофільний варіант запалення бронхів, що, скоріше за все, залежить від генетичних факторів схильності до ремоделінгу, такий несприятливий фактор зовнішнього середовища, як контакт із тютюновим димом, достовірно підвищує ризик і зумовлює реалізацію такої схильності.

Висновки

Особливості тяжкості пБА в дітей шкільного віку, досягнення або недосягнення контролю над її симптомами в динаміці спостереження, вплив контакту з тютюнокурінням батьків, ефективність стандартного базисного лікування свідчать про гірший прогноз і недостатню відповідь на стандартну терапію в комплексі лікувально-профілактичних заходів за накопичення в просвіті дихальних шляхів маркерів ремоделінгу бронхів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abramson MJ, Guo Y. (2019). Indoor Endotoxin Exposure and Ambient Air Pollutants Interact on Asthma Outcomes. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 200: 652–654.
2. Aoshiba K, Nagai A. (2004). Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Rev. Allergy Immunol. 27: 35–43.
3. Boulet LP, Boulet V, Milot J. (2002). How should we quantify asthma control?: a proposal. Chest. 122: 2217–2223.
4. Bullone M, Lavoie JP. (2020). The equine asthma model of airway remodeling: from a veterinary to a human perspective. Cell Tissue Res. 380 (2): 223–236.
5. Camoretti–Mercado B, Lockey RF. (2021). Airway smooth muscle pathophysiology in asthma. J Allergy Clin Immunol. 147 (6): 1983–1995.
6. Fang L, Sun Q, Roth M. (2020). Immunologic and Non-Immunologic Mechanisms Leading to Airway Remodeling in Asthma. Int J Mol Sci. 23; 21 (3): 757–762.
7. Fouka E, Domvri K, Gkakou F, Alevizaki M, Steiropoulos P, Papakosta D, Porpodis K. (2022). Recent insights in the role of biomarkers in severe asthma management. Front Med (Lausanne). 26 (9): 992565.
8. Guida G, Bagnasco D, Carriero V, Bertolini F, Ricciardolo FLM, Nicola S, Brussino L, Nappi E, Paoletti G, Canonica GW, Heffler E. (2022). Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. Front Med (Lausanne). 10 (9): 969243.
9. Huang Y, Qiu C. (2022). Research advances in airway remodeling in asthma: a narrative review. Ann Transl Med. 10 (18): 1023.
10. Janulaityte I, Januskevicius A, Kalinauskaite–Zukauske V, Palacionyte J, Malakauskas K. (2021). Asthmatic Eosinophils Promote Contractility and Migration of Airway Smooth Muscle Cells and Pulmonary Fibroblasts in Vitro. Cells. 4; 10 (6): 1389.
11. Kaur R, Chupp G. (2019). Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. J Allergy Clin Immunol. 144 (1): 1–12.
12. Kim SH, Pei QM, Jiang P. (2019). Upregulation of MUC5AC by VEGF in human primary bronchial epithelial cells: implications for asthma. Respir Res. 20: 282.
13. Li Z, Yuan X, Wang B. (2020). Icariin alleviates transforming growth factor-β1-induced epithelial-mesenchymal transition by targeting Smad and MAPK signaling pathways. Am J Transl Res. 12: 343–360.
14. Pałgan K, Bartuzi Z. (2015). Angiogenesis in bronchial asthma. Int J Immunopathol Pharmacol. 28: 415–420.
15. Pan YL, Zhu YT, Li MX. (2014). Research progress of airway remodeling in bronchial asthma. Int. J. Respir. 23: 26–27.
16. Papakonstantinou E, Koletsa T, Zhou L, Fang L, Roth M, Karakioulaki M, Savic S, Grize L, Tamm M, Stolz D. (2021). Bronchial thermoplasty in asthma: an exploratory histopathological evaluation in distinct asthma endotypes/phenotypes. Respir Res. 28; 22 (1): 186–192.

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

17. Porpodis K, Tsiouprou I, Apostolopoulos A, Ntontsi P, Fouka E, Papakosta D, Vliagoftis H, Domvri K. (2022). Eosinophilic Asthma, Phenotypes-Endotypes and Current Biomarkers of Choice. J Pers Med. 30; 12 (7): 1093.
18. Shifren A, Witt C, Chandrika C, Castro M. (2012). Mechanisms of Remodeling in Asthmatic Airways. Journal of allergy. 31: 604–609.
19. Tiotiu A. (2021). Applying personalized medicine to adult severe asthma. Allergy Asthma Proc. 1; 42 (1): 8–16.
20. Wang X, Khalil RA. (2018). Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. Adv Pharmacol. 81: 241–330.
21. Zhang J, Dong L. (2020). Status and prospects: personalized treatment and biomarker for airway remodeling in asthma. Thorac Dis. 12 (10): 6090–6101.

Відомості про авторів:
Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел. (0372) 57-56-60. https://orcid.org/0000-0002-8878-7041.
Білик Галина Анатоліївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел. (0372) 57-56-60. https://orcid.org/0000-0003-2300-1391.
Марусик Уляна Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел. (0372) 57-56-60. https://orcid.org/0000-0002-4789-7367.
Тарнавська Світлана Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. https://orcid.org/0000-0003-1046-8996.
Стаття надійшла до редакції 28.09.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.

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

UDC 618.1-055.25:616-06

V.O. Dynnik[1], N.V. Bagatska[1], O.O. Dynnik[2], O.G. Verchoshanova[1], H.O. Havenko[1]

Comorbid pathology issues in pediatric gynecology

[1]SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
[2]Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 32-36. doi 10.15574/SP.2022.128.32

For citation: Dynnik VO, Bagatska NV, Dynnik OO, Verchoshanova OG, Havenko HO. (2022). Comorbid pathology issues in pediatric gynecology. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 32-36. doi 10.15574/SP.2022.128.32.

The problems of diagnosis, therapeutic tactics and medical prognosis in comorbid, polymorbid pathology stand out among the most actual problems of modern health care.

Purpose — to study the frequency and nature of comorbid conditions in patients with pubertal abnormal uterine bleeding (PAUB).

Materials and methods. The study included 342 girls aged 11–17 suffering from PAUB. All patients were examined by a multidisciplinary team of doctors.

Results. It has been shown that menstrual irregularities are combined with other somatic, mental and endocrine pathologies in the vast majority of patients. Only 9.6% of the patients examined had no concomitant pathologies. More than half of girls have a combination of more than three comorbidities. The first three ranks are occupied by endocrine, mental and digestive system disorders. More than a third of patients with endocrine disorders had deviations in terms of body weight — overweight and obesity, which is much more often accompanied by changes in carbohydrate and lipid metabolism. In patients with mental disorders astheno-neurotic syndrome and vegetative-vascular dystonia syndrome prevailed. Functional disorders of the biliary tract were mainly recorded among the disorders of the digestive system, about 18% of girls suffered from gastritis, cholecystitis. The presence of comorbid pathology reduced the effectiveness of non-hormonal therapy by 1.5 times and increased the number of relapses by 3.5–4 times. The effectiveness of non-hormonal therapy was 81.8% on the absence of concomitant pathology; relapses were recorded only in 16.7%.

Conclusions. Comorbid pathologies in patients with PAUB aggravate the severity of the girl's condition, reduces adaptive capabilities, adversely affects the effectiveness of non-hormonal therapy, contributes to the recurrence of the disease and is a risk factor for the development of serious metabolic, endocrine and cardiovascular diseases in the future. The category of patients with concomitant pathology requires a special examination algorithm and the appointment of an adequate therapeutic intervention, taking into account all the identified nosological forms and drug compatibility.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: comorbid pathology, abnormal uterine bleeding, adolescent girls.

Питання коморбідної патології у дитячій гінекології

В.О. Диннік[1], Н.В. Багацька[1], О.О. Диннік[2], О.Г. Верхошанова[1], Г.О. Гавенко[1]
[1]ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків
[2]Харківський національний медичний університет МОЗ України

Серед найбільш актуальних проблем сучасної охорони здоров'я виділяється проблема діагностики, терапевтичної тактики і медичного прогнозу при коморбідній, поліморбідній патології.

Мета — вивчення частоти і характеру коморбідних станів у хворих з аномальними матковими кровотечами пубертатного періоду (АМК ПП).

Матеріали та методи. Під наглядом перебувало 342 дівчинки у віці 11–17 років з АМК ПП. Усі пацієнтки були оглянуті мультидисциплінарною командою лікарів.

Результати. Показано, що у абсолютної більшості хворих порушення менструального циклу поєднуються з іншою соматичною, психічною та ендокринною патологією. Тільки у 9,6% пацієнток відсутні будь-які екстрагенітальні захворювання. Більш ніж у половини дівчат є поєднання більше трьох супутніх захворювань. Перші три рангові місця займають ендокринні, психічні порушення та розлади з боку травної системи. Серед ендокринних порушень більш ніж у третини відзначалися відхилення з боку маси тіла — надмірна маса тіла та ожиріння, яке значно частіше супроводжується змінами вуглеводного та ліпідного обмінів. Серед психічних розладів переважали астено-невротичний синдром та синдром вегето-судинної дистонії. Серед порушень травної системи в основному реєструвалися функціональні розлади біліарного тракту, близько 18% дівчат страждали на гастрити, холецистити. Наявність коморбідної патології у 1,5 раза знижувала ефективність негормональної терапії та у 3,5–4 раза збільшувала кількість рецидивів. За відсутності супутньої патології ефективність негормональної терапії становила 81,8%, рецидиви реєструвалися лише в 16,7%.

Висновки. Наявність коморбідної патології у пацієнток з АМК ПП посилює тяжкість стану дівчинки, знижує адаптаційні можливості, несприятливо впливає на ефективність негормональної терапії, сприяє рецидиву захворювання та є фактором ризику розвитку в майбутньому серйозних обмінно-ендокринних, серцево-судинних захворювань. Категорія хворих із супутньою патологією потребує особливого алгоритму обстеження та призначення адекватного терапевтичного втручання з урахуванням усіх виявлених нозологічних форм та поєднання препаратів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: коморбідна патологія, аномальні маткові кровотечі, дівчата-підлітки.

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

Introduction

Puberty is the transition from childhood to adulthood. During this period, the body reaches puberty and the reproductive system is formed completely. Fertility largely depends on the harmonious functioning of the neuroendocrine system. Any violations may result in disruption and formation of endocrine-dependent gynecological pathologies. It is believed that the menstrual cycle is a biological marker of the general health of an adolescent, and its disorders may indicate a decrease in reproductive potential [2,9,22]. Abnormal uterine bleeding during puberty (PAUB) is a menstrual function disorder. Reproductive potential disorders among girls are of special importance, since they have a significant impact on the formation of chronic diseases in adulthood. Recently, the attention of scientists has been increasingly drawn to issues of comorbidity, i.e. additional distinct clinical findings parallel with the current disease. According to the literature data, about 10% of people aged under 19 already have various comorbid conditions. With age, the possibility of developing comorbid pathologies increases [5,6,11]. Comorbidity is widespread among patients admitted to multidisciplinary hospitals [16,17,19]. Prevention and treatment of chronic diseases are designated by the World Health Organization as a priority project of the second decade of the XXI century, aimed at improving the quality of life of the world's population [4,13,16].

Due to the fact that adolescent girls suffering from menstrual disorders seek medical help from pediatric and adolescent gynecologists, they should be focused on obtaining skills that enable them to suspect and refer the patients to relevant specialists to identify various concomitant disorders and carry out joint treatment. The task of multidisciplinary clinics is to provide consultations with doctors of related specialties in order to form a general diagnostic and treatment concept.

Purpose of the study — to study the frequency and nature of comorbid conditions in patients with PAUB.

Materials and methods of the study

The study included 342 girls aged 12–17 suffering from PAUB, who were treated in the clinic of the SI «Institute for Health Protection of Children and Adolescents of the NAMS of Ukraine». All patients underwent anthropometric measurements to determine height, body weight, and calculate body mass index (BMI). Blood lipid spectrum indices — total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein (HDL) cholesterol — were determined photometrically on a general-purpose photometer using Cormay Multi kits. Carbohydrate metabolism status was analyzed based on the glycemic level (fasting), immunoreactivity insulin concentration (IRI) in the venous blood using the enzyme-linked immunosorbent assay method. To calculate insulin resistance (IR), a mathematical hemostasis model (Homeostasis Model Assessment — HOMA) was used, and the HOMA — IR index was determined. Ultrasound investigation of the pelvic organs was carried out on the Lodgic-100 apparatus using a sectoral sensor with a frequency of 3.5 MHz. All patients were examined by a multidisciplinary team of doctors. All material obtained was processed statistically using the descriptive variation statistics methods. Differences were considered statistically significant at $p<0.05$ (95% confidence level). The study is approved by the Committee of Bioethics and Deontology at the SI «Institute for Health Protection of Children and Adolescents of the NAMS of Ukraine». The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

Results and discussion of the study

Considering that «comorbidity» is currently defined as a combination of two / or more chronic diseases in one patient, inter-related pathogenically or coinciding in time, we analyzed the comorbidity in the patients examined. The data demonstrating a high comorbidity of endocrinological, mental, gastrointestinal tract disorders in patients with PAUB are obtained. Only 33 (9.6%) patients that were examined had no concomitant pathologies (Fig. 1).

Overweight and obesity were recorded in almost a third of patients (90 (26.3%) girls). Various abnormalities in the thyroid gland functioning were detected in 215 (62.8%) girls (Fig. 2). Mental health disorders (borderline mental disorders) were observed in 280 (81.7%) adolescents. Moreover, it should be noted that 75 (22%) girls had a combination of both endocrinological and mental disorders.

According to present knowledge, it has been proven that overweight and obesity are often associated not only with reproductive health disorders, but also with the formation of oncological diseases [7,10,14]. We analyzed the ultrasound data of the pelvic organs in our patients and found that endometrial hyperplasia was recorded in 52 (57.7%) patients with overweight and obese, and 19 (36.7%)

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

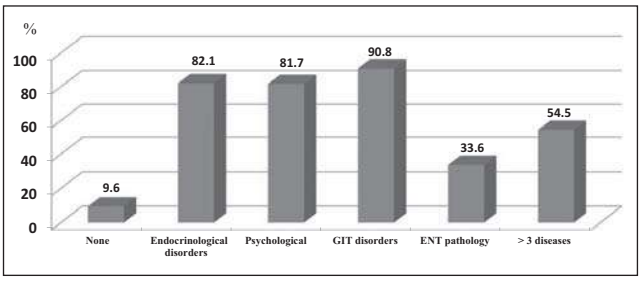

Fig. 1. Incidence and nature of somatic pathologies in patients with pubertal abnormal uterine bleeding

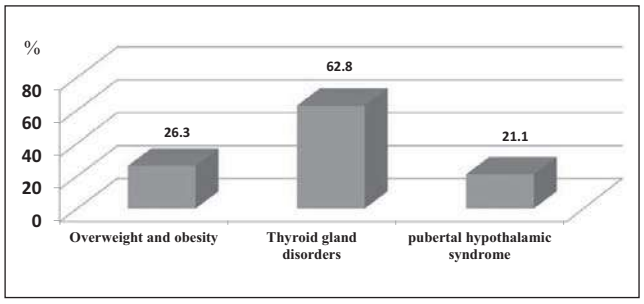

Fig. 2. Incidence and the structure of endocrinological pathologies

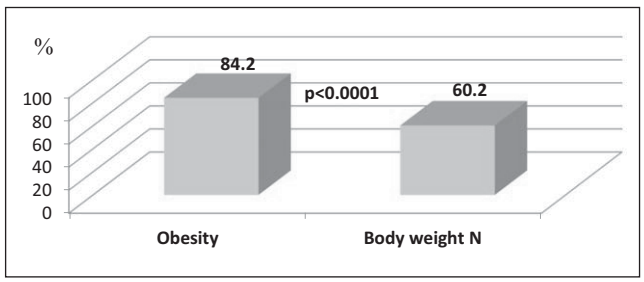

Fig. 3. Incidence of deviations in the lipid spectrum in patients with pubertal abnormal uterine bleeding and varying body weights

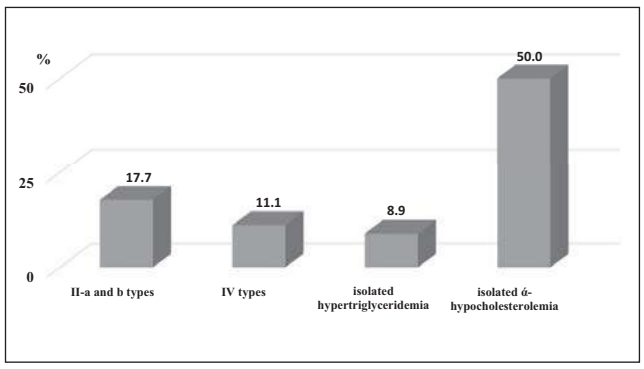

Fig. 4. Incidence of various types of dyslipidemias in patients with pubertal abnormal uterine bleeding and obesity

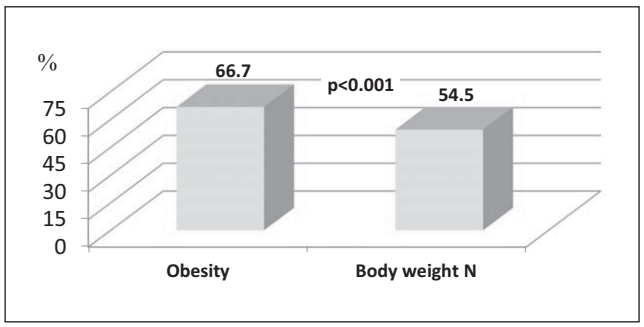

Fig. 5. Incidence of carbohydrate metabolism disorders in patients with pubertal abnormal uterine bleeding and obesity

cases were against the background of hyperestrogenemia, which may serve as a risk factor for the oncopathology in the future. Overweight and/or obese patients are characterized by various dyslipidemias (DLP), which are predictors of a number of cardiovascular diseases (hypertension, atherosclerosis, etc.). In 76 (84.2%) patients with PAUB and obesity examined, various abnormalities in the blood lipid profile were recorded, which is much more frequent than in patients with the normative BMI parameters (119 (60.2%) from 197 girls; $p<0.0001$, Fig. 3).

16 (17.7%) adolescents demonstrated changes characteristic of II-a, and b types of dyslipidemia, 10 (11.1%) — of IV type, 8 (8.9%) had isolated hypertriglyceridemia and 45 (50%) had isolated ά-hypocholesterolemia (Fig. 4).

In overweight and obese patients, carbohydrate metabolism is also impaired, which serious disorders may lead to the formation of type II diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome, sclerocystic ovary syndrome (Fig. 5).

As a result of the standard glucose tolerance test, 60 (66.7%) girls with PAUB and obesity showed deviations from the sugar curves, which incidence is statistically more frequent than in patients with PAUB and normal body weight (107 (54.5%) from 197 girls; $p<0.001$). In general, a flat sugar curve was observed in 72 (80%) girls, and impaired fasting glucose in 18 (20%). An increased HOMA index was determined in 48 (53.3%) patients, corresponding to the 90th percentile and above in 52 (72.2%) girls. These indicators are also statistically significantly higher than those of the patients with normative BMI (82 (41.7%) girls; $p<0.001$).

Confirmation of anemia as an underlying disease contributing to the unfavorable course of the underlying medical condition revealed that it was significantly more frequent in girls with PAUB and obesity than in girls with normal body weight (47 (52.2%) girls vs. 80 (40.6%); $p<0.01$). At present, iron deficiency states with obesity are considered as comorbidity by a number of authors and a special «iron deficiency phenotype» of obesity is proposed [21].

Changes in the thyroid gland function are often combined and associated with menstrual cycle disorders [8,12]. Over the years, the issue of cause-and-effect relationships in the combination of these disorders have been discussed in the literature. Healthy development of the reproductive system and menstrual function is impossible if the thyroid gland does function normally.

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

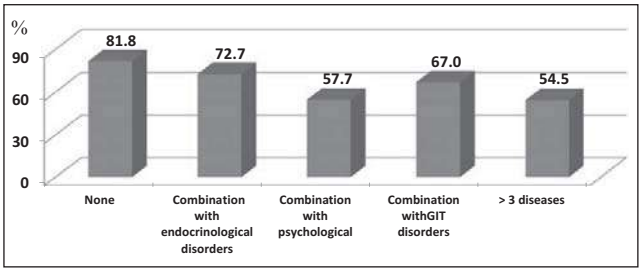

Fig. 6. Effectiveness of non-hormonal treatment with a concomitant pathology

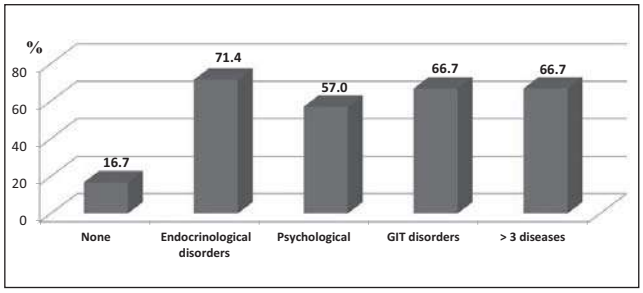

Fig. 7. Recurrence rate in the presence of somatic pathologies

To maintain a sufficiently high activity of the gonads, an appropriate level of metabolism is required, which can only be achieved with a certain concentration of thyroid hormones in the body. In thyroid gland disorders, the hypothalamic-pituitary-gonadal system interrelationship is disrupted. Both hyper- and hypothyroidism cause changes in the production of sex steroid binding globulin (SHBG), LH and sex steroids specifically. In hypothyroidism, secretion of prolactin and estradiol may be stimulated. Changes in SHBG levels disrupt estrogen metabolism, the process of converting androgens into estrogens [1,3,15]. Peripheral estrogen metabolism disorders lead to changes in the secretion of gonadotropins and anovulation [20].

A decrease in the specific weight of menstrual function disorders in women with thyroid diseases is notedin the publications of the beginning of the 21st century (21.5–23.4% against 50–60% at the end of the last century). Most likely, this is due to the fact that currently disorders of the functioning of the thyroid gland are diagnosed much earlier, when the clinical picture is still erased, has few symptoms and is not accompanied by menstrual function disorders [21].

Among the patients examined, more than half (62.8% — 215 girls) had a combination of menstrual dysfunction and various thyropathies. Diffuse non-toxic goiter (DNTG) of varying severity was predominant.

When assessing the level of mental health in patients with PAUB, data obtained indicated a high comorbidity of mental disorders. The absolute majority of patients (81.7% — 279 girls), had mental disorders of the borderline spectrum. Moreover, the dominant symptoms in their structure were the neurotic register (26.9% — 75 girls) and vegetative dystonia (41.6% — 116 girls) symptoms, i.e., the patients with PAUB develop a clearly expressed vegetative dystonia syndrome. The functional state of the digestive system is regulated by a complex system of nervous and humoral mechanisms, including neurotransmitters and regulatory peptides. An imbalance in the interactions between these systems may lead to the formation of gastrointestinal tract pathologies. These changes formed in the gastrointestinal tract support impaired estrogen metabolism in patients with PAUB.

Gastrointestinal tract changes were detected in 313 (91.5%) patients with PAUB. These mainly manifested in functional biliary tract disorders (80.8% — 253 girls). About 18% (56 girls) suffered from gastritis, cholecystitis or pancreatitis. A comorbid pathology reduces the effectiveness of the non-hormonal PAUB therapy, the most physiological at this age, increases the number of disease recurrences (Fig. 6, 7).

Thus, effectivaeness of non-hormonal therapy is 81.8% (27 cases) in the absence of concomitant pathologies. If PAUB is combined with endocrine pathologies only, the effectiveness decreases to 204 (72.7%) cases ($p<0.01$), up to 124 (57.7%) cases ($p<0.0001$) with non-psychotic mental disorders, up to 209 (67%) cases ($p<0.0001$) with gastrointestinal disorders. In the presence of more than 3 comorbidities, the effectiveness of non-hormonal treatment was only 54.5% (101 cases), ($p<0.0001$). A similar situation is observed in relation to the number of disease recurrences.

Their number increases significantly with combined pathologies. If in girls without concomitant pathologies, recurrence rate was 16.7% (6 cases), it increased to 71.4% (200 cases), ($p<0.0001$) combined with various other disorders. A comprehensive, timely and adequate treatment of functional disorders of various organs and systems in children is an important factor for the prevention of the development of more serious future pathological conditions, which support and aggravate the course of PAUB.

Conclusions

Comorbid pathologies in patients with PAUB aggravate the severity of the girls' condition, reduces adaptive capabilities, adversely affects the recovery of reproductive potential and is a risk factor for the development of serious metabolic, en-

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

docrine and cardiovascular diseases in the future. Considering the fact that specialty physicians, including gynecologists, rarely pay attention to the concomitant diseases, this category of patients requires a special examination algorithm and adequate therapeutic intervention, taking into account all the nosological forms identified and drug compatibility. The state of the reproductive potential of the country's youth can be ensured only on an interdisciplinary basis with the participation of doctors of various specialties.

Prospects for further research. Study of genetic characteristics of girls with abnormal uterine bleeding and comorbid pathology.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ahtamovna ZZ. (2022). Secondary infertility in women of reproductive age with hypothyroidism. ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal. 12; 5: 649–653. doi: 10.5958/2249-7137.2022.00424.4.
2. Babbar K, Martin J, Ruiz J, Parray AA, Sommer M. (2022). Menstrual health is a public health and human rights issue. Lancet Public Health. 7 (1): 10–11. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00212-7. PMID: 34717798; PMCID: PMC8552814.
3. Behboudi–Gandevani S. (2022). Thyroid Disorders and Hormonal Contraceptives. Thyroid Diseases in Pregnancy. Springer, Cham: 241–250. doi: 10.1007/978-3-030-98777-0_17.
4. Boehmer KR, Gallacher KI, Lippiett KA, Mair FS, May CR, Montori VM. (2022). Minimally Disruptive Medicine: Progress 10 Years Later. Mayo Clin Proc. 97 (2): 210–220. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.09.003. PMID: 35120690.
5. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Visseren FL, Hollander M, Schellevis FG, Vaartjes I. (2019). Comorbidity in patients with cardiovascular disease in primary care: a cohort study with routine healthcare data. Br. J. Gen. Pract. 69 (683): 398–406. doi: 10.3399/bjgp19X702725. PMID: 31064742; PMCID: PMC6532812.
6. Choi EJ, Cho SB, Lee SR, Lim YM, Jeong K, Moon HS, Chung H. (2017). Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. Obstet Gynecol Sci. 60 (6): 579–586. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.579. PMID: 29184867; PMCID: PMC5694733.
7. Dalmartello M, Vermunt J, Negri E, Levi F, La Vecchia C. (2022). Adult lifetime body mass index trajectories and endometrial cancer risk. BJOG. 129 (9): 1521–1529. doi: 10.1111/1471-0528.17087. PMID: 34962692.
8. Gudipally PR, Sharma GK. (2022). Premenstrual Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 32809533.
9. Itriyeva K. (2022). The normal menstrual cycle. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 52 (5): 101183. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101183. PMID: 35527220.
10. Jensen BW, Aarestrup J, Blond K, Jørgensen ME, Renehan AG, Vistisen D, Baker JL. (2022). Childhood body mass index trajectories, adult-onset type 2 diabetes, and obesity-related cancers. Journal of the National Cancer Institute. djac192. doi: 10.1093/jnci/djac1928.
11. Kahan S, Winston G. (2018). Addressing Obesity in Clinical Gynecology Practice. Clin Obstet Gynecol. 61 (1): 10–26. doi: 10.1097/GRF.0000000000000334. PMID: 29309285.
12. Kerns J, Itriyeva K, Fisher M. (2022). Etiology and management of amenorrhea in adolescent and young adult women. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 52 (5): 101184. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101184. PMID: 35525789.
13. Kmetik KS, Skoufalos A, Nash DB. (2021). Pandemic Makes Chronic Disease Prevention a Priority. Popul Health Manag. 24 (1): 1–2. doi: 10.1089/pop.2020.0126. PMID: 32530787.
14. Kokts–Porietis RL, McNeil J, Morielli AR, Cook LS, Courneya KS, Friedenreich CM. (2022). Prospective Cohort Study of Pre- and Postdiagnosis Obesity and Endometrial Cancer Survival. J Natl Cancer Inst. 8; 114 (3): 409–418. doi: 10.1093/jnci/djab197. PMID: 34597394; PMCID: PMC8902344.
15. Koyyada A. (2020). Clinical study on interpretation of hypo and hyperthyroid disorders with various menstrual disturbances. Current Medicine Research and Practice. 10 (4): 139–142. doi: 10.1016/j.cmrp.2020.07.002.
16. Mañas LR, El Assar M, Angulo J. (2022). Research horizons for the twenty-first century. Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine. 2: 1635–1643. doi: 10.1002/9781119484288.ch134.
17. Mannan A, Akter F, Hasan A Chy NU, Alam N, Rana MM, Chowdhury NA, Hasan MM. (2022). The relationship between medical comorbidities and health-related quality of life among adults with type 2 diabetes: The experience of different hospitals in southern Bangladesh. PLoS One. 17 (5): e0267713. doi: 10.1371/journal.pone.0267713. PMID: 35613132; PMCID: PMC9132298.
18. Mannan A, Akter KM, Akter F, Chy NUHA, Alam N, Pinky SD et al. (2022). Association between comorbidity and health-related quality of life in a hypertensive population: a hospital-based study in Bangladesh. BMC Public Health. 22 (1): 181. doi: 10.1186/s12889-022-12562-w. PMID: 35081905; PMCID: PMC8793199.
19. Phillips AE, Faghih M, Drewes AM, Singh VK, Yadav D, Olesen SS. (2020). Pancreatic Quantitative Sensory Testing (P-QST) Consortium. Psychiatric Comorbidity in Patients With Chronic Pancreatitis Associates With Pain and Reduced Quality of Life. Am. J. Gastroenterol. 115 (12): 2077–2085. doi: 10.14309/ajg.0000000000000782. PMID: 32740078.
20. Sun BZ, Kangarloo T, Adams JM, Sluss PM, Welt CK, Chandler DW et al. (2019). Healthy Post-Menarchal Adolescent Girls Demonstrate Multi-Level Reproductive Axis Immaturity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 104 (2): 613–623. doi: 10.1210/jc.2018-00595.
21. Williams AM, Guo J, Addo OY, Ismaily S, Namaste SML, Oaks BM et al. (2019). Intraindividual double burden of overweight or obesity and micronutrient deficiencies or anemia among women of reproductive age in 17 population-based surveys. Am J. Clin. Nutr. 1; 112 (1): 468S-477S. doi: 10.1093/ajcn/nqaa118. PMID: 32743649; PMCID: PMC7396267.
22. Yu M, Han K, Nam GE. (2017). The association between mental health problems and menstrual cycle irregularity among adolescent Korean girls. J. Affect. Disord. 210: 43–48. doi: 10.1016/j.jad.2016.11.036. PMID: 28012351.

Відомості про авторів:
Диннік Вікторія Олександрівна — д.мед.н., заст. директора з наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. https://orcid.org/0000-0002-7692-1856.
Багацька Наталія Василівна — д.біол.н., проф., зав. лабораторії медичної генетики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; проф. каф. генетики та цитології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. https://orcid.org/0000-0002-4335-7224.
Диннік Олександра Олексіївна — к.мед.н., асистентка каф. акушерства і гінекології №1 Харківського НМУ МОЗ України. Адреса: м. Харків, пр. Науки, 4. https://orcid.org/0000-0002-2410-2760.
Верхошанова Оксана Георгіївна — к.мед.н., зав. відділення гінекології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. https://orcid.org/0000-0003-2875-6195.
Гавенко Ганна Олександрівна — аспірантка відділення гінекології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. https://orcid.org/0000-0002-1344-0051.
Стаття надійшла до редакції 23.09.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.

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

UDC 616.9-053:616.355.4

L.V. Pypa, I.V. Odarchuk, Yu.M. Lysytsia, V.I. Ruda, K.Yu. Krenov

Polymorphism of clinical manifestations, experience of diagnosis and treatment of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 37-44. doi 10.15574/SP.2022.128.37

For citation: Pypa LV, Odarchuk IV, Lysytsia YuM, Ruda VI, Krenov KYu. (2022). Polymorphism of clinical manifestations, experience of diagnosis and treatment of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 37-44. doi 10.15574/SP.2022.128.37.

Purpose — to analyze the literature data on possible variants of the course of pediatric multisystem inflammatory syndrome (PIMS-TS) in children; to describe our own experience in the diagnosis and treatment of some cases of PIMS-TS in children of different age groups; to present possible variants of clinical manifestations of the above disease; to draw attention to the need for early diagnosis and team care and treatment of such children.

This novel clinical syndrome later identified as PIMS-TS temporally associated with SARS-CoV-2. In contrast with KD, PIMS-TS appears to occur in children at an older age with a predominance of gastrointestinal symptoms, hemodynamic instability, and myocardial dysfunction. However, the exact pathomechanism remains to be understood. Nevertheless, the post-viral immunological reaction is postulated to be the underlying mechanistic underpinnings.

The paper describes the clinical course of the disease in a 5-year-old boy who complained of abdominal pain and hyperthermia, and the disease was masked by surgical pathology. The phenomena of intoxication syndrome, polyserositis, skin manifestations in the form of a polymorphic rash, hyperemia of the conjunctiva, swelling of the feet and hands increased in dynamics. The course of the disease in a 10-year-old girl who had symptoms of a viral infection is also described. However, upon going to the hospital, both children were diagnosed with a serious condition, they were hospitalized and given appropriate treatment.

Therefore, the multifaceted nature of the PIMS-TS' course underlines the need for early recognition and multispecialty care and management.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: PIMS-TS, COVID-19, SARS-CoV-2-19, MIS-C, children.

Поліморфізм клінічних проявів, досвід діагностики та лікування мультисистемного запального синдрому, асоційованого із COVID-19, у дітей

Л.В. Пипа, І.В. Одарчук, Ю.М. Лисиця, В.І. Руда, К.Ю. Креньов

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

Мета — проаналізувати літературні дані про можливі варіанти перебігу мультисистемного запального синдрому в дітей; описати власний досвід діагностики і лікування деяких випадків мультисистемного запального синдрому в дітей різних вікових груп; навести можливі варіанти клінічних проявів вищезазначеного захворювання; звернути увагу на необхідність ранньої діагностики та командного догляду і лікування таких дітей.

Відомо, що мультисистемний запальний синдром у дітей має відносно легкий перебіг, на відміну від дорослих. Однак нещодавні дані показали, що в підгрупи дітей розвинулася системна запальна відповідь, яка нагадує атипову/типову хворобу Кавасакі і синдром токсичного шоку. Пізніше цей новий клінічний синдром ідентифікували як педіатричний запальний мультисистемний синдром, тимчасово пов'язаний із SARS-CoV-2. Однак запальний мультисистемний синдром частіше розвивається в дітей старшого віку з переважним ураженням шлунково-кишкового тракту, нестабільністю гемодинаміки та дисфункцією міокарда. Водночас точний патомеханізм поглиблено досліджується. Визначено, що поствірусна імунологічна реакція є основним тригерним фактором розвитку мультисистемного запального синдрому.

Описано клінічний перебіг хвороби у хлопчика віком 5 років, який скаржився на біль у животі та гіпертермію, а захворювання маскувалося під хірургічною патологією. У динаміці наросли явища інтоксикаційного синдрому, полісерозит, шкірні прояви у вигляді поліморфного висипу, гіперемії кон'юктив, набряку стоп і кистей. Також описано перебіг захворювання в дівчинки віком 10 років, яка мала прояви вірусної інфекції. Однак на момент звернення до лікарні в обох дітей встановлено тяжкий стан, їх госпіталізовано та проведено відповідне лікування.

Отже, різнобічний характер перебігу мультисистемного запального синдрому в дітей підкреслює необхідність його ранньої діагностики, багатопрофільної допомоги та найшвидшого лікування.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: PIMS-TS, COVID-19, SARS-CoV-2-19, MIS-C, діти.

Introduction

The 2019 coronavirus disease pandemic (COVID-19), which was reported as severe infection of the acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has spread rapidly around the world. Data from the World Health Organization (WHO) as of early February 2021 showed that COVID-19 affected more than a hundred million people and caused two million deaths [17,30].

It is reported that SARS-CoV-2 infection symptoms in children's group is mild compared to adults [17,26]. However, recent data have shown that groups of children may develop a significant complications as systemic inflammatory reaction,

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

which resembles atypical / typical Kawasaki disease (KD) and toxic shock syndrome [28]. This new clinical syndrome was later recognized as pediatric inflammatory multisystem syndrome, which is associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). Following the advent of PIMS-TS, the WHO, the American Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the European Center for Disease Prevention and Control (ECDPC) have defined this syndrome [6,17,29,23]. Since the release of various identified cases from these organizations, a number of scientific publications from different regions of the world have been published, studying the mechanisms of their development, reporting on clinical cases and treatment outcomes using PIMS-TS.

Epidemiology

In April 2020, the UK National Health Service raised the alarm for children with major hypersensitivity syndrome, some of whom had laboratory-confirmed COVID-19. Since then, other countries have begun to report the same clinical syndrome (France, USA, Italy, Spain and India) [3,15,17,22,24,27]. It was noted that compared to Kawasaki disease (KD), there are consistent epidemiological characteristics of PIMS-TS (MIS-C). Multisystem inflammatory syndrome is reported to occur in children of all racial and ethnic groups, unlike KD, which mainly affects the East Asian group of children. Based on the age group, MIS-C mainly affects children of older age groups in comparison with the typical KD (average age group is about 9–15 years versus 2–5 years, respectively) [9,17,28].

Following guidance from the NHS England and the British Society for Pediatric Intensive Care on unexplained cases of multisystem inflammatory syndrome in the UK, on 1 May 2020 the Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH) published guidelines and definitions for this syndrome and independence from SARS-CoV-2 [17,23]. Since then, the WHO and the CDC have also developed a definition of this relatively new disease. Diagnostic criteria for this syndrome are presented in table.

Presumptuous PIMS-TS mechanism. Although PIMS-TS may indeed be associated with SARS-CoV-2 infection, the pathophysiology of PIMS-TS remains unclear. However, some evidence and reports suggest several mechanisms of this new clinical nosology. The first possible hypothesis is that PIMS-TS is an immunologically mediated or post-infectious process caused by non-neutralizing IgG antibodies due to enhanced antibody synthesis (antibody-dependent enhancement — ADE) [5,17, 25,27].

Cases of PIMS-TS have been reported since the peak of SARS-CoV-2 infection in some countries. It was found that most patients were more likely to test positive for SARS-CoV-2 antibodies than for nasopharyngeal PRL, which increases the likelihood of engaging acquired immunity in the development of this syndrome [17,25,28]. This evidence is confirmed by the conclusion of a multicenter study among 78 children who had signs of PIMS-TS, with which sick children were admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) in the UK [9,17]. This study showed that 96% of patients had antibodies to SARS-CoV-2, but negative for PCR. This result confirms the evidence that PIMS-TS may not be an acute COVID-19 infection, but most likely a post-immunological reaction [9,17]. However, according to a number of authors, this theory of ADE is still unclear, as there was no information on the deterioration of patients' condition with COVID-19 who received convalescent plasma [17,25].

The second proposed PIMS-TS hypothesis is a cytokine storm, which is caused by the ability of the coronavirus to block responses to type I and III interferon in patients with a previously high viral load or in patients who failed to replicate the virus, leading to excessive cytokine activation [17,25].

Fever. Persistent fever is one of the criteria for determining the case of PIMS-TS. The duration of fever for PIMS-TS is more than 24 hours [6,17] or 3 days [17,29], in contrast to KD, which is ⩾5 days [10,17]. Fever is one of the clinical signs of inflammation along with other inflammatory signs such as rash or conjunctivitis. Almost all patients with PIMS-TS had a history of fever that occurred 4–8 days before treatment [9,13,15,17,19,20,27,28]. Temperatures ranging from 38 to 40°C and torpid to antipyretics, in seven children with PIMS-TS reported by M. Pouletty et al., the temperature reached over 40°C [17,20,26,]. However, it is difficult to distinguish between PIMS-TS and KD solely on the basis of fever characteristics, as both have the same clinical features. The onset of fever is extremely important because it helps to identify

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

Table

Identification of cases of pediatric inflammatory multisystem syndrome from the Royal College of Pediatrics and Child Health, WHO and Centers for Disease Control and Prevention

Royal College of Pediatrics and Child Health (UK) [6]	World Health Organization [4]	Centers for Disease Control and Prevention (USA) [5]
• A child with persistent fever, inflammation (neutrophilia, increased CRP, and lymphopenia) and evidence of single or multiple organ dysfunction (shock, cardiac, respiratory, renal, gastrointestinal, or neurological pathology) with additional symptoms. This may include children who meet the full or partial criteria for KD*	• Children and adolescents 0–19 years old with fever >3 days and two of the following: a) Rash or bilateral purulent conjunctivitis or signs of mucocutaneous inflammation (hands or feet, mouth cavity). b) Hypotension or shock. c) Features of myocardial dysfunction, development of pericarditis, valvulitis or coronary abnormalities (including ECHO data or elevated troponin / NT-proBNP). d) Evidence of coagulopathy (using PT, PTT, increasing the level of D-dimer). e) Acute gastrointestinal problems (diarrhea, vomiting or abdominal pain)	• A person under the age of 21 years old with fever**, laboratory data of inflammation*** and clinically severe diseases requiring hospitalization, with multisystem (>2) lesions of organs, heart, kidneys, respiratory system, gastrointestinal tract, dermatological, hematological and neurological disorders)
• Exclusion of any other microbial cause, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes, myocarditis-related infections such as enterovirus (waiting for the results of these studies should not delay with a specialist)	• increased markers of inflammation, such as ESR, C-reactive protein or procalcitonin	• lack of alternative plausible diagnoses
• PCR testing for SARS-CoV-2 can be positive or negative	• no other obvious microbial cause of inflammation, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndrome	• positive for current or recent SARS-CoV-2 infection by RT-PCR, serological or antigenic test; or exposure to COVID-19 for 4 weeks before symptoms appear
	• evidence of COVID-19 (RT-PCR, antigen test or positive serological evaluation), or probable contact with patients with COVID-19	
Additional comments: Some individuals may meet the full or partial criteria for KD, but this should be considered if they meet the definition criteria for MIS-C. Consider MIS-C in any infant death with evidence of SARS-CoV-2 infection		

Notes: * — Criteria for KD include persistent fever and 4 of the 5 main clinical signs: erythema and cracked lips, strawberry tongue and / or erythema of the oral and pharyngeal mucosa; bilateral bulbar injection of the conjunctiva without exudate; rash (maculopapular, diffuse erythroderma); erythema and swelling of the wrists and feet and / or periungual desquamation; lymphadenopathy; ** — Fever >38.0°C for >24 hours or report of fever lasting >24 hours; *** — Laboratory data, including but not limited to: elevated C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, procalcitonin, D-dimer, ferritin, lactic acid dehydrogenase or interleukin-6 (IL-6); elevated levels of neutrophils; lymphocytopenia; and low albumin levels.

the course of the disease and follow-up after treatment.

In KD, intravenous immunoglobulin (IVIG) administration within 10 days of fever effectively reduces the risk of coronary artery aneurysm [10,17]. Most often, fever in PIMS-TS decreased after the onset of IVIG (at a dose of 2 g/kg) [8,17,20]. However, patients with IVIG-resistant fever, defined as a duration of fever of at least 36 hours but less than 7 days, should be given a second infusion of immunoglobulin [17,20,26].

Moreover, unexplained fever, signs of inflammation, and laboratory findings in children with a personal or family history of COVID-19, especially in an area with a high incidence of SARS-CoV-2, should be considered as suspected PIMS-TS. If laboratory tests (general blood test and biochemical parameters of blood, CRP, ferritin, albumin) showed the presence of hyperinflammation, additional tests should be ordered to detect myocarditis (troponin, procalcitonin and ECHO-cardiography) or cytokine storm syndrome (lactasate dehydrogen, PTT, INR) [4,17].

Hemodynamic instability. Most children had a shock syndrome that did not respond to volumetric resuscitation, which ultimately required the support of vasopressors. A study of a number of cases in the UK by S. Riphagen et al. found that for 10 days in April 2020, eight children who were previously in satisfactory condition and tested negative for SARS-CoV-2 had hyperinflammatory syndrome with multiorgan damage, similar to Kawasaki disease shock syndrome (KDSS), which eventually evolved into vasoplegic shock [17,24].

Hemodynamic instability has previously been reported in adults with SARS-CoV-2 sepsis. All of them met the clinical criteria for shock and were positive for PCR from SARS-CoV-2 nasal smear and with predominant lung, kidney, liver and

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

heart damage, as well as coagulation disorders. Meanwhile, children with PIMS-TS had no noticeable pulmonary or renal symptoms, and none of the laboratory markers were elevated except for D-dimer levels. Thus, according to the authors, there is a significant differentiation between adults with viral sepsis and children with PIMS-TS [9,17].

Mucosal skin manifestations. Both PIMS-TS and KD have similarities in mucocutaneous inflammation [17,23,27]. Maculopapular rash, conjunctivitis, and cheilitis are the most common clinical mucosal skin symptoms found in children with PIMS-TS. However, there were no further detailed descriptions of mucosal and skin lesions, including the appearance or predisposition to localization of the rash in PIMS-TS compared with KD. It should be noted that the presence of skin lesions and other symptoms, including abdominal pain, increases the likelihood of PIMS-TS [3,16,17].

Gastrointestinal symptoms. Patients with PIMS-TS often have gastrointestinal symptoms, unlike KD. More than 50% of patients with PIMS-TS, in addition to fever, experienced abdominal pain, nausea, vomiting or diarrhea. A detailed description of abdominal pain has not yet been described, although the degree of pain is probably severe. Message from J. Toubiana et al. [26] shows that 21 patients with multisystem inflammatory syndrome similar to Kawasaki had gastrointestinal symptoms that arose at the beginning of the disease from acute abdominal pain, and 95% had vomiting and diarrhea. In addition, four patients showed effusion in the peritoneum, two of them underwent surgery for acute abdomen. Moreover, among patients who had diarrhea, it was not bloody [17,26].

M. Cabrero–Hernández et al. (2020) in one Spanish hospital described five children who went to the emergency department (ED) with complaints of abdominal pain and vomiting for 2–5 days. Three of them localized pain in the right iliac region. They later developed hemodynamic instability and were transferred to intensive care unit (ICU) on suspicion of abdominal sepsis. All patients underwent ultrasound / computed tomography (CT) and inflammation of the intestine without any disease requiring surgical treatment. Microbiological confirmation of bacterial infection from the collected cultures was not obtained. On admission, PCR testing for SARS-CoV-2 by nasal swab was negative in 4 of 5 patients. Meanwhile, despite the negative PCR results, all patients were treated empirically as SARS-CoV-2 and discharged 2–13 days after hospitalization. Prior to discharge, patients tested positive for IgG SARS-CoV-2 and PCR SARS-CoV-2 [3,17]. Thus, these findings prove the postimmune response as a trigger for hyperinflammatory syndrome with gastrointestinal symptoms as one of the most common major complaints [2,3,5,13, 15,17,18,20,21,24,26,28].

Cardiac damage in COVID-19 and PIMS-TS can be explained by genetic predisposition, myocardial damage caused by a cytokine storm, and direct viral invasion of SARS-CoV-2 into cardiac myocytes [15,17,18]. It is believed that the post-viral immunological reaction is also the cause of myocardial dysfunction. Apparently, after the introduction of IVIG there is a significant restoration of myocardial function and a decrease in inflammatory biomarkers.

A number of critically ill children with PIMS-TS were diagnosed with acute myocarditis in medical institutions in Paris (France), which was less severe than normal myocarditis. They also had intense systemic inflammation, in contrast to acute myocarditis due to KDSS, manifested by elevated platelet and neutrophil counts and CRP levels. However, the main mechanism remains unclear, as none of them underwent a biopsy [13,17]. Elevated levels of troponin and sodium B-type uretic peptide are common in patients with heart disease, and most have elevated levels of C-reactive protein, ferritin, lactate dehydrogenase, and D-dimer. Patients with PIMS-TS tend to be older, with more significant inflammation and myocardial damage than patients with KD.

To date, there is only one study that reports MRI results in patients with PIMS-TS. The result showed diffuse myocardial edema, without signs of fibrosis or focal necrosis [2,17]. This finding also confirmed the hypothesis of a postviral immune response as a potential mechanism of KD-like development of PIMS-TS due to the presence of macrophages and neutrophil infiltration in the myocardial interstitium, in contrast to myocardial cell degeneration in viral myocarditis [2,14,17].

In addition to myocardial dysfunction, children with PIMS-TS are also at risk for developing coronary artery aneurysms [1,2,13,17,20,21,27,28]. However, the study by Whittaker et al. (2020) showed that among 58 children with PIMS-TS in the UK, no association was found between levels of markers of inflammation and the development of coronary artery aneurysms. This finding suggests that the severity of inflammation does

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

not always cause changes in the coronary artery. Moreover, it emphasizes the importance of routine ECHO-cardiographic tests to detect any coronary aneurysm in the entire spectrum of PIMS-TS [17,28]. Among children with coronary artery pathology without objective dilation, «ECHO-bright» imaging on ECHO-cardiography was observed, which can be explained by the presence of inflammation of the endothelium of the coronary arteries [17,21,24,26]. Therefore, close monitoring of these parameters is required in patients with PIMS-TS.

Another single-center study by T. Ramcharan et al. (2020) among 15 children with PIMS-TS in the main pediatric hospital in the UK found 13 patients (87%) who had arrhythmiometric regurgitation of the valve (10 patients with mitral regurgitation) during hospitalization, with improvement after 1–2 days, indicating presence of transient valvulitis [17,21].

For the age group, patients with PIMS-TS, in general, are older than patients with KD — from 8 to 15 years; whereas KD affects infants or children under 5 years of age. Inflammation data and PIMS-TS symptoms in most cases match KD symptoms. However, gastrointestinal manifestations such as abdominal pain, nausea, vomiting, and diarrhea are more common in PIMS-TS. Myocardial dysfunction and shock occur more often in PIMS-TS compared with classic KD. Both have almost the same laboratory findings deviations; the levels of D-dimer protein and ferritin in PIMS-TS are generally higher than in KD [17,21].

Taking to consideration the abundance of asymptomatic cases of SARS-CoV-2 during this pandemic, clinicists encountering patients who have any symptoms similar to KD, especially those with a predominance of gastrointestinal symptoms, should consider MIS-C as one of the differential diagnoses options [17].

The SARS-CoV-2 pandemic did not bypass Ukraine either. At the peak of the increase in morbidity, in October-December 2020, the Khmelnytsky pediatrician began to detect cases of the disease in children with symptoms similar to KD with prevalence of intestinal symptoms, and who had contact with patients with COVID-19 or positive IgG on SARS-CoV-2. These were children aged 5 to 15 years. They were diagnosed with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with SARS-CoV-2. 10 children aged 5–15 were successfully treated at the Khmelnytsky City Children's Hospital. We would like to present two cases.

The purpose of the study — to conduct an analysis of literature data on possible variants of the course of multisystem inflammatory syndrome in children; to share your own experience of diagnosis and treatment of some cases of multisystem papular syndrome in children of different age groups; to familiarize with the possible variants of clinical manifestations of this disease and pay attention to the need for early diagnosis and team care and treatment of such children.

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.

Clinical case 1

A boy, 5 years old, Khmelnytsky, was admitted to the hospital in KP «Khmelnytsky City Children's Hospital» on October 18, 2020, with complaints of fever up to 38–39°C, pain in the lower abdomen and around navel, nausea, bloating. From the anamnesis it is known that the boy was ill during the last three days when the above-mentioned complaints arose. Two days before hospitalization, the child was examined by a surgeon in the emergency department. Acute surgical pathology was ruled out, antispasmodics, antipyretics were prescribed. However, gradually the pain intensified, the temperature rose to 39°C, and dyspeptic symptoms persisted. They turned to the surgeon again. Hospitalized on suspicion of appendicitis. On the same day he underwent surgery and was diagnosed with acute gangrenous appendicitis. The first days after the operation the boy felt well. The condition worsened on the third day after surgery with the appearance of systemic edema syndrome with a predominant localization in the area of the feet and hands. The next day there was a polymorphic rash (on the palms, upper extremities, neck and back), enlarged cervical lymph nodes, conjunctival hyperemia. Heart tones are muffled, tachycardia, systolic murmur at the apex. The liver and spleen enlarged. Ultrasound of the heart revealed signs of dilatation of the left ventricle and atrium, fluid in the pericardium along the left ventricle (2–3 mm). On both sides in a pleural sinus the liquid of 5–8 ml (anechogenic), signs of marginal atelectasis is visualized. Ultrasound of the abdominal cavity revealed signs of hepatosplenomegaly, reactive changes in the liver, abdominal lymphadenopathy, polyserositis (ascites, hydropericardium, pleurisy).

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

Laboratory parameters: blood tests showed anemia (100 g/l), leukocytosis (21.5–16.0×10^9), hypochromia thrombocytosis (837×10^9), neutrophilia, lymphocytopenia, elevated ESR (33 mm/h), low total protein (33 g/l), high CRP (24 mg/l), moderately elevated procalcitonin levels (0.62 ng/ml). Coagulogram, ferritin, troponin and D-dimer — within the reference values.

From the anamnesis: the child did not have frequent episodes of respiratory infection and any chronic pathology, allergy history is not present. The child's parents had COVID-19, recovered two weeks before the onset of symptoms of the disease in the child. The child has positive IgG antibodies to COVID-19.

Given the signs of polyserositis (ascites, hydropericardium, hydrothorax), myocardial dysfunction, dry skin and mucous membranes, the presence of spotted erythematous skin rash with characteristic localization on the palms and soles, edema of the hands and feet, bilateral non-purulent conjuctivitus, signs of inflamation in the blood sample, the presence of IgG antibodies to COVID-19, the child was diagnosed with complete MIS-C (multisystem inflammatory syndrome), induced by COVID-19.

Due to the severity of the condition, the child was placed in ICU for about a week.

Treatment: intravenous immunoglobulin (IVING) (2 g/kg), by continuous infusion for 24 hours, antibacterial therapy, infusion therapy, hormone therapy, anti-inflammatory therapy, symptomatic and supportive therapy.

After 20 days of treatment, the boy was discharged home in satisfactory condition under the supervision of primary care physicians with recommendations to continue anti-inflammatory and hormone therapy according to the protocol.

Clinical case 2

A girl, 10 years old, Khmelnytsky, was admitted to the hospital in KP «Khmelnytsky City Children's Hospital» on October 24, 20, with complaints of fever up to 39.5°C, dry cough, lethargy, headache during the last 6 days. She was treated on an outpatient basis, took antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), and symptomatic therapy. Despite the therapy, febrile fever and catarrhal symptoms persisted and even worsened. Upon the father's application to the emergency department, the child was hospitalized in serious condition. On admission: body temperature 37.4°C, pain throughout the body (according to the girl), in particular, intense abdominal pain and headache. The skin is pale, dry, polymorphic rash on the neck, face and anterior abdominal wall, edema and redness around the eyes and in the palms and soles, severe hyperesthesia. Heart sounds are muffled, rhythmic, tachycardia (125 beats/min). Breathing 30/min. In the lungs, hard breathing, weakened in the lower parts, isolated wet rales and crepitation in the lower parts on the right. The abdomen is somewhat tense, bloated, peristalsis is preserved. Liver +2 cm, spleen is not palpable. There were no stools at the time of the examination (the previous two days ago, several episodes of loose stools). Urination is independent, diuresis is sufficient. From the next day in the hospital, the patient's condition progressively deteriorated due to increased symptoms of intoxication, hemodynamic disorders, polyserositis, edema, diffuse skin rash, severe hyperesthesia, abdominal syndrome, bilateral non-purulent conjunctivitis. On the 2nd day she was transferred to ICU, where she was treated for 5 days.

At the beginning of hospitalization (25–27.10.2020) in the general analysis of girl's blood: insignificant anemia (102–110 g/l), leukocytosis (45,9–76,3×10^9/l), shift of a leukocyte formula to the left (band neutrophils — 22–25%, Segmented neutrophils — 63–82%, Lymphocytes — 3–8%), ESR — 46 mm/h, platelets were within the reference values (110–128×10^9/l). Blood biochemistry: low total protein (41 g/l); urea, creatinine, bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), electrolytes and sugar — within the reference values; high CRP (24–48 mg/l). Coagulogram: fibrinogen — 4.4 g/l, prothrombin time (PT) — 13.4 s, International normalized ratio (INR) — 1.03; Prothrombin index (PI) — 93.1%. Procalcitonin — 7.65 ng/ml (reference values <0.5 ng/ml). Ferritin — 715 ng/ml (reference values 7–140 ng/ml), CRP — 269.7 ng/ml (reference values <10 ng/ml), D-dimer — 3967 ngFEO/ml (reference values <500 ngFEO/ml), troponin — 356.61 pg/ml (reference values <36.99 pg/ml). General analysis of urine — no deviation.

ECG (25.10.2020): Sinus rhythm. electrical axis of the heart — vertical. Repolarization processes are reduced and changed. Ultrasound of the abdominal cavity (25.10.2020): signs of splenomegaly, mild hepatomegaly, ascites, omentitis, abdominal lymphadenopathy, mesadenitis, intestinal hyperpneumatosis, signs

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

of toxic nephropathy (changes in the kidneys edematous).

Chest radiography (26.10.2020): vascular-interstitial pattern is moderately enhanced on both sides. On the right in the 1st segment is a zone of reduced pneumatization, the root is expanded. The sinuses are not obstructed. Heart normal according to the age range. *Conclusion:* Right lower lobe pneumonia. Ultrasound of the lungs (26.10.2020): fluid in the pleural sinuses up to 25 mm high.

Echo-KG (26.10.20220): fluid in the pericardium up to 4 mm. Left coronary artery — 2.4 mm, right 2.4–2.8 mm, Coronary wall 2.7 mm. Signs of impaired systolic function of the left ventricle. The walls of the left ventricle are changed (possibly due to edema).

Cytotest COVID-19 (25.10.2020): IgM — negative, IgG — positive.

IFA SARS CoV-2 (27.10.2020): IgM — negative, IgG — positive.

Given the signs of polyserositis (ascites, hydropericardium, hydrothorax), myocardial dysfunction, the presence of skin rash (spot-erythematous), peripheral edema (palms and soles), bilateral non-purulent conjunctivitis, abdominal syndrome, skin and salivary; Acute inflammatory changes in the hemogram, as well as the presence of IgG SARS Cov-2, were diagnosed with complete MIS-C (multisystem inflammatory syndrome) associated with COVID-19.

Therapy: IVIG (2 g/kg), by continuous infusion for 24 hours, antibiotic therapy, infusion support, antithrombotic therapy (under the control of D-dimer), anti-inflammatory therapy, hormone therapy, maintenance therapy.

The dynamic progress was positive. The condition has significantly improved. Laboratory and instrumental parameters gradually normalized. On the 17th day in satisfactory condition discharged home under the supervision of primary care physicians with recommendations: to continue anti-inflammatory and hormone therapy according to the protocol, to repeat in 6 weeks general and biochemical analysis of blood, echocardiography and ultrasound of the kidneys. Supervision by a cardiorheumatologist.

Despite the mildly symptomatic onset of the disease in both clinical cases there was a polymorphism of clinical manifestations with the development of fever, mucosal skin manifestations, gastrointestinal symptoms, cardiac damage, and hemodynamic instability. Patients needed additional extended diagnostics and specific treatment.

Conclusions

PIMS-TS is an important clinical syndrome that resembles atypical / typical KD and has a wide clinical range, including cardiac complications. In contrast to KD, PIMS-TS is found in older children, with a predominance of gastrointestinal symptoms, hemodynamic instability, and myocardial dysfunction. However, the exact pathomechanism still needs to be understood. Detection and diagnosis of PIMS-TS is quite difficult due to the wide range of patients and insufficient study of this problem. The protocol for the treatment of multisystem inflammatory syndrome in children has not yet been approved.

Polymorphism of clinical manifestations of PIMS-TS emphasizes the need for early diagnosis and team care and treatment of children with this syndrome. However, further studies are needed to reflect the long-term prognosis, especially for coronary artery aneurysm in PIMS-TS.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S et al. (2020). Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation. URL: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
2. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, LevyY, Sileo C et al. (2020). Cardiac MRI of children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with COVID-19: case series. Radiology. 297: 3. https://doi.org/10.1148/radiol.2020202288.
3. Cabrero–Hernández M, García–Salido A, Leoz–Gordillol, Alonso–Cadenas JA, Gochi–Valdovinos A, González Brabin A et al. (2020). Severe SARS-CoV-2 infection in children with suspected acute abdomen: a caseseries from a tertiary hospitalin Spain. Pediatr Infect Dis J. 39 (8): e195–198.
4. Canadian Paediatric Society. (2020). Paediatric inflammatory multisystem syndrom etemporally associated with COVID-19| Canadian Paediatric Society. ULR: https://www.cps.ca/en/documents/position/pims. Accessed 5 Aug 2020.
5. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L et al. (2020). Characteristics, cardiac in volvement, and outcomes of multisystem inflammatory disease of childhood (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection. J Pediatr. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293762/. Accessed20Jul2020.
6. Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with

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

coronavirus disease 2019 (COVID-19). URL: https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp. Accessed 20 Jul 2020.
7. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS et al. (2020). Multisystem inflammatory syndrome related to COVID 19 in previously healthy children and adolescents in New York City. JAMA. 324 (3): 294–296.
8. Dasgupta K, Finch SE. (2020). A case of pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 in South Dakota. S D Med. 73 (6): 246–251.
9. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G et al. (2020). Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrom etemporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: amulticentre observational study. Lancet Child Adolesc Health. 4 (9): 669–677. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. (2020). Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndromeand SARS-CoV-2 infectionin children. URL: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment.
11. Giudicessi JR, Roden DM, Wilde AAM, Ackerman MJ. (2020). Genetic susceptibility for COVID-19 associated sudden cardiac death in African Americans. Heart Rhythm. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198426/. Accessed 29 Jul 2020.
12. Greene AG, Saleh M, Roseman E, Sinert R. (2020). Toxic shock-like syndrome and COVID-19: a case report of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Am J Emerg Med. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274960/. Accessed 29 Jul 2020.
13. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D et al. (2020). Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. Ann Intensive Care. 10 (1): 69.
14. Harada M, Yokouchi Y, Oharaseki T, Matsui K, Tobayama H, Tanaka N et al. (2012). Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase Kawasaki disease. Histopathology. 61 (6): 1156–1167.
15. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R et al. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a multi-institutional study from NewYork City. J Pediatr. 224: 24–29.
16. Kramaryov SO, Seryakova IYu, Yevtushenko VV, Kaminska TM. (2022). Comparative characteristics of the third wave of coronavirus disease in children with previous outbreaks. Modern Pediatrics. Ukraine. 4 (124): 5–14. [Крамарьов СО, Серякова ІЮ, Євтушенко ВВ, Камінська ТМ. (2022). Порівняльна характеристика третьої хвилі коронавірусної хвороби в дітей з попередніми спалахами захворюваності. Сучасна педіатрія. Україна. 4 (124): 5–14]. doi: 10.15574/SP.2022.124.5.
17. Lawrensia Sh, Henrina J, Wijaya E, Suciadi PL, Saboe A, Cool ChJ. (2020). Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic. Springer Nature Switzerland AG 2020. URL: https://doi.org/10.1007/s42399-020-00602-8. Accepted: 15 October 2020.
18. Ng KF, Kothari T, Bandi S, Bird PW, Goyal K, Zoha M et al. (2020). COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in three teenagers with confirmed SARS-CoV-2 infection. J Med Virol. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26206.
19. Okhotnikova OM, Ivanova TP, Oshlyanskaya OA, Ponochevnaya OV et al. (2020). Treatment protocol of coronavirus infection (COVID-19) in children with chronic somatic diseases. Modern Pediatrics. Ukraine. 4 (108): 18–32. [Охотнікова ОМ, Іванова ТП, Ошлянська ОА, Поночевна ОВ та інш. (2020). Клінічний протокол медичної допомоги дітям із коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка перебігає на фоні хронічних соматичних захворювань. Сучасна педіатрія. Україна. 4 (108): 18–32]. doi: 10.15574/SP.2020.108.18.
20. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N et al. (2020). Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. Ann Rheum Dis. 79 (8): 999–1006.
21. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG et al. (2020). Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. Pediatr Cardiol: 1–11.
22. Rauf A, Vijayan A, John ST, Krishnan R, Latheef A. (2020). Multisystem inflammatory syndrome with features of atypical Kawasaki disease during COVID-19 pandemic. Indian J Pediatr. https://doi.org/10.1007/s12098-020-03357-1.
23. RCPCH. (2020). Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. URL: https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric--multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims. Accessed 20 Jul 2020.
24. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez–Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet Lond Engl. 395 (10237): 1607–1608.
25. Rowley AH. (2020). Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndromein children. Nat Rev Immunol. 20 (8): 453–454.
26. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F et al. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ: 369. URL: https://www.bmj.com/content/369/bmj.m2094. Accessed 20 Jul 2020.
27. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M et al. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV- 2epidemic: an observational cohort study. Lancet. 395 (10239): 1771–1778.
28. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P et al. (2020). Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. JAMA. 324 (3): 259–269.
29. World Health Organization. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. URL: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19.
30. World Health Organization. (2020, Sep 14). Coronavirus disease (COVID-19) situation reports 190. URL: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports. Accessed 14 Sept 2020.

Відомості про авторів:
Пипа Лариса Володимирівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії, акушерства та гінекології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.
Адреса: м. Хмельницький, вул. Камянецька, 94. https://orcid.org/0000-0002-4448-5308.
Одарчук Ірина Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, акушерства та гінекології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.
Адреса м. Хмельницький, вул. О. Ольжича 1. https://orcid.org/0000-0002-6484-1525.
Лисиця Юлія Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.
Адреса: Адреса м. Хмельницький, вул. О. Ольжича 1. https://orcid.org/0000-0003-0248-0338.
Руда Віра Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, акушерства та гінекології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса м. Хмельницький, вул. О. Ольжича 1.
Креньов Костянтин Юрійович — к.мед.н., асистент каф. хірургії з курсом стоматології ФПО Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.
Адреса: м. Хмельницький, вул. Курчатова 4/3. https://orcid.org/0000-0003-0654-9726.
Стаття надійшла до редакції 16.09.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.

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

УДК 616.831-053.31-053.32

В.Б. Швейкіна[1,3], В.Ю. Мартинюк[2]

До питання діагностики нейропсихічного розвитку новонароджених та дітей раннього віку

[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової», м. Київ
[2]ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України», м. Київ
[3]Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 45-67. doi 10.15574/SP.2022.128.45

For citation: Shveikina VB, Martyniuk VYu. (2022). To the issue of diagnosis of neuropsychological development of newborns and young children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 45-67. doi 10.15574/SP.2022.128.45.

Висвітлено актуальну проблему неонатології та дитячої неврології — особливості ранньої діагностики нейропсихічного розвитку новонароджених та дітей раннього віку.
Проаналізовано наукову літературу про морфофункціональні особливості розвитку головного мозку, при цьому основну увагу звернено на перші два роки життя дитини. Підкреслено, що пік активності розвитку мозку припадає на другу половину вагітності та перші три місяці постнатального життя.
Наведено нові дані щодо розвитку головного мозку, зокрема, наявність перехідної структури — кортикальної субпластини. Показано, що розвиток рухової та поведінкової сфери новонародженого та дитини грудного віку більшою мірою опосередкований співіснуванням двох окремих, але взаємопов'язаних мозкових структур — перехідної структури, зокрема субпластини, та формування у цей період кортикальної пластини.
Зазначено, що для діагностики порушень нейророзвитку важливі два вікові періоди: перший — близько трьох місяців після народження, у якому елімінує кортикальна субпластина в первинній руховій, соматосенсорній та зоровій корі; другий — кінець першого року, у якому елімінує кортикальна субпластина в префронтальній і тім'яно-скроневій ділянках.
Визначено, що клінічні прояви, пов'язані зі зникненням субпластини в первинній сенсорній і руховій ділянках через три місяці після пологів, збігаються з великим переходом у руховій поведінці, зокрема, спонтанно генеровані загальні рухи змінюються цілеспрямованими рухами, формується адаптивна поведінка на зміну факторів навколишнього середовища.
Висвітлено деякі клініко-діагностичні особливості в разі виявлення ранніх порушень нейропсихічного розвитку з урахуванням етапів дозрівання головного мозку (мієлінізація, синаптогенез).
Розглянуто деякі з найпоширеніших діагностичних шкал, тестів. Показано найбільш значущі моторні шкали в періоді новонародженості, застосовувані для прогнозування результату. Виокремлено деякі стандартизовані неврологічні оцінки. Означено поняття програми раннього втручання в немовлят із високим ризиком розвитку дитячого церебрального паралічу та когнітивних порушень.
Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.
Ключові слова: новонароджений, головний мозок, рання діагностика, шкали, рухові порушення, ДЦП.

To the issue of diagnosis of neuropsychological development of newborns and young children

V.B. Shveikina[1,3], V.Yu. Martyniuk[2]

[1]SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv
[2]SI «Ukrainian Medical Rehabilitation Center for Children with Organic Disorders of Nervous System Ministry of Health of Ukraine», Kyiv
[3]National Children's Specialized Hospital «OHMATDYT», Kyiv, Ukraine

The current problem of neonatology and child neurology is highlighted — the features of early diagnosis of neuropsychological development of newborns and young children.
The scientific literature on the morphofunctional features of brain development was analyzed, while the main attention was paid to the first two years of a child's life. It is emphasized that the peak activity of brain development falls on the second half of pregnancy and the first three months of postnatal life.
New data on the development of the brain are described, namely the presence of a transitional structure — the cortical subplate. It is shown that the development of the motor and behavioral sphere of a newborn and an infant is largely mediated by the coexistence of two separate but interconnected brain structures — the transitional structure, namely the subplate and the formation of the cortical plate during this period.
It is emphasized that two age periods are important for the diagnosis of neurodevelopmental disorders: the first is about three months after birth, when the cortical subplate in the primary motor, somatosensory, and visual cortex is eliminated, and the second is the end of the first year, when the cortical subplate is eliminated in the prefrontal and parietal temporal regions.
It was determined that the clinical manifestations associated with the disappearance of the subplate in the primary sensory and motor areas three months after childbirth coincide with a major transition in motor behavior, namely, spontaneously generated general movements are replaced by purposeful movements, adaptive behavior is formed in response to changes in environmental factors.
Some clinical and diagnostic features in the detection of early disorders of neuropsychological development are highlighted, taking into account the stages of brain maturation (myelination, synaptogenesis).
Some of the most common diagnostic scales and tests are considered. The most significant motor scales in the infant period, which are used to predict the outcome, are shown. Some standardized neurological assessments are highlighted. The concept of an early intervention program for infants with a high risk of developing cerebral palsy and cognitive impairment is defined.
No conflict of interests was declared by the authors.
Keywords: newborn, brain, early diagnosis, scales, movement disorders, cerebral palsy.

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

Діапазон неврологічних і психіатричних розладів, пов'язаних з ушкодженнями головного мозку в пренатальному періоді, надзвичайно великий — від затримки моторного і психомовленнєвого розвитку до тяжких форм дитячого церебрального паралічу (ДЦП), що супроводжується когнітивною недостатністю та судомами [59,75,119,126,128].

У країнах із високим рівнем доходу поширеність ДЦП становить 1–3% [77,105], розумової відсталості — близько 1% [76], а розладів аутистичного спектра (РАС) — 0,5–3% [24,66].

За даними Центру медичної статистики МОЗ України, загальна кількість дітей з інвалідністю протягом останніх 7 років зросла на 5,6% і станом на 01.01.2021 становила 162 214 осіб. При цьому серед причин загальної інвалідності дітей віком до 18 років на першому місці виокремлено вроджені вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії — 47 204 дитини (питома вага — 29,1%), на другому місці — розлади психіки та поведінки — 29 361 дитина (питома вага — 18,1%), на третьому — захворювання нервової системи — 24 332 дитини (питома вага — 15,0%). Отже, станом на сьогодні більше як у 100 тис. українських дітей інвалідність прямо або опосередковано пов'язана з патологією нервової системи.

Важливо наголосити, що основна особливість головного мозку полягає в тому, що він починає функціонувати задовго до настання зрілості. Розвиток і становлення нервової системи слід розглядати, як складний процес перетворень і взаємозв'язаних подій. Вони складаються з процесів проліферації, міграції, диференціювання, збільшення нервових відростків, синаптогенезу, мієлінізації і стабілізації нервових зв'язків. Дія різних патогенних факторів (генетичних, пренатальних, екологічних або в поєднанні) перериває послідовність фізіологічного розвитку мозку [8,68,86]. Незважаючи на різноманітність клінічних проявів і структурних змін, існують ушкодження певних ділянок мозку, яким притаманні відповідні порушення нейропсихічних функцій [28,36]. Наприклад, структурні аномалії, зареєстровані в дітей з ДЦП, практично завжди включають ушкодження білої речовини перивентрикулярних ділянок [36,73], водночас аномалії, про які повідомляється в дітей з РАС, переважно пов'язані з аномаліями в нейронних мережах так званого «соціального мозку», зокрема, лобно-скроневої та лобно-тім'яної ділянок [28,103].

Прогноз якості життя новонародженого, зокрема, передчасно народженої дитини, багато в чому залежить від терміну виникнення, тривалості та інтенсивності фактора, що ушкоджує. Своєю чергою, ступінь функціональної зрілості головного мозку та його пластичність є визначальними в означенні наслідків цих факторів у дітей раннього віку.

Дослідження нейропсихічного розвитку (розвиток рухової, когнітивної та соціально-емоційної сфери) передчасно народжених і доношених дітей викликає інтерес з погляду співвідношення календарного та біологічного віку. Передчасно народжені та доношені діти можуть перебувати в одному постнатальному віці (вік після народження), але оскільки термін часу народження може різнитися на кілька тижнів і навіть місяців, ці діти перебувають у різному постконцептуальному (ПКВ) або постменструальному віці (ПКВ), який включає в себе гестаційний вік (ГВ — вік плода з точки зору тривалості вагітності в тижнях) і постнатальний вік (ПВ) дитини, зокрема ПКВ=ГВ+ПВ. Існує також поняття «коригований вік» (КВ — вік дитини з очікуваної дати пологів).

Мета дослідження — навести сучасні дослідження щодо можливостей раннього виявлення порушень нейропсихічного розвитку у світлі новітніх даних про морфофункціональні особливості розвитку головного мозку. При цьому основна увага приділяється першим 2 рокам життя дитини.

Внутрішньоутробно та протягом перших 2 років життя дитини мозок дуже активно розвивається. *Пік активності розвитку припадає на другу половину вагітності та перші 3 місяці постнатального життя*. Процес нейророзвитку є результатом складної безперервної взаємодії між генами та навколишнім середовищем, активністю та досвідом [42]. Процеси, що відбуваються на ранніх етапах розвитку, наведено на рисунку 1 [42].

Розвиток нервової системи починається з формування нервової трубки з 5-го тижня гестації. Після закриття нервової трубки певні ділянки поблизу шлуночків мозку починають генерувати нейрони. Процеси, що відбуваються на ранніх етапах розвитку головного мозку, зокрема кори, наведено на рисунку 2 [52].

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

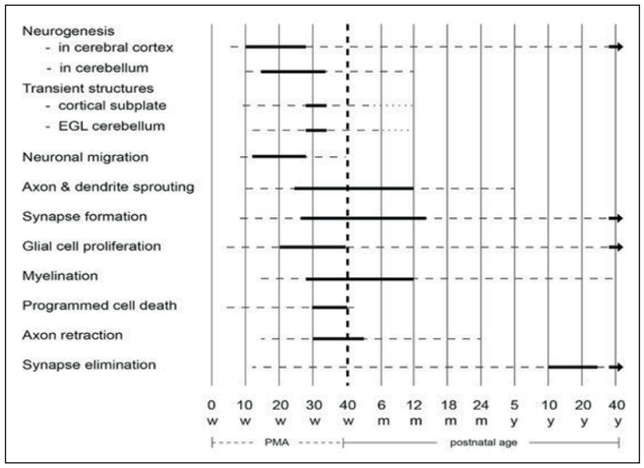

Рис. 1. Схематичний огляд процесів розвитку головного мозку людини: жирні лінії вказують на те, що процеси нейророзвитку дуже активні; пунктирні — на те, що процеси продовжуються, але менш активно.
EGL cerebellum — external granular layer of the cerebellum (зовнішній гранульований шар мозочка); **PMA** — postmenstrual age (постменструальний вік); **w** — weeks (тижні); **m** — months (місяці); **y** — years (роки)

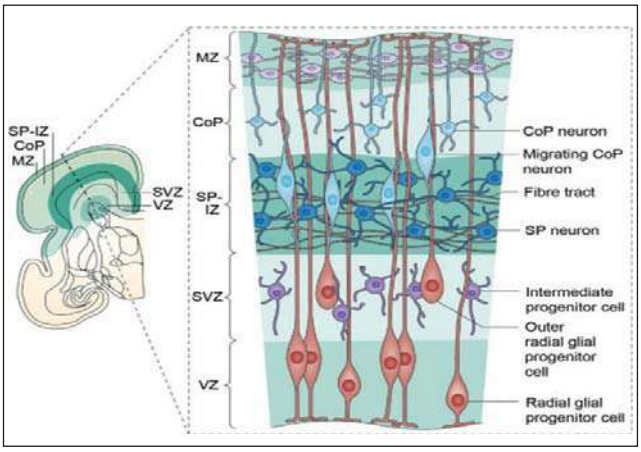

Рис. 2. Схематичне зображення кори головного мозку людини на 28-му тижні ПМВ. Зліва показано корональний розріз; справа — докладну інформацію про процеси міграції.Шлуночкова (вентрикулярна) зона (ventricular zone, **VZ**); субвентрикулярна зона (subventricular zone, **SVZ**); субпластина або проміжна зона (subplate, **SP**, intermediate zone, **IZ**); кортикальна пластина (cortical plat, **CoP**); крайова, маргінальна зона (marginal zone, **MZ**)

Встановлено, що неокортекс людини проходить у своєму розвитку дві фази. Протягом ***першої фази*** відбувається формування нейронів неокортексу, інтенсивна міграція нейронів із субепендимальної перивентрикулярної ділянки в кортикальну пластину і утворення багатошарової ламінарної структури — ***кори головного мозку.*** Більшість нейронів утворюється між 5 і 25–28-м тижнями гестації в зародкових шарах поблизу шлуночків. Цей процес генетично детермінований і регулюється складними фізіологічними (фізико-хімічними, пептидергічними) взаємодіями. Особливої активності цей процес набуває в другій половині вагітності. Більшість нейронів мігрує в напрямку кори головного мозку і досягає свого розташування ще до настання термінових пологів [16,63,71,111].

Друга фаза розвитку кори головного мозку характеризується утворенням міжнейрональних зв'язків, які включають ріст аксонів і арборизацію (подовження і розгалуження) дендритів, встановлення синаптичних контактів між нейронами. Ця фаза починається в другому триместрі вагітності і триває протягом багатьох років після народження дитини, але особливої активності цей процес набуває до 12 місяців життя дитини (рис. 1). Безліч аксоно-дендритних синаптичних контактів, що встановлюються аксоном у процесі розвитку, є певною мірою випадковими, і в процесі подальшого розвитку багато вже встановлених контактів елімінуються [16,42,63,71].

В експериментальних дослідженнях встановлено, що в процесі розвитку мозку паралельно відбуваються два взаємопов'язані процеси — вибіркова елімінація частини синапсів і стабілізація активних синаптичних контактів. Цей процес переважно регулюється інтенсивністю імпульсів, що проходять через конкретні синаптичні контакти [31,39,79,82].

У процесі раннього нейроонтогенезу відбуваються значні перетворення. У результаті чого у 5–6-тижневого ембріона головний мозок складається вже з п'яти мозкових міхурів, кожний з яких у процесі подальшого розвитку дає початок визначеної частки головного мозку. Бічні шлуночки збільшуються в розмірах і вдаються до цих часток у вигляді рогів — переднього, заднього і нижнього. У середині 2-го місяця внутрішньоутробного життя (на 6–7-му тижнях гестації) у порожнинах другого і п'ятого мозкових міхурів з'являються судинні сплетення. На цих стадіях розвитку ембріона починається формування кори головного мозку [16,52,63,71].

Дорзальні відділи стінки півкуль, що утворюють так званий плащ головного мозку ***(pallium),*** надалі слугують основою для розвитку кори. Як відомо, на ранніх стадіях розвитку мозкові півкулі мають гладку поверхню і тонку стінку, що складається з однорідних ектодермальних клітин (медулобластів). Ці клітини посилено діляться і розташовуються в декілька рядів, формуючи єдиний епендимальний шар. Особливо часто мітози відбуваються у внутрішньому, перивентрикулярному шарі стінки півкуль, який завдяки цьому носить назву матриці ***(matrix).*** Клітини епендимальної зони диференціюються в нейробласти (дають почa-

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

ток нейронам) і спонгіобласти або гліобласти (дають початок астроцитам і олігодендроцитам). Наприкінці 6-го тижня гестації нейробласти починають мігрувати [16,63,71] радіально або тангенціально (дотично до траєкторії руху) з цієї зони в ділянку майбутньої кори, утворюючи ***проміжний шар (intermediate zone, IZ)*** — ***кортикальну субпластину (subplate, SP)***. На її поверхні виникає тонка ***крайова зона (marginal zone, MZ),*** куди проникають відростки спонгіобластів та нейробластів. До кінця 2-го місяця (на 7–8-му тижнях гестації) нейробласти починають мігрувати з проміжного в крайовий шар, що лежить вище, і утворюють тут ***кортикальну пластинку (cortical plat, CoP)*** [52]. Процес міграції досягає піку на 20–26-му тижнях гестації, але з незначним просторово-часовим градієнтом. Зокрема, раніше досягає піку міграція в потиличній та скроневій ділянках (на 20-му тижні гестації), у тім'яній корі (на 23-му тижні гестації), у лобовій корі (на 26-му тижні гестації) [111]. Під час міграції нейрони починають диференціюватися. Цей процес передбачає: встановлення специфічних синаптичних зв'язків між нервовими клітинами, збільшення кількості внутрішньоклітинних органел, таких, що забезпечують інтенсивний синтез білків, ферментів, глікопротеїнів, медіаторів. Паралельно з цим проходять інтенсивні морфогенетичні процеси, пов'язані з утворенням нервових відростків, а також формуванням міжнейрональних синаптичних контактів. Ці процеси приводять до морфологічної диференціації нейронів [52,63,79].

Отже, розвиток кори йде з глибини до поверхні, і першими мігрують нейрони, що потім формують глибокі шари кори. Нейрони, міграція яких відбувається пізніше, проникають скрізь шар уже наявних у корі нейронів. Перші покоління нейронів не досягають кортикальної пластини, вони зупиняються в кортикальній субпластині.

Кортикальна субпластина є тимчасовою структурою, розташованою між кортикальною пластиною і майбутньою білою речовиною (рис. 2). Під час розвитку мозку плода вона виконує дуже важливу роль, будучи основною зоною диференціювання нейронів і синаптогенезу [63].

Інтенсивний розвиток кортикальної субпластини відбувається на 28–34-му тижнях гестації. У цей час за розміром вона в 4–7 разів більша за кортикальну пластину, причому найбільший розмір припадає на лобові та тім'яні ділянки мозку [56,62,63]. При цьому пізніше генеровані нейрони проходять через субпластину і продовжують заповнювати кортикальну пластину [56,63]. Розширення кортикальної пластини пов'язане зі збільшенням кори головного мозку та початком гірифікації (утворення борозн).

За даними деяких досліджень [61,62], обсяг кори головного мозку збільшується приблизно у 20 разів у другій половині вагітності, що збігається з відносним зменшенням кіркової субпластини. Це означає, що кора головного мозку людини протягом третього триместру вагітності і раннього постнатального періоду характеризується співіснуванням двох окремих, але взаємопов'язаних кіркових структур — перехідної структури, зокрема субпластини, і формуванням кортикальної пластини. Приблизно через 3 місяці після термінових пологів (40 тижнів) кортикальна субпластина елімінує в первинній руховій, соматосенсорній та зоровій корі і близько 12 місяців віку дитини — у ділянках кортикальних асоціативних зв'язків, у тому числі в префронтальній і тім'яно-скроневій зонах.

Формування мозочка проходить аналогічні процеси, але за власним розкладом. Першими ознаками формування мозочка є скупчення клітин у зоні стінок IV шлуночка. Упродовж 2-го місяця внутрішньоутробного розвитку обидва зачатки мозочка швидко збільшуються в об'ємі і у вигляді валиків виступають у просвіт IV шлуночка. Пізніше обидва потовщення зближуються і зростаються між собою, утворюючи поперечно розташовану пластинку мозочка, середні частини якої дають початок черв'якові мозочка (*vermis*), а бічні — перетворюються на півкулі мозочка. Упродовж 6–7-го тижнів гестації в зачатку мозочка виділяються три зони, або шари. На внутрішній його поверхні, поверненій у порожнину IV шлуночка, утворюється широка епендимальна зона ***(matrix)***. На початку 3-го місяця внутрішньоутробного розвитку поверх цього шару виникає новий, характерний лише для мозочка (ембріональний зернистий шар, зовнішній зернистий шар), який бере активну участь в утворенні кори мозочка [97,120].

Третій триместр вагітності і ранній постнатальний період характеризується співіснуванням двох окремих, але взаємопов'язаних функціональних структур мозочка: перехідної — зовнішнього зернистого шару, а також формування внутрішнього зернистого шару. Ситуа-

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

ція з одночасно функціонуючими структурами припиняється, коли починає зменшуватися зовнішній зернистий шар (між 2–4-м місяцями життя немовляти), і близько 12 місяців віку дитини повністю припиняє своє існування [42,97].

Отже, у другій половині вагітності, особливо протягом третього триместру, мозок плода проходить стадію активного росту і морфологічного відособлення структур. У цей період продовжується клітинна міграція нейронів і розпочинається мієлінізація провідних шляхів, особливо в третьому триместрі вагітності.

Протягом перших трьох місяців життя малюка мозок швидко росте з 33% до 55% від обсягу дорослої людини [53].

Доказано, що біологічна роль нейрогліальних клітин у розвитку і функціонуванні головного мозку є не менш значущою за роль самих нейронів [6,118,121].

Нейрогліальні клітини розвиваються з клітин субепендимального шару нервової трубки. Ці первинні або стовбурові клітини називаються спонгіобластами. У розвитку нейрогліальних клітин можна умовно виділити два періоди. Перший пов'язаний з формуванням радіальної глії, він відповідає 2–4-му місяцям внутрішньоутробного розвитку. Другий починається з 5-го місяця внутрішньоутробного розвитку і активно триває протягом 1-го року життя, він пов'язаний з інтенсивною проліферацією нейрогліальних елементів. Цей процес не закінчується в подальшому, але перебігає вже менш інтенсивно [25,67,125].

На підставі сукупності морфологічних, функціональних і біохімічних ознак усі нейрогліальні клітини поділяються на макроглію (астроцити, олігодендрогліоцити, клітини радіальної глії) і мікроглію (мікрогліоцити) [118].

Раніше вважалося, що клітини нейроглії виконують тільки захисні і трофічні функції. Однак численні дослідження, активність яких припала на 90-ті роки XX ст., показали, що, наприклад, клітини астроцитарної глії забезпечують активне регулювання процесів нейрональної міграції, диференціювання нейронів, інтенсивність і вибірковість формування синаптичних контактів, беруть участь у продукції регуляторних білків, контролюють і модулюють роботу синапсів, опосередковано беруть участь у регулюванні активності процесів апоптозу [25,31,39,125].

Запуск міграції нейронів із перивентрикулярного гермінального матриксу, який відбувається на волокнах радіальної глії, починається з продукуванням епендимального фактора росту (Ependimal Growth Factor, EGF). Цей процес стає можливим після припинення мітозу нейронів. Білки, що виробляються клітинами глії, утворюють комплекс із рецепторними молекулами клітинної адгезії, що сприяє координації росту аксона [25,31,39,67].

Другий процес, характерний для цього етапу розвитку, — **мієлінізація**. Вона починається зі швидкої проліферації олігодендроглії та її диференціації з розміщенням уздовж аксонів. У ділянках активної мієлінізації відзначається значна кількість світлих олігодендрогліоцитів, тому вважається, що саме вони відіграють основну роль у процесі мієлінізації [46,124].

Проліферація мієліноутворювальних клітин відбувається нерівномірно протягом постнатального розвитку. Близько половини їхньої популяції піддається запрограмованому апоптозу [67,69].

Активність молекулярно-біологічних і біохімічних процесів, пов'язаних з інтенсивністю процесу мієлінізації, що визначається на морфологічному рівні, проявляється в інтенсивності біосинтезу ДНК в клітинах, що утворюють мієлін. Так, на гестаційних термінах близько 20–30 тижнів визначається своєрідний «вибух» експресії ДНК в олігодендрогліоцитах. У період між 40-м тижнем гестації і 6-ма місяцями постнатального життя вміст загальної ДНК в передній частині мозку зростає вдвічі; далі, від 6 місяців до 2 років постнатального життя, рівень ДНК у мієліноутворювальних клітинах центральної нервової системи (ЦНС) підвищується ще на 50%, після чого біосинтез ДНК в нейрогліальних клітинах проходить вже відносно рівномірно [46,67,124].

Найповніші дані про терміни мієлінізації в людини отримані за допомогою імуногістохімічних методів із використанням специфічного фарбування мієліну. У такий спосіб отримані дані про інтенсивність процесів мієлінізації у 25 відділах нервової системи людини, а також виявлені закономірності процесів мієлінізації як складової розвитку нервової системи в цілому: мієлінізація починається з периферичних відділів, у яких сенсорні корінці піддаються мієлінізації раніше за моторні. Активна мієлінізація рухових корінців спинного мозку, що розпочалася на 20-му тижні гестації, майже припиняється до кінця 1-го ро-

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

ку життя. Мієлінізація центральних ділянок півкуль, особливо пов'язаних із високим рівнем асоціативних і сенсорних міжнейрональних зв'язків, починається вже після народження і триває протягом десятиліть подальшого життя. При цьому доведено, що постнатальний ріст об'єму головного мозку обумовлений переважно активною мієлінізацією наявних і новоутворених міжнейрональних зв'язків, зокрема, проєкційних та асоціативних. Мієлінізація окремих ділянок неокортексу особливо активно відбувається протягом перших 20 років життя, а за деякими даними, може тривати довше [13,58,67].

Поява мієлінової оболонки навколо нервового волокна знаменує виникнення провідного шляху. Різні провідні шляхи мієлінізуються на різних стадіях розвитку. Відомо, що нижчі відділи мозку мієлінізуються раніше за відділи, розташовані вище. *У новонароджених дітей мієлінізовані основна маса волокон спинного мозку, нюхові тракти, черепно-мозкові нерви, волокна медіальної петлі, медіального подовжнього пучка, вестибулоспінального тракту. Тоді як кортикоспінальні, руброспінальні волокна великих півкуль переважно не мієлінізовані. Диференціювання шарів кори хоча і має остаточну форму, але її товщина наполовину менша за товщину дорослої людини. Вона відрізняється не діленням на поля, а диференціюванням і величиною нервових клітин. До моменту народження спинний мозок і його основні провідникові шляхи виявляються мієлінізованими (tractus spino-talamicus, tractus spino-cerebelaris, tractus vestibulo-spinalis). Мієлінізовані певною мірою і шляхи мозкового стовбура (fasciculus longitudinalis medialis). За рахунок цих шляхів забезпечується зв'язок із вестибулярним апаратом, координація руху очей, голови, тулуба і кінцівок.* Важливим є те, що мієлінізація поступово сповільнюється, але процес відновлення мієліну триває протягом усього життя [13,58,67].

Суттєвими моментами в розвитку головного мозку, з клінічної точки зору, є не тільки вищезазначені процеси, але й пов'язані з ними вибіркова загибель нейронів, а також елімінація їхніх відростків і синапсів. Вивчення і розшифрування механізмів **фізіологічного апоптозу** є одним із найактуальніших напрямів сучасної медичної науки. Є свідчення, що розвиток багатьох структур і тканин супроводжується жорстко запрограмованими фазами загибелі клітин. Це стосується і мозку, що розвивається (феномен нейронного дарвінізму). У багатьох його ділянках утворюється значно більше нейронів, ніж виживає в подальших періодах розвитку. За рахунок апоптозу в ембріогенезі (більшою мірою тоді, коли нейрони формують синаптичні зв'язки) гине 25–75% клітин у різних ділянках ЦНС. Зокрема, гине більшість мотонейронів, гинуть усі нейрони, які несли мітку для направленого росту аксонів. Перевагу у виживанні мають ті нейроні, які активніше беруть участь у міжклітинних взаємодіях. Окрім того, гинуть ті нейрони, які хибно сформували синапси або взагалі не встановили зв'язку з клітиною-мішенню.

В онтогенезі регуляції піддається не тільки кількість популяції нейронів у цілому, але й кількість збережених клітинами відростків, проте в кожного нейрона зберігається здатність до формування нових відростків і нових синаптичних контактів. Основною причиною їхньої загибелі є те, що вони не одержують необхідних для підтримки життєдіяльності трофічних факторів (концепція нейротрофічних взаємодій). У людей елімінація аксона описана найкраще для мозолистого тіла і кортикоспінального тракту [60].

Елімінація аксона в кортикоспінальному тракті починається в третьому триместрі вагітності і продовжується протягом перших 2 післяпологових років. Він перетворює кортикоспінальний тракт із спочатку двостороннього (іпсі- та контрлатерального) провідного шляху на переважно контрлатеральний провідний шлях [32].

Пірамідний шлях — це еферентний двонейронний шлях, який проводить імпульси довільних рухів до м'язів рук і тулуба. Більшість (близько 85%) аксонів першого нейрона пірамідного шляху, на рівні переходу довгастого в спинний мозок, у складі пірамід, роблять повний перехрест, але залишається до 15% волокон, які роблять неповний перехрест, у результаті цього м'язи тулуба отримують подвійну — іпсі- і контрлатеральну іннервацію проти тільки контрлатеральної іннервації м'язів кінцівок. У немовлят і дітей раннього віку залишається подвійна іннервація (іпсі- і контрлатеральна) як для м'язів тулуба, так і для м'язів кінцівок. Клінічно це означає, що ознаки вогнищевого неврологічного дефіциту, зокрема, асиметрії м'язового тонусу, з'являються поступово [11]. Картина одностороннього ДЦП стає більш помітною протягом другої половини 1-го року життя,

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

що співпадає зі змінами в кортикоспінальному тракті, які перетворюють цей шлях від двостороннього на переважно односторонній (контрлатеральний).

Означені особливості мають велике значення у підбиранні та визначенні реабілітаційних заходів і суттєво впливають на ефективність лікування.

Особливого значення в періоді новонароджених мають так звані основні ***безумовні рефлекси немовляти***. Більшість із них належить до тонічних рефлексів. Вони викликаються у разі зміни положення тіла та голови в просторі.

Усі рефлекси цієї групи поділяються на ***сегментарні рухові автоматизми***, які замикаються на *рівні умовних сегментів мозкового стовбура (оральні автоматизми)* або *сегментів спинного мозку (спінальні автоматизми)*, і ***надсегментарні позотонічні автоматизми***, центри яких розташовані в ділянці довгастого мозку *(мієлоенцефалічні позотонічні автоматизми)* або середнього мозку *(мезенцефальні установчі рефлекси)*.

До рефлексів орального автоматизму належить долонно-ротовий рефлекс Бабкіна, хоботковий (ротовий) рефлекс, пошуковий рефлекс, назально-лабіальний рефлекс, смоктальний рефлекс.

До рефлексів спінального автоматизму — захисний рефлекс, рефлекс опори та автоматичної ходи, верхній (долонний) хапальний рефлекс Робінсона, нижній хапальний рефлекс, рефлекс Моро, рефлекси Переса і Галанта.

До надсегментарних позотонічних автоматизмів — мієлоенцефальні рефлекси (симетричний шийний тонічний рефлекс, асиметричний шийний тонічний рефлекс, лабіринтний тонічний рефлекс — зокрема, в новонароджених, на відміну від дітей грудного віку, у положенні на спині руки і ноги залишаються зігнутими (флексорне положення). У зв'язку з цим оцінюється порівняльний ступінь згинання. Такий рефлекс є фізіологічним у періоді новонародженості, надалі він поступово змінюється *лабіринтними установчими рефлексами (Ландау-верхній, Ландау-нижній) — як більш новий етап розвитку рухової сфери*. У положенні на животі дитина, починаючи з 2-го місяця життя, піднімає і протягом певного часу утримує голову. Спочатку вона спирається на передпліччя, а з 3–4-го місяців — на розігнуті руки (Ландау-верхній). На 5–6-му місяцях життя розгинаються ноги, дитина піднімає таз і стає накарачки (Ландау-нижній). Відтак на 6-му місяці життя в положенні на животі чітко виражена зміна флексорного тонусу кінцівок на екстензорний (розвиток антигравітаційних механізмів).

Отже, лабіринтні установчі рефлекси існують як клінічний прояв розвитку антигравітаційних механізмів. Затримка формування лабіринтних установчих рефлексів вказує на затримку розвитку (мієлінізації) структур головного мозку дитини.

До мезенцефальних установчих рефлексів належать *прості шийні та тулубові установчі рефлекси* — у разі повороту голови вбік туди одночасно повертається і тулуб. Ці рефлекси починають виявлятися з періоду новонародженості, добре виражені на 2–4-му місяцях життя, а потім поступово редукуються, змінюючись на *ланцюгові шийні та тулубові установчі рефлекси*.

Ланцюгові шийні та тулубові установчі рефлекси з'являються на 5-му місяці життя (у разі повороту голови вбік надалі (як частинами) повертається плечовий пояс і тулуб). Дитина робить спробу повернутися на бік. Незабаром за поворотом голови і тулуба повертається тазовий пояс. Дитина самостійно повертається на бік, потім — на живіт. *Так поступово формується випрямляюча реакція і надалі вертикальна установка тіла*.

Враховуючи вищезазначене, можна припустити, що надсегментарні позотонічні рефлекси формуються за певною участю проміжних структур головного мозку, зокрема, кортикальної субпластини.

Отже, для третього триместру внутрішньоутробного життя характерне швидке збільшення усіх частин головного мозку, формування і поглиблення майже усіх основних борозн, поява клітинної диференціації та дозрівання нейронів, продовження мієлінізації головного мозку. *Особливо швидкий ріст і морфологічні зміни відбуваються в тих частинах мозку, які виконують життєво важливі функції*. Від довгастого мозку дозрівання йде через ядра стовбура і середній мозок до великих півкуль. До часу народження мієлінізація майже завершується в спинному мозку і стовбурі, досягаючи середнього мозку, і структурах палідонігральної системи (бліда куля, чорна субстанція, медіальні ядра таламуса, субталамічне ядро, ядра гіпоталамуса, червона субстанція, оливи довгастого

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

мозку, ядра ретикулярної формації) та частково — мозочка. У міру продовження мієлінізації рефлекси періоду новонародженості, як сегментарні рухові автоматизми (оральні, спінальні), так і надсегментарні позотонічні автоматизми (мієлоенцефальні та мезенцефальні) змінюються на установчі рефлекси (лабіринтні та ланцюгові) відповідно, розвиваються антигравітаційні механізми, формується випрямляюча реакція. У цей час продовжується формування синаптичних контактів, аксональний та дендритний спрутинг.

Отже, протягом життя плода та перших 2 років післяпологового періоду мозок дуже активно розвивається. ***Пік активності розвитку припадає на другу половину вагітності та перші 3 місяці постнатального життя***, *але активність розвитку продовжує залишатися високою і надалі в перші 2 роки, особливо в перший рік після народження*. Рухова та поведінкова сфери розвитку дитини грудного віку більшою мірою опосередковані співіснуванням двох окремих, але взаємопов'язаних кіркових структур — перехідної структури, зокрема субпластини, та формування кортикальної пластини.

Для діагностики це означає, що важливі два вікові періоди: перший — близько 3 місяців після народження, коли елімінує кортикальна субпластина в первинній руховій, соматосенсорній та зоровій корі; другий — кінець 1-го року, коли елімінує кортикальна субпластина в асоціативних ділянках півкуль головного мозку.

Клінічні прояви зникнення субпластини в первинній сенсорній і руховій ділянках через 3 місяці після пологів збігається з великим переходом у руховій поведінці:

по-перше, спонтанно генеровані загальні рухи змінюються цілеспрямованими рухами, такими як взаємні маніпуляції пальцями [43,44].

по-друге, перехід близько 3 місяців також є віком, коли різноманітна рухова поведінка немовляти змінюється від неадаптивної до адаптивної в багатьох ситуаціях, зокрема, маніпуляції пальцями протилежної руки, простягання руки та дотик, дотягування, хапання [43].

Зміни, які спостерігаються в цей період у розвитку префронтальної та тім'яно-скроневої ділянки, відповідають тим, що спостерігаються в руховій поведінці: у першій фазі різноманітна моторна поведінка переважно сприяє процесу перцепторного дослідження (зорове, слухове впізнання) та рухам, спрямованим на ціль, і значно менше — адаптації до навколишнього середовища, тоді як у другій фазі рухова поведінка, поряд із продовженням розвитку перцепторного дослідження та цілеспрямованих рухів, починає сприяти адаптації, зокрема, розвитку властивостей та особливостей організму, необхідних для стійкого існування дитини в навколишньому середовищі [43]. Це дає змогу малюкові навчатися дотягуватися і хапатися, сідати та сидіти, стояти і ходити, жувати та говорити тощо.

Враховуючи швидкі динамічні зміни розвитку, що відбуваються протягом перших 2 років постнатального періоду, клініко-діагностичні обстеження мають деякі особливості у виявленні ранніх порушень нейророзвитку.

По-перше, оцінювання розвитку має залежати від віку дитини, зокрема, методики та критерії оцінювання повинні бути адаптовані до вікових анатомо-фізіологічних особливостей мозку дитини. Це означає, що неврологічне оцінювання новонародженого передбачає додаткові пункти та критерії типових і нетипових показників, до класичного неврологічного обстеження [26,99,101].

По-друге, наявність функціонування перехідних структур мозку (кортикальна субпластина, зовнішній зернистий шар мозочка), які більшою мірою визначають розвиток рухової та поведінкової сфери в цей період, не завжди дає змогу своєчасно оцінити та спрогнозувати подальший розвиток малюка. Більшість немовлят із дифузним порушенням м'язового тонусу в гострому періоді в подальшому мають типовий до віку неврологічний розвиток [41]; і навпаки, немовлята які демонструють типові показники нейропсихічного розвитку в перший рік життя (особливо в перші 9 місяців), пізніше можуть мати порушення нейророзвитку (наприклад, РАС) [84].

У новонародженого з одностороннім ушкодженням головного мозку до 3-місячного віку в неврологічному статусі можуть переважати дифузні неврологічні порушення (загальне підвищення або зниження м'язового тонусу) без виражених ознак асиметрії; зі збільшенням віку дитини (з 3–5-го місяців, особливо у другому півріччі життя) асиметрія м'язового тонусу стає більш вираженою, а картина пірамідної недостатності, у подальшому формування геміпарезу, стає помітнішою. Описані клінічні прояви рухових порушень пов'язані зі змінами, які

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

поступово перетворюють кортикоспінальний тракт із двостороннього провідного шляху на переважно односторонній (контрлатеральний).

Зазначені вище анатомо-фізіологічні особливості розвитку головного мозку в перші 3 місяці життя дитини застерігають клініциста від кінцевого трактування змін у неврологічному статусі.

Саме ці нейроклінічні особливості визначають необхідність ґрунтовного перегляду методики оцінювання неврологічного статусу новонароджених, зокрема, передчасно народжених немовлят і дітей раннього віку.

Рання діагностика порушень нейропсихічного розвитку починається з вивчення анамнезу життя та хвороби дитини, також передбачає загальний неврологічний огляд (неврологічний статус), використання методів нейровізуалізації(магнітно-резонанснатомографія— МРТ, нейросонографія — НСГ), стандартизованих неврологічних шкал, зокрема, стандартизованих оцінок рухової сфери.

На сучасному етапі у світовій нейрореабілітаційній практиці існує два підходи щодо оцінювання функціонального розвитку дитини з руховими порушеннями: кількісне оцінювання функціонального рухового розвитку дитини та якісне [7,104]:

• кількісне оцінювання рухових функцій дає змогу провести уніфікований аналіз стану великої та дрібної моторики (наприклад, кількісне оцінювання рівня функціонального розвитку пов'язане зі здатністю дитини до повертання, сидіння, повзання тощо);

• якісне оцінювання дає змогу визначити ступінь виконання певних рухових навичок (наприклад, наскільки добре в дитини збережена координація рухів під час сидіння, ходьби).

У подальшому використання методик і тестів оцінювання рухового розвитку залежить від мети, яку ми ставимо перед собою, зокрема, існують:

• **оціночні методики**, які застосовуються для прогнозування розвитку рухових порушень;

• **дискримінаційні тести**, які дають змогу виявити затримку розвитку певних рухових функцій;

• **оціночні тести**, які дають змогу виявити зміни в руховому розвитку в терміні часу (моніторинг).

Огляд існуючих інструментів ранньої діагностики проводиться відповідно до основ **Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я** (*МКФ, International Classification of Functioning, Disability and Health — ICF*), запропонованої медичній спільноті на Всесвітній асамблеї охорони здоров'я у травні 2001 року як надійний інструмент для оцінювання функціонування здоров'я людини [54]. Ця унікальна ініціатива Всесвітньої організації охорони здоров'я уперше надала можливість фахівцям у галузі соціальної медицини поглянути на пацієнта не під кутом хвороби, але й з боку функціонального потенціалу здоров'я в рамках його щоденних життєвих завдань і цілей.

У 2007 р. розроблена версія для дітей та підлітків [55]. Слід наголосити, що протягом останніх 20 років сучасна наука та практика перейшли від біомедичної моделі хвороби до біопсихосоціальної концепції побудови лікувально-діагностичного процесу.

На відміну від Міжнародної класифікації хвороб, у якій розглядаються діагностичні аспекти хворої людини, МКФ надає умови для вичерпного функціонального діагнозу, а також для об'єктивного оцінювання ефективності реабілітаційних заходів, що проводяться.

Структура МКФ (табл.) має дві частини, кожна з яких, своєю чергою, складається з двох компонентів.

Частина 1 — Функціонування та обмеження життєдіяльності:

а) функції та структури організму;

б) активність та участь.

Частина 2 — Фактори контексту:

а) фактори довкілля;

б) особистісні фактори.

Такий підхід дав змогу медичній спільноті підійти до розуміння здоров'я та хвороби як до результату взаємодії фізіологічних, психологічних і соціальних процесів, а також спрямувати зусилля на подолання не тільки фізичної та психологічної шкоди, але й соціального дисбалансу, заподіяного захворюванням.

Отже, МКФ дає змогу втілити в практичну діяльність концепцію соціальної медицини, у тому числі соціальної педіатрії. А це, своєю чергою, допомагає фахівцям оцінити ефективність реабілітації хворих, що проводиться, не тільки з точки зору відновлення втрачених або порушених функцій, але й з боку активної інтеграції пацієнта в його звичне середовище. Акцент ставиться саме на повсякденних потребах пацієнта (дитини), що, звісно, допомагає підвищити його рівень мотивації до виконання поставлених цілей і досягти кращих результатів

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

Таблиця

Структура Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я [54]

Компоненти	Частина 1: Функціонування та обмеження життєдіяльності		Частина 2: Фактори контексту	
	Функції та структури організму	Активність та участь	Фактори навколишнього середовища	Особистісні фактори
Домени	1. Функції організму 2. Структури організму	Сфери життєдіяльності (завдання, дії)	Зовнішні впливи на функціонування та обмеження життєдіяльності	Внутрішні впливи на функціонування та обмеження життєдіяльності
Параметри	Зміна функцій організму (фізіологічна) Зміна структур організму (анатомічна)	Потенційна здатність виконання завдання в стандартних умовах Реалізація виконання завдання в реальній життєвій ситуації	Полегшувальний або перешкоджувальний вплив фізичного соціального середовища, світу відносин та установок	Вплив властивостей особистості
Позитивний аспект	Функціональна і структурна цілісність	Активність та участь	Полегшувальні фактори	Не застосовується
	Функціонування			
Негативний аспект	Порушення	Обмеження активності та участі	Бар'єри / Перешкоди	Не застосовується
	Обмеження життєдіяльності			

у формуванні нових навичок, необхідних у повсякденному житті [75].

Інструменти, спрямовані на оцінювання змін структур організму (ЦНС), у тому числі структурних (анатомічних) порушень із боку ЦНС, зокрема головного мозку, застосовуються в клінічних дослідженнях у вигляді нейровізуалізації головного мозку (МРТ головного мозку, НСГ). На цей час МРТ головного і спинного мозку є «золотим стандартом» нейровізуалізації новонароджених [4,9,64].

Незважаючи на те, що НСГ не є «золотим стандартом» нейровізуалізаційних методик у новонароджених, вона продовжує відігравати значну роль у ранній діагностиці ушкоджень мозку та порушень нейророзвитку новонароджених, зокрема, у передчасно народжених дітей. НСГ є доступним і мобільним (приліжковим) нейровізуалізаційним методом дослідження, який досить простий у використанні. За даними M. Martinez–Biarge та співавт., поєднання послідовного НСГ та МРТ у 40 тижнів ПКВ зумовлюють кращий прогноз результату, ніж тільки одноразово зроблена МРТ [74]. МРТ у новонароджених, безумовно, є інформативно особливою в прогнозуванні результатів розвитку з точки зору рухових порушень. Однак таке дослідження не завжди доступне значній більшості дітей.

Метааналіз прогностичної цінності звичайної МРТ у передчасно народжених дітей, які народилися до 33-го тижня гестації, показав, що сканування, зроблене в ПКВ 40 тижнів, відносно дає гарні результати в передбаченні [116]. Аномалії на МРТ-скануванні в ПКВ 40 тижнів прогнозують ДЦП із чутливістю 77% і специфічністю 79%, але інтелектуальні порушення прогнозують менш адекватно (чутливість — 66%, специфічність — 61%) [116].

Аномалії на звичайних МРТ-скануваннях протягом першого тижня після пологів передбачають несприятливий результат із чутливістю 85% і специфічністю 86–89%. МРТ-сканування, зроблене на 2–4-му тижнях після народження, асоціюється з вищою чутливістю (99%), але нижчою специфічністю (53%) [110].

Порушення функцій організму (ЦНС) визначається за допомогою інструментальних функціональних методик (електроенцефалографія, полісомнографія), також визначення рівня біомаркерів нейрональної та гліальної природи у крові (нейроспецифічних білків та антитіл до них). Важливе значення надається стандартизованим неврологічним шкалам та оцінкам.

Достовірне оцінювання неврологічного, рухового та поведінкового статусу вимагає, щоб немовля було в адекватному поведінковому стані. Це означає, що немовля не плаче і не смокче пустушку, оскільки це заважає результатам тесту. Під час більшості тестів немовлята

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

також не повинні спати. Винятком із цього правила є те, що загальні рухи можуть оцінюватися під час активної фази сну. Остання є зручною інформацією для оцінювання загальних рухів, коли іноді буває складно отримати досить довгий відеозапис немовляти через підвищену нейрофізіологічну збудливість у цьому віці. У зв'язку з цим доречно навести класифікацію стану новонародженого.

За **H. Prechtl та D. Beintema** [93], розрізняють такі стани новонародженого:

1) очі заплющені, дихання рівномірне, рухів немає;

2) очі заплющені, дихання нерівномірне, значних рухів немає;

3) очі розплющені, значних рухів немає;

4) очі розплющені, постійні помітні рухи, крику немає;

5) очі розплющені або заплющені, крик або збуджений стан;

6) будь-який інший стан (описати, у тому числі кома).

Оптимальним для огляду є стан 4.

За **T.B. Brazelton** [12], виділяють такі стани нервової системи в новонародженого:

1) глибокий сон із регулярним диханням, очі заплющені, немає спонтанної активності, немає рухів очей;

2) поверхневий сон із заплющеними очима, швидкі рухи очей, нерегулярне дихання;

3) дрімота або напівдрімота, очі розплющені або заплющені;

4) увага з ясним поглядом, мінімальна рухова активність;

5) очі розплющені, значна рухова активність;

6) крик.

За цією класифікацією оптимальним для огляду є стан 4 або 5.

У статті обговорюються деякі з найпоширеніших діагностичних шкал, тестів. Вибір будь-якого інструменту дослідження має базуватися на меті дослідження та контингенті (вік пацієнта, особливо якщо це дитина раннього віку).

Найбільш значущими моторними шкалами в періоді немовляти, які використовуються для прогнозування результату, є загальна оцінка руху (**General Movements Assessment, GMA**) [91], тест рухової активності немовляти (**The Test of Infant Motor Performance, TIMP**) [19] та моторний профіль немовляти (**Infant Motor Profile, IMP**) [41]. Ці тести також використовуються як дискримінаційні та для моніторингу рухових порушень. Крім того, IMP є інструментом оцінювання ефекту раннього втручання [1,50,106].

Означені вище прогностичні шкали частково (TIMP) або повністю (GMA та IMP) засновані на спостереженні за якістю самогенерованих рухів.

1. Prechtl General Movements Assessment — GMA (Загальна оцінка рухів Prechtl) є прогностичним і дискримінаційним інструментом, який передбачає спостереження за спонтанною руховою активністю немовляти. Цей інструмент використовується від народження дитини, зокрема, у передчасно народжених дітей і до 20-го тижня ПКВ. Оцінюються загальні рухи немовляти з відеозапису. Техніка відео проста. Камера встановлюється на відстані 1 м від рівня ліжка дитини. Положення камери або сагітально по середній лінії, або латерально зверху. Дитина лежить на спині за оптимальної температури, у стані активного неспання, бажано без крику і хникання. Оцінювання проводиться відповідно до відеозапису з трьома повними послідовностями активних рухів (приблизно 5 хв) [91].

Протягом 40 років міжнародна група вчених під керівництвом видатного дитячого невролога H.F.R. Prechtl розробила оригінальну схему поглядів на процес розвитку нервової системи в плода, новонародженого та дитини [92].

Основними положеннями та уявленнями цієї нейроеволюційної концепції є: **онтогенетична адаптація** (зміна рухової активності для адекватної адаптації організму до умов внутрішнього та зовнішнього середовища на різних етапах онтогенезу), **функціональний репертуар** (сукупність рефлексів, реакцій, поведінки для задоволення зовнішніх і внутрішніх вимог середовища), кожний етап розвитку має певну організацію нервової системи (незріла або передчасно народжена дитина має неоптимальну організацію нервової системи), **рухова активність первинна відносно інших форм діяльності плода та немовляти**, чітка спадкоємність основних функцій плода, новонародженого та немовляти від антенатального до постнатального періоду життя. Ще одним із принципів запропонованої методики є оцінювання спонтанної активності у вигляді цілісності сприйняття (gestalt perception). Динаміка спонтанної активності (writhing→fidgety→маніпулятивні та антигравітаційні рухи) розглядається як зміна цілісних образів рухів.

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

Під нормальними генералізованими рухами (**general movements, GM**) розуміються **«великі рухи»**, що залучають усе тіло. Вони можуть тривати від кількох секунд до багатьох хвилин. Основною особливістю **нормальних GM** є *їхня варіабельність із послідовним залученням кінцівок, шиї, тулуба*. Вони мінливі за інтенсивністю, швидкістю і силою, поступово починаються і закінчуються. Частіше розгинання та згинання кінцівок послідовні та комплексні, з накладанням ротацій та «м'якими» змінами в напрямку рухів. Ці компоненти надають GM плавності та елегантності і створюють враження комплексності та варіабельності [90]. Особливостями GM є помітна тривалість (хвилини), залучення м'язів усього тіла, що дає змогу бути зручним об'єктом для дослідження.

У новонароджених дітей протягом перших 3 місяців після термінових пологів GM описуються як **writhing GM.** Найбільш близьким поняттям терміну **«writhing»** є **«звивання»**, тобто **«звиваючі рухи»** [91]. Writhing GM характеризується рухами малої та середньої амплітуди з малою і помірною швидкістю. Вони можуть перериватися швидкими та великими розгинальними рухами. Зазвичай writhing мають еліпсоїдну, червоподібну форму.

У віці 6–9 тижнів постнатального віку (з урахуванням КВ) форма і характер GM у дитини, яка нормально розвивається, змінюється **з writhing на fidgety.** Найближчим поняттям терміну **«fidgety»** є **«метушливість»**, тобто **«метушливі рухи»**. Протягом кількох тижнів обидва типи рухів у немовляти можуть співіснувати [91,94]. **Fidgety GM (F)** являють собою кругові рухи тулуба, шиї та кінцівок у різних напрямках малої амплітуди та помірної швидкості з різними темпами прискорення. Вони наявні постійно в немовлят зазначеного віку у стані неспання, крім періоду активної уваги. **Fidgety** з'являються у віці **8–9 тижнів** і зберігаються до **15–16 тижнів**, але можуть з'являтися в 6 тижнів і зберігатися до 20 тижнів КВ.

На ранніх етапах прояви **fidgety GM (F)** є ізольованими і оцінюються на «+», коли вони зростають за частотою, то оцінюються «++», за подальшого згасання F знову оцінюються на «+». У тому разі, коли F поєднується з writhing (у віці 6–8 тижнів КВ) або з маніпулятивними та антигравітаційними рухами (у віці близько 20 тижнів КВ), вони оцінюються як «±» (змішані F) [94].

У віці понад 15–16 тижнів КВ у немовлят поступово формуються інші патерни спонтанної рухової активності, такі як маніпулятивні рухи, довільні рухи, дотики, хапання, дотягування, аксіальне обертання, антигравітаційні рухи (підіймання ніг, коліно-кистьовий контакт та ін.).

У разі ушкодження мозку зазвичай порушуються GM. Насамперед порушується комплексність і варіабільність рухів, вони стають надмірно повільними або швидкими, монотонними або хаотичними — загалом рухи втрачають елегантність; меншою мірою змінюється кількісний бік рухової активності.

До аномальних writhing GM належать бідний або поганий репертуар (**poor repertoire of GM, PR**), судомно-синхронізовані рухи (**cramped — synchronized GM, CS**) та хаотичні рухи (**chaotic GM, Ch**).

Під **PR** розуміється послідовність writhing GM, які монотонні і втрачають ознаки комплексності за характером [29,34,94].

CS представляють writhing GM, що відрізняються ригідністю, втратою плавності і швидкості, при цьому м'язи кінцівок та тулуба водночас скорочуються і розслабляються [29,34,94].

Ch — це рухи всіх кінцівок високої амплітуди в різних напрямках із втратою плавності та швидкості, різкі та раптові [29].

Fidgety GM вважаються патологічними у двох випадках:

по-перше, якщо вони ніколи не зустрічаються в дитини віком від 6 до 20 тижнів КВ (F-), однак інші типи рухів зазвичай наявні. Відсутність fidgety повинна бути підтверджена не менше ніж у двох записах відповідного вікового періоду;

по-друге, якщо fidgety виражені досить добре, але їхня амплітуда і швидкість помірно або значно збільшуються, а також відмічаються посмикування (F_A) [29,94].

Особливого значення в діагностиці набуває **оцінка індивідуальних еволюційних траєкторій рухів (Individual Developmental Trajectories GM)** у зазначені періоди життя дитини.

Бідний репертуар (PR), що зберігається при повторних записах, має кілька варіантів подальшого розвитку немовляти:

по-перше, у період fidgety можлива нормалізація рухів (F+, F++) із подальшим нормальним моторним розвитком (PR → F+, F++→N);

по-друге, можлива трансформація PR у F_A, що, своєю чергою, може мати три результати (PR → F_A):

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

нормальний неврологічний розвиток (PR → F_A → N);

мінімальна мозкова дисфункція (PR → F_A → ММД);

формування ДЦП (PR → F_A → CP);

по-третє, PR можуть трансформуватись у F- (PR → F-), відсутність F не менше ніж у двох записах відповідного вікового періоду в 100% призводить до розвитку ДЦП (PR → F-→F- CP). Збереження CS у кількох записах відповідного віку надалі можуть призвести до виникнення F_A, з високою ймовірністю розвитку ДЦП (CS→ CS → F_A → CP) [95].

За M. Bosanquet та співавт. GM дуже добре передбачає ДЦП, особливо при виконанні в передчасно народжених дітей у фазі fidgety «метушливих рухів», чутливість — 98%, специфічність — 91% [11].

За даними значної кількості досліджень, МРТ головного мозку в ПКВ 40 тижнів у поєднанні з оцінюванням загальних рухів (GM) у 3-місячному віці показує найбільшу прогностичну цінність результатів моторного та нейропсихічного розвитку в 1, 2 та 5 років [11,107,108].

Крім того, GM також прогнозують порушення когнітивних функцій [15] та інших нейропсихічних розладів [14].

Отже, GMA дає змогу на ранній стадії ідентифікувати дітей грудного віку з підвищеним ризиком формування церебрального паралічу або мінімальними неврологічними порушеннями. Оцінка тесту заснована на візуальному сприйнятті записаних на відео нормальних і патологічних моделей рухів, що залежать від віку, і є неінвазивним, рентабельним і високонадійним методом. Однак Prechtl GMA не може прогнозувати ступінь тяжкості та форму ДЦП.

2. The Test of Infant Motor Performance — TIMP (Тест рухової активності немовляти) є дискримінаційним та оціночним тестом функціональної рухової поведінки, що використовується для оцінювання немовлят віком від 34 тижнів ПМВ до 4 місяців КВ [18,19]. Тест оцінює постуральний та вибірковий контроль руху, необхідний для функціональної рухової активності в ранньому дитинстві та відповідності нормі.

TIMP розроблений для: 1) виявлення немовлят із затримкою моторного розвитку; 2) розрізнення немовлят із різним ступенем ризику несприятливих рухових наслідків; 3) визначення ефективності послуг раннього втручання.

Перша версія тесту розроблена G.L. Girolami у 1983 р., але вона була занадто довгою і потребувала багато часу, щоб слідувати їй регулярно. S.K. Campbell зробив коротку та лаконічну версію тесту [18,19].

TIMP проводиться щотижня приблизно до 4 місяців КВ. Це стандартне оцінювання пози та рухового контролю, що складається з 42 пунктів (13 пунктів оцінюють спонтанні рухи, а 29 пунктів — контроль постави та руху в положенні сидячи, на спині, на животі, на боці та в положенні стоячи з підтримкою).

TIMP можна використовувати як в умовах стаціонару (відділеннях інтенсивної терапії новонароджених, відділеннях інтенсивного виходжування та ранньої реабілітації дітей з перинатальною патологією, дитячих закладах спеціального догляду), так і в амбулаторних умовах як діагностичний та дискримінаційний інструментарій, а також для вимірювання змін під час реабілітаційних заходів.

Цей тест є високонадійним і достовірним інструментом. Вікові стандарти розроблені на основі вибірки 990 немовлят США усіх рас/етнічних груп.

Довгостроковий прогноз найкраще визначається за результатами TIMP, який виконується близько 3 місяців постнатального віку, але прогностичні значення досліджень значно різняться. C. Peyton та ін. повідомляють, що низькі показники TIMP у віці 3 місяців передбачають рухові, когнітивні та мовленнєві порушення через 2 роки з чутливістю 41–57% і специфічністю 87–89% [87].

3. Infant Motor Profile — IMP (Моторний профіль немовляти) є прогностичним і дискримінаційним інструментом, який заснований на спостереженні за якістю самогенерованих рухів. IMP складається з 80 пунктів і застосовується в дітей віком від 3 до 18 місяців. IMP заснований на відео тривалістю близько 15 хв спонтанної рухової поведінки в положенні лежачи на спині, на животі, сидячи, стоячи та під час ходьби залежно від віку і функціональних можливостей дитини. Дотягування, хапання та маніпулювання об'єктами оцінювалися в положенні лежачи на спині та в положенні сидячи з підтримкою [40,47].

У 2008 р. група вчених під керівництвом Kirsten Heineman (відділення неврології Університетського медичного центру Гронінгена, Нідерланди) розробила руховий профіль

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

немовляти для оцінювання рухових здібностей, варіабельності рухів, спроможності вибирати рухові стратегії, а також симетрії рухів. IMP дає не тільки інформацію про рухові досягнення немовляти, але й про те, як дитина досягає результатів. IMP оцінює рухову поведінку в п'яти ділянках: 1) варіативність, 2) мінливість (здатність вибирати рухові стратегії), 3) плавність руху, 4) симетрія руху, 5) рухова активність [47].

У ретроспективному клінічному дослідженні, присвяченому прогнозуванню ДЦП, визначено, що низькі бали IMP дають змогу спрогнозувати ДЦП з чутливістю 93% і специфічністю 81% [100]. В інших дослідженнях показано, що низькі показники IMP у періоді немовляти пов'язані зі зниженими показниками коефіцієнта інтелекту (intelligence quotient, IQ) у дошкільному та шкільному віці [48,123].

4. Alberta Infant Motor Scale — AIMS (Рухова шкала Alberta для немовлят) є діагностичним інструментом для оцінювання розвитку немовляти від народження до періоду самостійної ходьби (0–18 місяців), що ґрунтується на спостереженні за спонтанною руховою активністю [88].

AIMS створена на початку 1990-х Пайпер і Дарра, а потім затверджена і стандартизована для населення Канади [89]. Повторне оцінювання шкали у 2014 р. показало, що нормативні значення в цієї популяції залишаються стабільними [23].

AIMS розроблена для: 1) ідентифікації немовлят із затримкою моторного розвитку; 2) надання медичним працівникам і батькам інформації про рухові досягнення немовляти; 3) вимірювання рухових досягнень протягом або до і після раннього втручання; 4) як дослідницький інструмент для оцінювання ефективності програми реабілітації дітей із затримкою моторного розвитку [88,89].

AIMS складається з 58 пунктів, які оцінюються в чотирьох різних положеннях (21 — у положенні лежачи, 9 — у положенні лежачи на спині, 12 — у положенні сидячи, 16 — у положенні стоячи). Компоненти, що оцінюються по кожному пункту, ґрунтуються на таких трьох елементах руху: вагове навантаження, постава та антигравітаційні рухи. Оцінка дитини заснована на спостереженні за спонтанними рухами в разі мінімального дотику, наприклад, заохочення за допомогою іграшки. За кожне завдання, яке виконується дитиною, нараховується один (1) бал, якщо завдання не виконується, дитина отримує нуль (0) балів. Сума всіх елементів, що виконуються, дорівнює загальній вихідній оцінці AIMS, яка може варіюватися від 0 до 58. Загальний необроблений бал AIMS можна перетворити на перцентильний ранг. Високі відсоткові ранги свідчать про зрілість у розвитку великої моторики, і навпаки, діти з балами нижче 5% схильні до високого ризику затримки великої моторики [23]. Оцінювання триває протягом 20–30 хв і може проводитися на основі безпосереднього спостереження або відеозапису.

Шкала використовувалася (як критерій результату) у численних дослідженнях здорових немовлят [35,102,109] та дітей з порушеннями або з ризиком порушення розвитку. До груп ризику увійшли передчасно народжені немовлята [37], діти з перинатальним гіпоксично-ішемічним ушкодженням мозку [96,115,122], немовлята з вродженими вадами серця [17,57], зокрема, після кардіохірургічного втручання [114], діти із синдромом Дауна [112]. На сьогодні дослідження надійності та валідності AIMS проводяться по всьому світу, зокрема, в Японії, Китаї, Бразилії, Іспанії, Тайвані, Греції, Голландії.

Аномальне оцінювання загальних рухів має високу специфічність (84,6–98%) для прогнозування ДЦП з такою ж високою прогностичною цінністю негативного результату (84,6–98%). Виявлення обмежених синхронізованих загальних рухів є надійним предиктором для діагностики ДЦП у немовлят із перинатальним ушкодженням головного мозку [18].

Стандартизовані неврологічні оцінки, призначені для оцінювання розвитку нервової системи дітей раннього віку, виникли у другій половині XX ст. Прикладами є неонатальне неврологічне обстеження Хаммерсміта (HNNE) [26], неврологічне обстеження немовлят Хаммерсміта (HINE) [101]. Методи відображають час їх виникнення; вони зосереджуються на м'язовому тонусі, рефлексах і реакціях.

5. Hammersmith neonatal neurological examination — HNNE (Неонатальне неврологічне обстеження Хаммерсміта) розроблене для обстеження доношених і передчасно народжених дітей з ризиком затримки розвитку [26,27,78]. Це дискримінаційний та прогностичний тест, який оцінює поставу та тонус, рефлекси, рухи та нейроповедінкові реакції

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

(зорове, слухове зосередження та поведінку). HNNE складається з 34 пунктів. Перша версія цього обстеження розроблена доктором Lilly Dubowitz та її чоловіком, професором лондонського університету Victor Dubowitz у 1981 р. Пізніше, у 1998 р., лікар Eugenio Mercuri оновив і вдосконалив методику проведення.

Проведено безліч досліджень з використанням цього методу в різних клінічних групах доношених і передчасно народжених дітей у різному ГВ протягом неонатального періоду. Прогностичні значення HNNE у передчасно народжених дітей досить варіабельні. У змішаній групі немовлят (передчасно народжені та доношені немовлята), яка здебільшого складалася з передчасно народжених дітей, HNNE передбачив несприятливий результат розвитку нервової системи через 1 рік із чутливістю 50–64% і специфічністю 73–77% [117].

Прогностична достовірність HNNE у передчасно народжених дітей з ризиком формування ДЦП, за даними F. Ferrari та співавт., J. Lacey та співавт., лежить у діапазоні чутливості 57–86% і специфічності 45–83% [33,65]. У разі дослідження немовлят, народжених у терміні гестації 40 тижнів і більше, прогностична достовірність збільшується до діапазону чутливості 68–96% і специфічності 52–97% [22,33]. Проте є мало статистичних даних про надійність.

6. Hammersmith Infant Neurological Examination — HINE (Неврологічне обстеження немовлят Хаммерсміта) є одним зі світових стандартів неврологічного оцінювання стану немовлят. Це практичне, швидке та легке у виконанні обстеження, розроблене для огляду передчасно доношених дітей та немовлят віком від 2 до 24 місяців [45,101]. Результати обстеження дають змогу оцінити ризик розвитку ДЦП. Обстеження стандартизоване на великих когортах дітей як без особливостей розвитку, так і з неврологічною патологією. Воно рекомендується для застосування в клінічній практиці та в наукових дослідженнях. Тест передбачає неврологічне обстеження (пози, функції черепно-мозкових нервів, рефлекси, тонус, рухи), оцінювання розвитку моторних функцій (контроль голови, сидіння, ходьба, повзання, перекати, хапання) та поведінки (свідомість, соціальна орієнтація, емоційний стан). Неврологічне обстеження складається з 26 пунктів, які поділені на п'ять категорій та оцінюють функції черепно-мозкових нервів, позу, рухи, тонус, рефлекси та реакції. Кожний пункт оцінюється за чотирибальною шкалою з обов'язковою вказівкою характеристики і локалізації змін м'язового тонусу (асиметрії) під час обстеження. Окремо оцінюються етапи моторного розвитку дитини із зазначенням віку, у якому було досягнуто певного рівня розвитку рухових навичок, таких як контроль голови, хапання, сидіння, повзання, перевертання, стояння та ходьба. Остання секція передбачає оцінювання поведінки, саме стану свідомості немовляти, його емоційного стану та соціальної орієнтації.

За D.M. Romeo, D. Ricci та співавт. [101] визначено, що HINE може відігравати важливу роль у діагностуванні та прогнозуванні немовлят із ризиком формування ДЦП. Однією з переваг порівняно з іншими інструментами є те, що HINE не тільки ідентифікує дітей з ризиком формування ДЦП, але також часто визначає додаткову інформацію стосовно ступеня тяжкості рухових порушень.

У дослідженнях K. Uusitalo та співавт. [113] показано інформативність тестування за методом HINE стосовно затримки розвитку когнітивних функцій у передчасно народжених немовлят як із формуванням ДЦП, так і без рухових порушень.

7. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition — BayleyIII (Шкали Bayley розвитку немовлят та дітей ясельного віку, третє видання) — це дискримінаційний інструмент, призначений для оцінювання когнітивного, мовленнєвого та моторного розвитку, а також соціально-емоційної та адаптивної поведінки [72]. На сьогодні це найбільш широко використовуваний інструмент для оцінювання загального розвитку нервової системи в дослідженнях недоношених дітей віком від 16 діб до 3,5 року [5,98,127].

Bayley-III включає 5 шкал, кожна з яких містить певну кількість проб: 1) когнітивна — 91 проба; 2) мовленнєва (поділяється на такі субшкали: рецептивне мовлення — 49 проб, експресивне мовлення — 48 проб); 3) моторна (субшкали: дрібна моторика — 66 проб, велика моторика — 72 проби); 4) шкала соціально-емоційного розвитку — 35 проб; 5) шкала адаптивної поведінки — 241 проба. Оцінювання за когнітивною, мовленнєвою та моторною шкалами здійснюється на підставі виконання проб дитиною (пряме тестування), які в сукупності

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

спрямовані на діагностування нервово-психічного розвитку дитини. Шкали соціально-емоційного та адаптивного розвитку використовують непряме тестування — представлені у вигляді опитувальника, що заповнюється фахівцем на підставі відповідей батьків про особливості поведінки дитини в повсякденному житті.

Bayley-III — це нормативний тест із нормативними даними для когнітивних, мовленнєвих і рухових підшкал, взятих із вибірки 1700 американських немовлят і дітей [72]. Нормативні дані за шкалою адаптивної поведінки отримані шляхом незалежного тестування 1350 немовлят і дітей [72].

Протягом багатьох десятиліть шкала Bayley є найбільш широко використовуваним об'єктивним вимірником затримки раннього розвитку як у клінічних, так і в дослідницьких цілях. Однак результати дослідження P.J. Anderson [3] показують, що когнітивні, мовленнєві та моторні складові тесту Bayley-III недооцінюють розвиток дітей із затримкою розвитку. У дослідженні J.R. Lowe [70] доношені та передчасно народжені діти мають однаково вищі бали стосовно когнітивного розвитку, розрахованого за шкалою Bayley-III, порівняно з попереднім балом когнітивного розвитку за шкалою Bayley-II. Для удосконалення шкали Bayley-III запропоновано низку стратегій, жодна з яких не є ідеальною.

8. Мюнхенська функціональна діагностика розвитку (МФДР) дітей раннього віку, створена в Мюнхенському університеті Людвіга Максиміліана (LMU), у складі якого — Інститут соціальної педіатрії і підліткової медицини. Ця діагностика розроблена групою фахівців під керівництвом професора, почесного доктора медицини, керівника Дитячого центру та Інституту соціальної педіатрії і підліткової медицини Мюнхенського університету Людвіга Максиміліана ***Теодора Гельбрюґе*** [49]**.**

На підставі його десятирічних наукових досліджень дитячого розвитку отримані нові знання в області діагностики, терапії і соціального залучення дітей раннього віку із затримкою розвитку. Діагностика сформувалася в рамках соціально-педіатричної концепції в результаті співпраці педіатрів, дитячих неврологів і дитячих психологів на користь дитини та мала на увазі єдиний термінологічний апарат і практичну взаємодію фахівців.

В основі методики — диференційований розподіл нейропсихічного розвитку на вісім функціональних областей: повзання, сидіння, ходьба, хапання, перцепція, мовлення, розуміння мовлення, соціальна поведінка. У методиці оцінюється сам факт виконання або невиконання завдання дитиною, що зіставляється з віковими нормами, створюється графічний, антропометричний профіль, що зв'язує показники по всіх функціональних областях. Ця діагностична методика носить ***скринінговий характер*.**

У Мюнхенській діагностиці запропоновані стандартизовані умови проведення дослідження (відповідне освітлення, температурний режим, відсутність перешкод), чітко обумовлений тестовий матеріал, а також застосовується стандартизована документація. Для фіксування результатів розроблений підсумковий лист. Дослідження починається із завдань, які за рівнем складності на один місяць нижчі за коригований вік дитини. Тестування проводиться до того моменту, поки дослідник не переконається, що завдання вищих вікових ступенів більше не можуть бути виконані.

У подальшому отримані значення для окремих функціональних областей заносяться до профілю-листа. У полі листа зазначається скоригований вік дитини, фіксується вік освоєння дитиною навичок — повзання, сидіння, ходьби, хапання, перцепції, мовлення, розуміння мовлення і соціальний вік. Зазначені пункти взаємопов'язані, і в підсумку виходить профіль розвитку. Профіль розвитку дає змогу оцінити негативні відхилення, рівні розвитку (відповідності або відставання) відносно хронологічного віку за характером взаємозв'язку між психічним і фізичним розвитком.

Для розроблення власної діагностичної системи німецькі фахівці провели обстеження кількох тисяч дітей віком від народження до 5 років, що дало змогу отримати надійний інструмент вимірювання для всебічного багатовимірного оцінювання нейропсихічного розвитку дітей.

Мюнхенська функціональна діагностика розвитку має такі переваги:

- діагностичний інструмент для оцінювання розвитку дитини;
- діагностичний інструмент для оцінювання розвитку дитини з групи ризику;
- оцінювання розвитку дитини від народження;

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

• у різних функціональних областях, від загальної моторики до соціального розвитку;

• можливість фокусуватися на кожній психічній функції;

• орієнтир для визначення та координації реабілітаційних заходів;

• ефективний моніторинг;

• стандартизація процедури проведення.

Завдання цієї діагностики:

• - визначення розвитку дитини за конкретними функціональними сферами;

• - терапевтичне та реабілітаційне спрямування.

Отже, МФДР є системою, спрямованою на вимірювання рівня розвитку певних функціональних областей дитячого організму. Система є насамперед об'єктивною, оскільки завдяки тестуванню визначаються можливості руху дитини, розуміння мовлення, здатність говорити, слухати, бачити, запам'ятовувати, визначати рівень нейропсихічного розвитку. Стандартизація процедури проведення уможливлює застосування МФДР у різних культурних контекстах. Зазначені переваги не скасовують і деяких недоліків. Причина, на думку дослідників, полягає в специфіці виховання дітей у різних країнах світу, у різних наукових підходах до визначення вікової норми [20]. Водночас МФДР є невід'ємною складовою ранньої діагностики порушень нейророзвитку і проведення коригувальних заходів для соціалізації та адаптації дітей.

9. The Gross Motor Function Classification System — GMFCS (Система класифікації загальної рухової функції) застосовується для об'єктивного оцінювання рівня моторних порушень у дітей з ДЦП, базуючись на їхніх функціональних можливостях, потребі в допоміжних пристроях і можливостях пересування. Система класифікації великих моторних функцій є загальновизнаним світовим стандартом, валідність і надійність якої перевірена в багатьох дослідженнях [10,81].

За класифікацією **GMFCS,** усі пацієнти з ДЦП поділяються за моторними можливостями на 5 рівнів. Поділ на рівні ґрунтується на функціональних можливостях дитини, потребі в допоміжному обладнанні, у тому числі для пересування (ходунки, милиці, палички, візочок), і меншою мірою — на якості рухів дитини.

GMFCS зосереджує увагу на визначенні рівня, який найкраще відповідає можливостям та обмеженням моторних функцій дитини на момент обстеження. Наголос робиться на типовій поведінці дитини вдома та в суспільстві. Оскільки розвиток моторних функцій залежить від віку, то для кожного рівня класифікації наведено окремий опис для різних вікових груп (до 2 років, від 2 до 4 років, від 4 до 6 років, від 6 до 12 років, від 12 до 18 років). Більшість показників є досить чіткими, тому доволі швидко можна вирішити, до якого рівня віднести показники загальної моторної функції дитини.

Рухові функції залежать від віку, особливо протягом раннього дитячого віку і періоду немовляти. Для кожного рівня створено окремий опис для кількох вікових груп. Діти віком до 2 років, якщо вони є недоношеними, повинні класифікуватися з урахуванням коригованого віку. У цій класифікації зроблений акцент на можливостях дитини, а не на її обмеженнях у русі. За загальним правилом, великі моторні функції дітей і молоді, які відповідають опису для певного рівня, будуть класифіковані або на цьому рівні, або на вищому. І навпаки, діти і молодь, які не можуть виконати функції, описані в певному рівні, мають бути класифікованими нижче за цей рівень.

Система класифікації загальної рухової функції, розширена та переглянута (GMFCS — E&R) для дітей віком 2 роки та менше [85], має такий вигляд:

Рівень I. Діти можуть сідати та сидіти на підлозі без допомоги рук, руками маніпулювати іграшками. Повзають накарачках, підтягуються до стояння і роблять декілька кроків, опираючись на меблі. У віці від 18 міс до 2 років можуть ходити без допоміжних засобів.

Рівень II. Діти можуть сидіти на підлозі, але з підтримкою руками для утримання рівноваги. Повзають на животі або на руках і колінах. Можуть підтягнутися до стояння та зробити декілька кроків, тримаючись за меблі.

Рівень III. Діти можуть сидіти на підлозі при фіксації їх за таз. Можуть перевертатися та повзати вперед на животі.

Рівень IV. Діти можуть контролювати положення голови, сидіти з підтримкою за тулуб. Можуть перевернутися з живота на спину та переважно зі спини на живіт.

Рівень V. Контроль за вольовими рухами практично відсутній. Діти не можуть контролювати положення голови та тулуба і протидіяти силі тяжіння в положенні на животі та сидячи. Не можуть самостійно перевертатися.

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

Отже, раннє виявлення порушень нейропсихічного розвитку є складним завданням. Вибір інструментів для оцінювання рухової та психосоціальної активності в дітей раннього віку залежить від передбачуваної мети їхнього використання — для діагностування, прогнозування і/або оцінювання.

Допомогти дитині з особливостями або порушенням нейропсихічного розвитку адаптуватися й поліпшити якість життя — основне завдання раннього втручання. Раннє втручання — це догляд за розвитком, спрямований на сприяння взаємодії між батьками та дітьми, зниження стресу та забезпечення сприятливого середовища. З плином часу він перетворився з догляду, у якому батьки відігравали допоміжну роль, а фахівці забезпечували найбільшу турботу, на сімейно-орієнтований догляд за розвитком дитини, у якому члени сім'ї відіграють значну роль у забезпеченні догляду. Нині впроваджується сімейний комплексний догляд — форма догляду, де батьки, навчені відповідним реабілітаційним методикам власної дитини, відіграють основну роль, опираючись при цьому на найсучасніші фахові знання з ранньої реабілітаційної медицини [38,45,83].

Догляд за розвитком може надаватися у вигляді комплексної програми, наприклад, індивідуальна програма догляду та оцінки розвитку новонароджених (Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program, NIDCAP) [2], або за допомогою вибору її компонентів, таких як навчання взаємодії між батьками та немовлятами, або стимуляція догляду за методом «мама-кенгуру».

Раннє втручання в немовлят із високим ризиком розвитку ДЦП і когнітивних порушень трансформувалося від програм, спрямованих на руховий розвиток дитини, до програм, які залучають сім'ю, враховуючи мобільність, навчання, знання та спілкування дитини [45]. Останнім часом розроблені та оцінені різні програми в немовлят високого ризику розвитку ДЦП, наприклад, Goals-Activity-Motor Enrichment, GAME (цілі-діяльність-рухове збагачення, ГРА) [80], Coping with Careing for Infants with Special Needs, COPCA (як впоратися з немовлятами з особливими потребами та догляд за ними) [51], і для немовлят із високим ризиком одностороннього ДЦП — Constraint-induced Movement therapy, baby-CIMT (терапія, індукована обмеженням руху для немовлят) [30] та інтенсивна бімануальна терапія [21].

У програмах визнається, що важливими компонентами раннього втручання в дітей з високим ризиком ДЦП є: 1) участь сім'ї; 2) цілеспрямоване втручання; 3) самостійне дослідження та застосовування своїх дій методом «проб і помилок»; 4) застосування концепції збагачення довкілля, тобто використання різноманітних іграшок, завдань тощо; 5) використання допоміжних пристроїв. Програми пов'язані зі сприятливим впливом на руховий і/або когнітивний результат дитини [45].

Незважаючи на те, що протягом останнього десятиліття значно розширилися знання про послуги раннього втручання в дітей з високим ризиком порушення розвитку, залишається багато невирішених питань.

Отже, розвиток людського мозку являє собою тривалий складний процес епігенетичних каскадів, які опосередковують взаємодію між генетичною інформацією, інформацією про навколишнє середовище та фізіологічною активністю розвитку головного мозку. У внутрішньоутробному періоді та в перші два післяпологові роки відбуваються значні зміни в розвитку головного мозку. Найбільш значущі події відбуваються у другій половині вагітності та в перші три місяці після пологів. Рухова та поведінкова сфери розвитку немовляти більшою мірою опосередковані співіснуванням двох окремих, але взаємопов'язаних кіркових структур — перехідної структури, зокрема субпластини, та формування в цей період кортикальної пластини. Для діагностики важливими є два вікові періоди: перший — близько трьох місяців після народження, у якому елімінує кортикальна субпластина в первинній руховій, соматосенсорній та зоровій корі; другий — кінець першого року, у якому елімінує кортикальна субпластина в префронтальній та тім'яно-скроневій ділянках.

Враховуючи дані багатьох досліджень, можна зазначити, що порушення розвитку субпластини відіграє ключову роль у порушенні нейророзвитку, такому як ДЦП, РАС, де характер і термін порушення розвитку головного мозку можуть визначати характер наслідків. Найбільшу прогностичну цінність результатів моторного та нейропсихічного розвитку має оцінка загальних рухів (GMA) у 3-місячному віці, неврологічне обстеження немовлят Хаммерсміта (HINE) у віці 2–4 місяців життя та стандарти-

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

зована оцінка неврологічного огляду в поєднанні з даними нейровізуалізації, зокрема, МРТ головного мозку в постконцептуальному віці 40 тижнів.

Значна кількість досліджень висвітлює ключову роль сім'ї в ранньому втручанні, оскільки сім'я формує основне місце існування дитини в його фізичному та соціальному визначенні.

Висновки

Зазначені особливості етапів анатомо-фізіологічного дозрівання ЦНС у новонародженого, зокрема, передчасно народженої дитини та немовляти, можуть використовуватися як надійні критерії оцінювання фізіологічного або патологічного розвитку дитини.

Поєднання клінічних (у тому числі з анамнестичними) даних, оцінювання змін із боку неврологічного статусу (класичні методики, відповідні шкали та тести) із результатами нейровізуалізаційних методик (НСГ, МРТ головного мозку) визначає сучасний «золотий стандарт» достовірності оцінки моторного та нейропсихічного розвитку.

Своєчасна діагностика неврологічних порушень у новонароджених і дітей раннього віку зумовлює можливість раннього призначення адекватних цьому віковому періоду реабілітаційних заходів, що дає змогу в 70–80% випадків попередити розвиток тяжкого неврологічного дефекту.

На сучасному етапі розвитку перинатальної неврології доцільно підвищити рівень знань і умінь дитячих неврологів, неонатологів, педіатрів відповідно до європейського стандарту. З цією метою слід якнайшвидше впровадити сучасні шкали і тести до стандарту обстеження новонароджених та дітей раннього віку, надаючи першочергової переваги GMA, HINE (при переважно рухових порушеннях) з урахуванням даних нейровізуалізаційних і нейрофізіологічних обстежень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Akhbari Ziegler S, von Rhein M, Meichtry A, Wirz M, Hielkema T, Hadders–Algra M. (2020). Swiss Neonatal Network & Follow-Up Group. The Coping with and Caring for Infants with Special Needs intervention was associated with improved motor development in preterm infants. Acta Paediatr. 10: 1189–1120. https://doi.org/10.1111/apa.15619.
2. Als H, Lawhon G, Duffy FH, McAnulty GB, Gibes–Grossman R, Blickman JG. (1984). Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects. JAMA. 272 (11): 853–858. PMID: 8078162.
3. Anderson PJ, Burnett A. (2017). Assessing developmental delay in early childhood — concerns with the Bayley-III scales. Clin. Neuropsychol. 31 (2): 371–381. doi: 10.1080/13854046.2016.1216518.
4. Annink KV, de Vries LS, Groenendaal F, Vijlbrief DC, Weeke LC, Roehr CC, Lequin M, Reiss I, Govaert P, Benders MJNL et al. (2020). The development and validation of a cerebral ultrasound scoring system for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Pediatr. Res. 87 (1): 59–66. doi: 10.1038/s41390-020-0782-0.
5. Azari N, Soleimani F, Vameghi R, Sajedi F, Shahshahani S, Karimi H et al. (2017). A Psychometric study of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development in Persian Language Children. Iranian Journal of Child Neurology. 11 (1): 50–56. https://doi.org/10.22037/ijcn.v11i1.12056.
6. Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, Jacob Filho W, Lent R, Herculano–Houzel S. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. J. Comp. Neurol. 513 (5): 532–541. http://dx.doi.org/10.1002/cne.21974.
7. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P et al. (2005). Proposed definition and classification of cerebral palsy. Journal of Developmental Medicine and Child Neurology. 47 (8): 571–576. doi: 10.1017/s001216220500112x.
8. Ben–Ari, Y, Spitzer NC. (2010). Phenotypic checkpoints regulate neuronal development. Trends Neurosci. 33 (11): 485–492. doi: 10.1016/j.tins.2010.08.005.
9. Benders MJNL, Kersbergen KJ, de Vries LS. (2014). Neuroimaging of white matter injury, intraventricular and cerebellar hemorrhage. Clin. Perinatol. 41 (1): 69–82. doi: 10.1016/j.clp.2013.09.005.
10. Bodkin AW, Robinson C, Perales FP. (2003). Reliability and validity of the gross motor function classification system for cerebral palsy. Pediatric Physical Therapy. 15 (4): 247–252. doi: 10.1097/01.PEP.0000096384.19136.02.
11. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. (2013). A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. Dev. Med. Child Neurol. 55 (5): 418–426. doi: 10.1111/dmcn.12140.
12. Brazelton TB. (1973). Neonatal Behavioral Assessment Scale. Clinics in Developmental Medicine, No. 50. London: William Heinemann Medical Books. Philadelphia: J. B. Lippincott: 66.
13. Brody BA, Kinney HC, Kloman AS, Gilles FH. (1987). Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 46 (3): 283–301. doi: 10.1097/00005072-198705000-00005.
14. Bruggink JL, Einspieler C, Butcher PR, Van Braeckel KN, Prechtl HF, Bos AF. (2008). The quality of the early motor repertoire in preterm infants predicts minor neurologic dysfunction at school age. J Pediatr. 153 (1): 32–39. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.12.047.
15. Bruggink JL, Van Braeckel KN, Bos AF. (2010). The early motor repertoire of children born preterm is associated with intelligence at school age. Pediatrics. 125 (6): 1356–63. doi: 10.1542/peds.2009-2117.

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

16. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. (2008). Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. Nat. Rev. Neurosci. 9 (2): 110–122. doi: 10.1038/nrn2252.
17. Cabrera–Martos I, Valenza MC, Valenza–Demet G, Benítez–Feliponi A, Robles–Vizcaíno C, Ruiz–Extremera A. (2016). Effects of manual therapy on treatment duration and motor development in infants with severe nonsynostotic plagiocephaly: a randomised controlled pilot study. Childs Nerv Syst. 32 (11): 2211–2217. doi: 10.1007/s00381-016-3200-5.
18. Campbell S K, Kolobe TH, Wright BD, Linacre JM. (2002). Validity of the Test of Infant Motor Performance for prediction of 6-, 9- and 12-month scores on the Alberta Infant Motor Scale. Dev. Med. Child. Neurol. 44 (4): 263–272. doi: 10.1017/s0012162201002043.
19. Campbell SK, Kolobe TH, Osten ET, Lenke M, Girolami GL. (1995). Construct validity of the test of infant motor performance. Phys. Ther. 75 (7): 585–596. doi: 10.1093/ptj/75.7.585.
20. Celnik P, Hummel F, Cohen LG. (2007). Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 88 (11): 1369–1369.
21. Chamudot R, Parush S, Rigbi A, Horovitz R, Gross–Tsur V. (2018). Effectiveness of modified constraint-induced movement therapy compared with bimanual therapy home programs for infants with hemiplegia: A randomized controlled trial. Am. J. Occup. Ther. 72 (6): 7206205010p1-7206205010p9. doi: 10.5014/ajot.2018.025981.
22. Cioni G, Ferrari F, Einspieler C, Paolicelli PB, Barbani MT, Prechtl HF. (1997). Comparison between observation of spontaneous movements and neurologic examination in preterm infants. J Pediatr. 130 (5): 704–711. doi: 10.1016/s0022-3476(97)80010-8.
23. Darrah J, Bartlett D, Maguire TO, Avison WR, Lacaze–Masmonteil T. (2014). Have infant gross motor abilities changed in 20 years? A re-evaluation of the Alberta Infant Motor Scale normative values. Dev Med Child Neurol. 56 (9): 877–881. doi: 10.1111/dmcn.12452.
24. Delobel–Ayoub M, Saemundsen E, Gissler M, Ego A, Moilanen I, Ebeling H, Rafnsson V, Klapouszczak D, Thorsteinsson E, Arnaldsdóttir KM et al. (2020). Prevalence of Autism Spectrum Disorder in 7–9-Year-Old Children in Denmark, Finland, France and Iceland: A Population-Based Registries Approach Within the ASDEU Project. J. Autism. Dev. Disord. 50 (3): 949–959. doi: 10.1007/s10803-019-04328-y.
25. Dubois J, Dehaene–Lambertz G, Kulikova S, Poupon C, Hüppi PS, Hertz–Pannier L. (2013). The early development of brain white matter: A review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. Neuroscience. 276: 48–71. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.044.
26. Dubowitz L, Dubowitz V, Mercuri E. (1999). The Neurological Assessment of the Preterm and Full-term Infant. 2nd ed. London: 167.
27. Dubowitz L, Mercuri E, Dubowitz V. (1998). An optimality score for the neurologic examination of the term newborn. J Pediatr. 133 (3): 406–416. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70279-3.
28. Ecker C. (2017). The neuroanatomy of autism spectrum disorder. An overview of structural neuroimaging findings and their translatability to the clinical setting. Autism. 21 (1): 18–28. doi: 10.1177/1362361315627136.
29. Einspieler C, Prechtl HFR, Ferrari F et al. (1997). The qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants-review of the methodology. Early Human Development. 50 (1): 47–60. doi: 10.1016/s0378-3782(97)00092-3.
30. Eliasson AC, Nordstrand L, Ek L, Lennartsson F, Sjöstrand L, Tedroff K, Krumlinde–Sundholm L. (2018). The effectiveness of Baby-CIMT in infants younger than 12 months with clinical signs of unilateral-cerebral palsy; an explorative study with randomized design. Res. Dev. Disabil. 72: 191–201. doi: 10.1016/j.ridd.2017.11.006.
31. El–Khoury N, Braun A, Hu F et al. (2006). Astrocyte end-feet in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. Pediatr Res. 59 (5): 673–679. doi: 0031-3998/06/5905-0673.
32. Eyre JA. (2007). Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury. Neurosci. Biobehav. Rev. 31 (8): 1136–1149. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.05.011.
33. Ferrari F, Cioni G, Einspieler C, Roversi MF, Bos AF, Paolicelli PB et al. (2002). Cramped synchronized general movements in preterm infants as an early marker for cerebral palsy. Arch Pediatr Adolesc Med. 156 (5): 460–467. doi: 10.1001/archpedi.156.5.460.
34. Ferrari F, Cioni G, Prechtl HFR. (1990). Qualitative changes of general movements in preterm infants with brain lesions. Early Hum Dev. 23 (3): 193–231. doi: 10.1016/0378-3782(90)90013-9.
35. Fleuren KMW, Smit LS, Stijnen T, Hartman A. (2007). New reference values for the Alberta Infant Motor Scale need to be established. Acta Paediatr. 96 (3): 424–427. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00111.x.
36. Franki I, Mailleux L, Emsell L, Peedima ML, Fehrenbach A, Feys H, Ortibus E. (2020). The relationship between neuroimaging and motor outcome in children with cerebral palsy: A systematic review-Part A, Structural imaging. Res. Dev. Disabil. 100: 103606. doi: 10.1016/j.ridd.2020.103606.
37. Fuentefria R. do N, Silveira RC, Procianoy RS. (2017). Motor development of preterm infants assessed by the Alberta Infant Motor Scale: systematic review article. J Pediatr (Rio J). 93 (4): 328–42. doi: 10.1016/j.jped.2017.03.003.
38. Gooding JS, Cooper LG, Blaine AI, Franck LS, Howse JL, Berns SD. (2011). Family support and family-centered care in the neonatal intensive care unit: origins, advances, impact. Semin. Perinatol. 35 (1): 20–28. doi: 10.1053/j.semperi.2010.10.004.
39. Gotz M, Huttner WB. (2005). The cell biology of neurogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. 6 (10): 777–788. doi: 10.1038/nrm1739.
40. Hadders–Algra M, Heineman KR. (2021). The Infant Motor Profile. Routledge. Abingdon: 174.
41. Hadders–Algra M. (2002). Two distinct forms of minor neurological dysfunction: perspectives emerging from a review of data of the Groningen Perinatal Project. Dev. Med. Child Neurol. 44 (8): 561–571. doi: 10.1017/s0012162201002560.
42. Hadders–Algra M. (2018). Early human brain development: Starring the subplate. Neurosci. Biobehav. Rev. 92: 276–290. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.06.017.
43. Hadders–Algra M. (2018). Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt. Neurosci. Biobehav. Rev. 90: 411–427. http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.009.
44. Hadders–Algra M. (2018). Neural substrate and clinical significance of general move-ments: an update. Dev. Med. Child. Neurol. 60: 39–46. http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.13540.
45. Hadders–Algra M. (2021). Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders — Age-Dependent Challenges and Opportunities. J Clin Med. 10 (4): 861. doi: 10.3390/jcm10040861.
46. Haynes RL, Borenstein NS, Desilva TM, Folkert RD, Liu LG, Volpe JJ, Kinney HC. (2005). Axonal development in the cerebral white matter of the human fetus and infant. J. Comp. Neurol. 484 (2): 156–167. doi: 10.1002/cne.20453.

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

47. Heineman KR, Bos AF, Hadders–Algra M. (2008). The Infant Motor Profile: A standardized and qualitative method to assess motor behaviour in infancy. Dev. Med. Child Neurol. 50 (4): 275–282. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02035.x.
48. Heineman KR, Schendelaar P, Van den Heuvel ER, Hadders–Algra M. (2018). Motor development in infancy is related to cognitive function at 4 years of age. Dev. Med. Child Neurol. 60 (11): 1149–1155. doi: 10.1111/dmcn.13761.
49. Helbruge Theodore. Development of babies. Trans. from the German Marta Stasiuk. Lviv: Astrolabia: 208. [Гельбрюге Теодор. (2006). Розвиток немовлят. Пер. з нім. Марти Стасюк. Львів: Астролябія: 208].
50. Hielkema T, Blauw–Hospers CH, Dirks T, Drijver–Messelink M, Bos AF, Hadders–Algra M. (2011). Does physiotherapeutic intervention affect motor outcome in high-risk infants? An approach combining a randomized controlled trial and process evaluation. Dev. Med. Child Neurol. 53 (3): e8–e15. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03876.x.
51. Hielkema T, Boxum AG, Hamer EG, La Bastide–Van Gemert S, Dirks T, Reinders–Messelink HA, Maathuis CGB, Verheijden J, Geertzen JHB, Hadders–Algra M. (2020). LEARN2MOVE 0–2 years, a randomized early intervention trial for infants at very high risk of cerebral palsy: family outcome and infant's functional outcome. Disabil. Rehabil. 42 (26): 3762–3770. doi: 10.1080/09638288.2019.1610509.
52. Hoerder–Suabedissen A, Molnár Z. (2015). Development, evolution and pathology of neocortical subplate neurons. Nat. Rev. Neurosci. 16 (3): 133–146. doi: 10.1038/nrn3915.
53. Holland D, Chang L, Ernst TM, Curran M, Buchthal SD, Alicata D, Skranes J, Johansen H, Hernandez A, Yamakawa R, Kuperman JM, Dale AM. (2014). Structural growth trajectories and rates of change in the first 3 months of infant brain development. JAMA Neurol. 71 (10): 1266–1274. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1638.
54. International Classification of Functioning, Disability and Health. (2001). Geneva: WHO: 256. [Міжнародна класифікація функціонування, обмеження життєдіяльності і здоров'я. (2001). Женева: ВООЗ: 256]. URL: http://moz.gov.ua/uploads/1/5262-dn_20180523_981_dod_1.pdf.
55. International Classification of Functioning, Disability and Health of children and youth. (2007). Geneva: WHO: 366. [Міжнародна класифікація функціонування, обмеження життєдіяльності і здоров'я дітей та підлітків. (2007). Женева: ВООЗ: 366]. URL: http://moz.gov.ua/uploads/1/5263-dn_20180523_981_dod_2.pdf.
56. Judaš M, Sedmak G, Kostović I. (2013). The significance of the subplate for evolution and developmental plasticity of the human brain. Front. Hum. Neurosci. 7: 423. doi: 10.3389/fnhum.2013.00423.
57. Kennedy E, Majnemer A, Farmer J–P, Barr RG, Platt RW. (2009). Motor development of infants with positional plagiocephaly. Phys Occup Ther Pediatr. 29 (3): 222–235. doi: 10.1080/01942630903011016.
58. Kinney HC, Brody BA, Kloman AS, Gilles FH. (1988). Sequence of central nervous system myelination in human infancy. II. Patterns of myelination in autopsied infants. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 47 (3): 217–234. doi: 10.1097/00005072-198805000-00003.
59. Kirilova LG, Martynenko YaA. (2015). Modern aspects of the pathogenesis of brain damage in extremely low birth weight infants. Perinatologiya i pediatriya. 4(64): 64–68. [Кирилова ЛГ, Мартиненко ЯА. (2015). Сучасні аспекти патогенезу ураження головного мозку в дітей, котрі народилися з екстремально низькою масою тіла. Перинатология и педиатрия. 4(64): 64–68]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2015_4_14. doi: 10.15574/PP.2015.64.64
60. Kostović I, Jovanov–Milosević N. (2006). The development of cerebral connections during the first 20–45 weeks' gestation. Semin. Fetal Neonatal. Med. 11 (6): 415–422. doi: 10.1016/j.siny.2006.07.001.
61. Kostović I, Kostović–Srzentić M, Benjak V, Jovanov–Milošević N, Radoš M. (2014). Developmental dynamics of radial vulnerability in the cerebral compartments in preterm infants and neonates. Front. Neurol. 5: 139. doi: 10.3389/fneur.2014.00139.
62. Kostović I, Sedmak G, Judaš M. (2019). Neural histology and neurogenesis of the human fetal and infant brain. Neuroimage. 188: 743–773. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.12.043.
63. Kostović I, Sedmak G, Vukšić M, Judaš M. (2015). The relevance of human fetal subplate zone for developmental neuropathology of neuronal migration disorders and cortical dysplasia. CNS Neurosci. Ther. 21 (2): 74–82. doi: 10.1111/cns.12333.
64. Kwon SH, Vasung L, Ment LR, Huppi PS. (2014). The role of neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates. Clin. Perinatol. 41 (1): 257–283. doi: 10.1016/j.clp.2013.10.003.
65. Lacey J, Rudge S, Rieger I, Osborn DA. (2004). Assessment of neurological status in preterm infants in neonatal intensive care and prediction of cerebral palsy. Aust J Physiother. 50 (3): 137–44. doi: 10.1016/s0004-9514(14)60151-3.
66. Lai DC, Tseng YC, Guo HR. (2013). Trends in the prevalence of childhood disability: analysis of data from the national disability registry of Taiwan, 2000–2011. Res. Dev. Disabil. 34 (11): 3766–3772. doi: 10.1016/j.ridd.2013.08.001.
67. Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. Neuroimage. 40 (3): 1044–1055. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.053.
68. Levene MI, Chervenak FA. (2009). Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery. Elsevier Health Sciences: 921.
69. Lossi L, Merighi A. (2003). In vivo cellular and molecular mechanisms of neuronal apoptosis in the mammalian CNS. Prog. Neurobiol. 69 (5): 287–312. doi: 10.1016/s0301-0082(03)00051-0.
70. Lowe JR, Erickson SJ, Schrader R, Duncan AF. (2012). Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: are we measuring the same thing? Acta Paediatr. 101 (2): e55–58. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02517.x.
71. Lui JH, Hansen DV, Kriegstein AR. (2011). Development and evolution of the human neocortex. Cell. 146 (1): 18–36. doi: 10.1016/j.cell.2011.06.030.
72. Luttikhuizen Dos Santos ES, de Kieviet JF, Konigs M, van Elburg RM, Oosterlaan J. (2013). Predictive value of the Bayley scales of Infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. Early Hum Dev. 89 (7): 487–96. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.03.008.
73. Mailleux L, Franki I, Emsell L, Peedima ML, Fehrenbach A, Feys H, Ortibus E. (2020). The relationship between neuroimaging and motor outcome in children with cerebral palsy: A systematic review-Part B diffusion imaging and tractography. Res. Dev. Disabil. 97: 103569. doi: 10.1016/j.ridd.2019.103569.
74. Martinez–Biarge M, Groenendaal F, Kersbergen KJ, Benders MJNL, Foti F, Cowan FM, de Vries LS. (2016). MRI based preterm white matter injury classification: The importance of sequential imaging in determining severity of

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

injury. PLoS One. 11 (6): e0156245. doi: 10.1371/journal.pone.0156245.
75. Martyniuk VYu. (2016). Basics of social pediatrics: teaching-method textbook: in 2 volumes. Kyiv: FOP Veres OI. 1: 479. [Мартинюк ВЮ. (2016). Основи соціальної педіатрії : навч.-метод. посібн.: у 2 т. Київ: ФОП Верес ОІ. 1: 479].
76. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. (2011). Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. Res. Dev. Disabil. 32 (2): 419–436. doi: 10.1016/j.ridd.2010.12.018.
77. McGuire DO, Tian LH, Yeargin–Allsopp M, Dowling NF, Christensen DL. (2019). Prevalence of cerebral palsy, intellectual disability, hearing loss, and blindness, National Health Interview Survey, 2009–2016. Disabil. Health J. 12 (3): 443–451. doi: 10.1016/j.dhjo.2019.01.005.
78. Mercuri E, Guzzetta A, Laroche S, Ricci D, Van Haastert I, Simpson A et al. (2003). Neurologic examination of preterm infants at term age: comparison with term infants. J Pediatr. 142 (6): 647–655. doi: 10.1067/mpd.2003.215.
79. Moore AR, Zhou WL, Jakovcevski I, Zecevic N, Antic SD. (2011). Spontaneous electrical activity in the human fetal cortex in vitro. J. Neurosci. 31 (7): 2391–2398. http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3886-10.2011.
80. Morgan C, Novak I, Dale RC, Guzzetta A, Badawi N. (2016). Single blind randomised controlled trial of GAME (Goals-Activity – Motor Enrichment) in infants at high risk of cerebral palsy. Res. Dev. Disabil. 55: 256–267. doi: 10.1016/j.ridd.2016.04.005.
81. Morris C, Bartlett D. (2004). Gross Motor Function Classification System: impact and utility. Developmental Medicine and Child Neurology. 46 (1): 60–65. doi: 10.1017/s0012162204000118.
82. Mrzljak L, Uylings HB, Kostović I, van Eden CG. (1992). Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex. II. A quantitative Golgi study. J. Comp. Neurol. 316 (4): 485–496. doi: 10.1002/cne.903160408.
83. O'Brien K, Bracht M, Robson K, Ye XY, Mirea L, Cruz M, Ng E, Monterrosa L, Soraisham A, Alvaro R et al. (2015). Evaluation of the Family Integrated Care model of neonatal intensive care: a cluster randomized controlled trial in Canada and Australia. BMC Pediatr. 15: 210. doi: 10.1186/s12887-015-0527-0.
84. Ozonoff S, Iosif AM, Baguio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T, Rogers SJ, Rozga A, Sangha, Sigman M et al. (2010). A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 49 (3): 256–266. PMCID: PMC2923050.
85. Palisano RJ, Rosenbaum PD, Bartlett D, Livingston MH. (2008). Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System Dev. Med. Child. Neurol. 50 (10): 744–750. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03089.x.
86. Perlman JM. (2008). Neurology: Neonatology Questions and Controversies. Saunders: Elsevier: 288.
87. Peyton C, Schreiber MD, Msall ME. (2018). The Test of Infant Motor Performance at 3 months predicts language, cognitive, and motor outcomes in infants born preterm at 2 years of age. Dev. Med. Child Neurol. 60 (12): 1239–1243. doi: 10.1111/dmcn.13736.
88. Piper M, Darrah J. (2021). Motor Assessment of the Developing Infant. E-Book: Alberta Infant Motor Scale (AIMS): 288. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.949720.
89. Piper MC, Pinnell LE, Darrah J, Maguire T, Byrne PJ. (1992). Construction and validation of the Alberta Infant Motor Scale (AIMS). Can J Public Health. 83 (2): S46–50. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1468050/.
90. Prechtl H. (1990). Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infants are the marker of neurological dyssfuction. Early Human Development. 23 (3): 151–158. doi: 10.1016/0378-3782(90)90011-7.
91. Prechtl HF, Hopkins B. (1986). Developmental transformations of spontaneous movements in early infancy. Early Hum. Dev. 14 (3–4): 233–238. doi: 10.1016/0378-3782(86)90184-2.
92. Prechtl HF. (2001). General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie MacKeith lecture. Dev. Med. Child. Neurol. 43 (12): 836–842. doi: 10.1017/s0012162201001529.
93. Prechtl HFR, Beintema DJ. (1964). The Neurological Examination of the Full-Term Newborn Infant (Little Club Clinics Development Medicine Series, No. 12). Heinemann Medical. London: 76.
94. Prechtl HFR, Einspieler C, Cioni G et al. (1997). An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions. Lancet. 349 (9062): 1361–1363. doi: 10.1016/S0140-6736(96)10182-3.
95. Prechtl HFR. (1998). Early prediction of later neurological defecits. Longitudinal studies in children at risk: Satellite Meeting of the 8-th International Congress in Ljubljana. Vienna: 5–6.
96. Procianoy RS, Corso AL, Longo MG, Vedolin L, Silveira RC. (2019). Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: magnetic resonance imaging findings and neurological outcomes in a Brazilian cohort. J Matern Fetal Neonatal Med. 32 (16): 2727–2734. https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1448773.
97. Rakic P, Sidman RL. (1970). Histogenesis of cortical layers in human cerebellum, particularly the lamina dissecans. J. Comp. Neurol. 139 (4): 473–500. doi: 10.1002/cne.901390407.
98. Ranjitkar S, Kvestad I, Strand TA, Ulak M, Shrestha M, Chandyo RK, Hysing M. (2018). Acceptability and reliability of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III among children in Bhaktapur, Nepal. Frontiers in Psychology. 9: 1265. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01265.
99. Richards JE, Xie W. (2015). Brains for all the ages: structural neurodevelopment in infants and children from a life-span perspective. Adv. Child Dev. Behav. 48: 1–52. doi: 10.1016/bs.acdb.2014.11.001.
100. Rizzi R, Menici V, Cioni ML, Cecchi A, Barzacchi V, Beani E, Giampietri M, Cioni G, Sgandurra G, Clinical CareToy-R Consortium. (2021). Concurrent and predictive validity of the infant motor profile in infants at risk of neurodevelopmental disorders. BMC Pediatr. 21 (1): 68. doi: 10.1186/s12887-021-02522-5.
101. Romeo DM, Ricci D, Brogna C, Mercuri E. (2016). Use of the Hammersmith Infant Neurological Examination in infants with cerebral palsy: a critical review of the literature. Dev. Med. Child Neurol. 58 (3): 240–245. doi: 10.1111/dmcn.12876.
102. Saccani R, Valentini NC, Pereira KRG. (2016). New Brazilian developmental curves and reference values for the Alberta infant motor scale. Infant Behav Dev. 45 (Pt A): 38–46. doi: 10.1016/j.infbeh.2016.09.002.
103. Sato W, Uono S. (2019). The atypical social brain network in autism: advances in structural and functional MRI studies. Curr. Opin. Neurol. 32 (4): 617–621. doi: 10.1097/WCO.0000000000000713.
104. SCPE. (2018). Scientific report 1998 – 2018. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. URL: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/SCPE%20Scientific%20report%201998-2018.pdf.
105. Sellier E, McIntyre S, Smithers–Sheedy H, Platt MJ, SCPE and ACPR Groups. (2020). European and Australian Cerebral Palsy Surveillance Networks Working Together for Collaborative Research. Neuropediatrics. 51 (2): 105–112. doi: 10.1055/s-0039-3402003.
106. Sgandurra G, Bartalena L, Cecchi F, Cioni G, Giampietri M, Greisen G, Herskind A, Inguaggiato E, Lorentzen J, Nielsen JB et al. (2016). A pilot study on early home-

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

based intervention through an intelligent baby gym (CareToy) in preterm infants. Res. Dev. Disabil. 53–54: 32–42. doi: 10.1016/j.ridd.2016.01.013.
107. Skiold B, Eriksson C, Eliasson AC, Aden U, Vollmer B. (2013). General movements and magnetic resonance imaging in the prediction of neuromotor outcome in children born extremely preterm. Early Hum Dev. 89 (7): 467–472. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.03.014.
108. Spittle AJ, Boyd RN, Inder TE, Doyle LW. (2009). Predicting motor development in very preterm infants at 12 months' corrected age: the role of qualitative magnetic resonance imaging and general movements assessments. Pediatrics. 123 (2): 512517. doi: 10.1542/peds.2008-0590.
109. Syrengelas D, Kalampoki V, Kleisiouni P, Konstantinou D, Siahanidou T. (2014). Gross motor development in full-term Greek infants assessed by the Alberta Infant Motor Scale: reference values and socioeconomic impact. Early Hum Dev. 90 (7): 353–357. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.04.011.
110. Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WK, Murad S, Omar RZ, Robertson NJ. (2010). Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. Pediatrics. 125 (2): e382–e395. doi: 10.1542/peds.2009-1046.
111. Trivedi R, Gupta RK, Husain N, Rathore RK, Saksena S, Srivastava S, Malik GK, Das V, Pradhan M, Sarma MK, Pandey CM, Narayana PA. (2009). Region-specific maturation of cerebral cortex in human fetal brain: diffusion tensor imaging and histology. Neuroradiology. 51 (9): 567–576. doi: 10.1007/s00234-009-0533-8.
112. Tudella E, Pereira K, Basso RP, Savelsbergh GJP. (2011). Description of the motor development of 3–12 month old infants with Down syndrome: the influence of the postural body position. Res Dev Disabil. 32 (5): 1514–1520. doi: 10.1016/j.ridd.2011.01.046.
113. Uusitalo K, Haataja L, Nyman A et al. (2021). Hammersmith Infant Neurological Examination and long-term cognitive outcome in children born very preterm Dev. Med. Child. Neurol. 63 (8): 947–953. doi: 10.1111/dmcn.14873.
114. Uzark K, Smith C, Donohue J, Yu S, Romano JC. (2017). Infant Motor Skills After a Cardiac Operation: The Need for Developmental Monitoring and Care. Ann Thorac Surg. 104 (2): 681–686. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.032.
115. Van Schie PE, Becher JG, Dallmeijer AJ, Barkhof F, Weissenbruch MM, Vermeulen RJ. (2007). Motor outcome at the age of one after perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Neuropediatrics. 38 (2): 71–77. doi: 10.1055/s-2007-984449.
116. Van't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC, Aarnoudse–Moens CS, Leenders AG, Mol BW, de Haan TR. (2015). Predicting developmental outcomes in premature infants by term equivalent MRI: systematic review and meta-analysis. Syst. Rev. 4: 71. doi: 10.1186/s13643-015-0058-7.
117. Venkata SKRG, Pournami F, Prabhakar J, Nandakumar A, Jain N. (2020). Disability prediction by early Hammersmith Neonatal Neurological Examination: A diagnostic study. J. Child Neurol. 35 (11): 731–736. doi: 10.1177/0883073820930487.
118. Verkhratsky A, Butt A. (2007). Glial neurobiology: A textbook. John Wiley & Sons Ltd. England: 230.
119. Volpe JJ. (2008). Neurology of the newborn. 5-th: Saunders Elsevier: 1194.
120. Volpe JJ. (2009). Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. J. Child Neurol. 24 (9): 1085–1104. doi: 10.1177/0883073809338067.
121. Volpe JJ. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol. 8 (1): 110–124. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70294-1.
122. Wang LY, Wang YL, Wang ST, Huang CC. (2013). Using the Alberta Infant Motor Scale to early identify very low-birth-weight infants with cystic periventricular leukomalacia. Brain Dev. 35 (1): 32–37. doi: 10.1016/j.braindev.2011.08.012.
123. Wu YC, Heineman KR, la Bastide-van Gemert S, Kuiper D, Drenth Olivares M, Hadders–Algra M. (2020). Motor behaviour in infancy is associated with cognitive, neurological and behavioural function in 9-year-old children born to parents with reduced fertility. Dev. Med. Child Neurol. 62 (9): 1089–1095. doi: 10.1111/dmcn.14520.
124. Yakovlev PL, Lecours AR. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In Regional Development of the Brain in Early Life. Oxford: Blackwell: 3–70.
125. Yap PT, Fan Y, Chen Y, Gilmore JH, Lin W, Shen D. (2011). Development trends of white matter connectivity in the first years of life. PLoS One 6 (9): e24678. doi: 10.1371/journal.pone.0024678.
126. Yevtushenko SK, Yanovskaya NV, Sukhonosova OYu. (2016). Neurology of early childhood. Kyiv: ID Zaslavsky AYu: 288. [Євтушенко СК, Яновская НВ, Сухоносова ОЮ. (2016). Неврология раннего детского возраста. Киев: ИД Заславский АЮ: 288]. URL: http://www.mif-ua.com/book-shop/book-34205.html.
127. Yue A, Jiang Q, Wang B, Abbey C, Medina A, Shi Y, & Rozelle, S. (2019). Concurrent validity of the Ages and Stages Questionnaire and the Bayley Scales of Infant Development III in China. PLoS One. 14 (9): e0221675. doi: 10.1371/journal.pone.0221675.
128. Znamenska TK, Nikulina LI, Rudenko NG, Vorobyova OV. (2017). Analysis of the work of perinatal centers in early childhood care in Ukraine. Neonatology, surgery and perinatal medicine. T.VII: 2 (24): 5–11. [Знаменська ТК, Нікуліна ЛІ, Руденко НГ, Воробйова ОВ. (2017). Аналіз роботи перинатальних центрів у виходжуванні передчасно народження дітей в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Т. 7. 2 (24): 5–11]. doi: 10.24061/2413-4260.VII.2.24.2017.1.

Відомості про авторів:
Швейкіна Вікторія Борисівна — к.мед.н., с.н.с. відділу неонатології ДУ «ІПАГ НАМН України імені акад. О.М. Лук'янової»; лікар невролог дитячий відділення інтенсивного виходжування та ранньої реабілітації дітей з перинатальною патологією НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. тел. (050) 961-46-37.
Мартинюк Володимир Юрійович — к.мед.н., лауреат Державної премії України в галузі науки та техники, директор ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30. тел. (044) 201-35-11.
Стаття надійшла до редакції 07.10.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.

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

UDC 616+616-053.2+616.151.5

О.І. Дорош[1,2], Х.І. Бодак[1], Я.Р. Козак[1], Л.Я. Дубей[2], О.В. Дворняк[1], І.П. Цимбалюк–Волошин[1], М.І. Душар[2,3]

Нейродегенеративне захворювання з накопиченням заліза в головному мозку дитини, хворої на гемофілію А, ускладнену інгібіторними антитілами

[1]КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна
[2]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
[3]ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», м. Львів

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 68-79. doi 10.15574/SP.2022.128.68

For citation: Dorosh OI, Bodak KhI, Kozak YaR, Dubey LYa, Dworniak OW, Tsymbalyuk-Voloshyn IP, Dushar MI. (2022). Neurodegenerative disease with accumulation of iron in the brain in a child with hemophilia A complicated by inhibitory antibodies. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 68-79. doi 10.15574/SP.2022.128.68.

Гемофілія А — це Х-зчеплений рецесивний розлад, викликаний дефіцитом FVIII згортання плазми, може бути успадкованим або виникнути внаслідок спонтанної мутації. Дефіцит FVIII призводить до зниження нормального гемостазу і проявляється спонтанними або індукованими кровотечами. Внаслідок крововиливів у центральну нервову систему можливі неврологічні ускладнення. У таких випадках лікарі повинні бути насторожі, щоб не пропустити іншу супутню патологію.

Нейродегенеративне захворювання з накопиченням заліза в мозку — це генетично клінічно неоднорідна група спадкових прогресуючих розладів центральної нервової системи з вираженим накопиченням заліза в базальних гангліях, що мають специфічну картину на магнітно-резонансній томографії головного мозку в поєднанні з характерними клінічними ознаками.

Мета — описати клінічний випадок поєднання двох складних спадкових захворювань у десятирічного хлопчика — гемофілії А середнього ступеня тяжкості, ускладненої інгібітором, та прогресуючого нейродегенеративного захворювання з накопиченням заліза в головному мозку з асоційованою нейродегенерацією, пов'язаною з білком мітохондріальної мембрани.

У публікації вперше наведено клінічний випадок поєднання двох складних спадкових захворювань у десятирічного хлопчика, підтверджених молекулярно-генетичними дослідженнями, — гемофілії А середнього ступеня тяжкості, ускладненої інгібітором із виявленням великої делеції екзонів 23–26 у гені, та прогресуючого нейродегенеративного захворювання з накопиченням заліза в головному мозку з наявністю патогенної мутації гена C19orf12, варіант c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) у гомозиготному стані, аутосомно-рецесивним типом успадкування, з асоційованою нейродегенерацією, пов'язаною з білком мітохондріальної мембрани. Коагулопатія контролюється профілактичним введенням еміцизумабу підшкірно. Прогресуюче нейродегенеративне захворювання з накопиченням заліза в головному мозку в дитини проявлялося: стопою Фрідрейха, еквінусом стоп, позитивним симптомом Бабінського, вираженими сухожилковими рефлексами, атрофією зорових нервів; частковою дисплазією обох очей; міопією обох очей, порушенням акомодації, наростаючими прогресивно парестезіями в обох ногах, порушенням ходьби, атаксичною ходою, труднощами координації, атрофією м'язів обох ніг, погіршенням зору, швидкою втомлюваністю при збереженому інтелекті та нормальному психічному розвитку. На магнітно-резонансній томографії головного мозку — помірне білатеральне симетричне ураження блідих куль. Наше повідомлення підтверджує, що застосування молекулярно-генетичних досліджень відіграє вирішальну роль у верифікації захворювання, визначенні його виду та можливих ускладнень.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гемофілія А, нейродегенеративне захворювання, накопичення заліза в мозку, мутація C19orf12, діти.

Neurodegenerative disease with accumulation of iron in the brain in a child with hemophilia A complicated by inhibitory antibodies

O.I. Dorosh[1,2], Kh.I. Bodak[1], Ya.R. Kozak[1], L.Ya. Dubey[2], O.W. Dworniak[1], I.P. Tsymbalyuk–Voloshyn[1], M.I. Dushar[2,3]
[1]CNE of LRC «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine
[2]Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine
[3]SI «Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine», Lviv

Hemophilia A is an X-linked recessive disorder caused by a deficiency of plasma coagulation FVIII, which may be inherited or arise from a spontaneous mutation. FVIII deficiency leads to a decrease in normal hemostasis and is manifested by spontaneous or induced bleeding. As a result of hemorrhages in the central nervous system, neurological complications are possible. In such cases, doctors should be on the alert so as not to miss another accompanying pathology.

Neurodegenerative disease with iron accumulation in the brain is a genetically and clinically heterogeneous group of hereditary progressive disorders of the central nervous system with pronounced iron accumulation in the basal ganglia, which have a specific picture on magnetic resonance imaging of the brain in combination with characteristic clinical signs.

Purpose — is to describe a clinical case of a combination of two complex hereditary diseases in a 10-year-old boy, hemophilia A of moderate severity, complicated by an inhibitor, and a progressive neurodegenerative disease with accumulation of iron in the brain, with associated neurodegeneration associated with the protein of the mitochondrial membrane.

The publication reports for the first time a clinical case of a combination of two complex hereditary diseases in a 10-year-old boy, confirmed by molecular genetic studies: hemophilia A of moderate severity, complicated by an inhibitor with the detection of a large deletion of exons 23–26 in the gene, and progressive neurodegeneration with brain iron accumulation, with the presence of a pathogenic mutation of the C19orf12 gene, variant c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) in a homozygous state, autosomal recessive type of inheritance, Mitochondrial-membrane Protein-Associated Neurodegeneration. Coagulopathy is controlled by prophylactic administration of emicizumab subcutaneously.

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

Neurodegeneration with brain iron accumulation in the child was manifested by: Friedreich's foot, equinus feet, positive Babinski symptom, high tendon reflexes, optic nerve atrophy; partial dysplasia of both eyes; with myopia of both eyes, impaired accommodation, progressively increasing paresthesias in both legs, impaired gait, ataxic gait, coordination difficulties, muscle atrophy of both legs, visual impairment, rapid fatigue with preserved intelligence and mental development. Magnetic resonance imaging of the brain showed a moderate bilateral symmetrical lesion of the globus pallidus.

Our report confirms that the use of molecular genetic studies plays an important decisive role in the verification of the disease, often determining its type and possible complications.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: hemophilia A, neurodegeneration, brain iron accumulation, C19orf12 mutation, children.

Вступ

Гемофілія А (ГА) — це Х-зчеплена спадкова коагулопатія, зумовлена дефіцитом фактора коагуляції VIII (FVIII) (антигемофільного глобуліну) [2,5,23,32,36, 41,46,60]. Ген FVIII картується в дистальній смузі Х-хромосоми (Xq28, chrX: 154 064 070 — 154 250 998, UCSC браузер генома hg19) на мінусовій нитці. Це досить великий ген із різними перебудовами. Пацієнти з ГА потребують довічного лікування для запобігання або контролю кровотечі [44,50,54,60]. На тлі лікування FVIII у пацієнтів із тяжкою ГА існує високий ризик розвитку FVIII-нейтралізуючих антитіл (АТ) (інгібіторів), які перешкоджають гемостатичній функції лікування дефіциту FVIII [42,45,64]. Вирішальне значення для виникнення інгібіторних АТ при ГА мають певні типи генетичних мутацій [52]. Вищу частоту інгібіторів спостерігають, коли мутації виникають в екзонах 23–26, де проходить другий транскрипт FVIII, порівняно з аналогічними мутаціями в екзонах 1–22 (28% проти 17%) [41]. Звичайно, у пацієнтів із ГА різного ступеня тяжкості внаслідок крововиливів у центральну нервову систему (ЦНС) можливі неврологічні ускладнення [63]. Однак у разі появи будь-яких неврологічних уражень лікарі повинні бути насторожі, щоб не пропустити іншу супутню патологію.

Нейродегенеративне захворювання з накопиченням заліза (Fe) в мозку (Neurodegeneration with brain iron accumulation — NBIA) — це генетично клінічно неоднорідна група спадкових прогресуючих розладів ЦНС із вираженим накопиченням Fe в базальних гангліях, що уражують дітей і дорослих, та мають специфічну картину на магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку в поєднанні з характерними клінічними ознаками [28,34,39]. За останні 20 років з'ясовані генетичні основи майже всіх розладів NBIA [24]. Розвиток сучасних генетичних досліджень сприяв неймовірному прогресу в наукову діагностику хвороб. Однак у доступних літературних джерелах ми не знайшли згадки про поєднання двох спадкових захворювань в однієї дитини — ГА та NBIA. Тому актуальною, на нашу думку, для медичної спільноти є інформація про можливість поєднання цих двох дуже складних спадкових захворювань, підтверджених молекулярно-генетичних досліджень (МГД), ГА середнього ступеня тяжкості, ускладненої інгібітором із виявленням великої делеції екзонів 23–26 у гені, та NBIA, аутосомно-рецесивним типом успадкування з наявністю патогенної мутації гена C19orf12, варіант c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) у гомозиготному стані, асоційованою з нейродегенерацією, пов'язаною з протеїном мітохондріальної мембрани (Mitochondrial-membrane Protein-Associated Neurodegeneration — MPAN) [9,24,27,34,35,39].

Мета дослідження — описати клінічний випадок поєднання двох складних спадкових захворювань у десятирічного хлопчика, — гемофілії А середнього ступеня тяжкості, ускладненої інгібітором, та прогресуючого нейродегенеративного захворювання з накопиченням заліза в головному мозку з асоційованою нейродегенерацією, пов'язаною з білком мітохондріальної мембрани.

Клінічний випадок

У хлопчика, 2012 р.н., від народження були часті прояви геморагічного синдрому у вигляді посттравматичних гематом різної локалізації. Діагноз ГА, форма середньої тяжкості (рівень фактора коагуляції (F) VIII (FVIII) 2,0%), встановлено у травні 2018 року, у віці 5 років 9 міс. Відтоді хлопчик перебував на диспансерному спостереженні в дитячого гематолога КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» та отримував препарати концентрату FVIII внутрішньовенно з метою заміщення на вимогу після травмувань. Анамнез життя: хлопчик від І доношеної вагітності, яка перебігала на тлі токсикозу та загрози викидня, народжений у терміні гестації 40 тиж-

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

Рис. 1. Стопа Фрідрейха (а), еквінус стоп (б), позитивний симптом Бабінського (в); складно утримувати рівновагу тіла без опори, часткова атрофія м'язів нижніх кінцівок (г)

нів із масою тіла 2450 г. Сімейний анамнез не обтяжений. Між старшими поколіннями батьків немає родичів, хворих на ГА та неврологічні захворювання.

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

Із весни 2021 року після перенесеного COVID-19 хлопчик почав скаржитися на відчуття затерплості обох ніг і ходити на пальцях, швидко втомлюватися. Консультований неврологом: виявлено стопу Фрідрейха, еквінус стоп, позитивний симптом Бабінського (рис. 1 а-г), сухожилкові рефлекси виражені, тест на вставання — позитивний.

Рекомендовано додаткові обстеження: МРТ головного мозку, консультацію генетика, офтальмолога. Консультація офтальмолога: Vis OD/OS=0,1/0,2; в окулярах — Vis OD/OS=0,4/0,5; носить окуляри — 1,25/-1,0 діоптрій = 57 мм. Рухи очного яблука: в повному об'ємі, неболючі. Кон'юнктива обох очей: без патології. Рогівка прозора, сферична, гладка, блискуча. Очне дно: диски зорових нервів блідуваті, межі чіткі, судини звичайного калібру. Діагноз — «Атрофія зорових нервів; часткова дисплазія обох очей; міопія обох очей слабкого ступеня; порушення акомодації». У результатах МРТ головного мозку без контрастного підсилення: помірне симетричне зниження інтенсивності сигналу в Т1 режимі та локально в Т2 режимі блідих куль (*globus pallidus*). Висновок: білатеральне симетричне ураження блідих куль, імовірно, як наслідок дисметаболічних розладів (рис. 2а, 2б, 3а, 3б).

Консультація генетика: рекомендовано МГД для виключення нейродегенеративних захворювань. МГД виконано в лабораторії «INVITAE», США. Аналіз послідовності та тестування делеції/дуплікації 1386 генів, перелічених у розділі аналізованих генів: патоген-

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

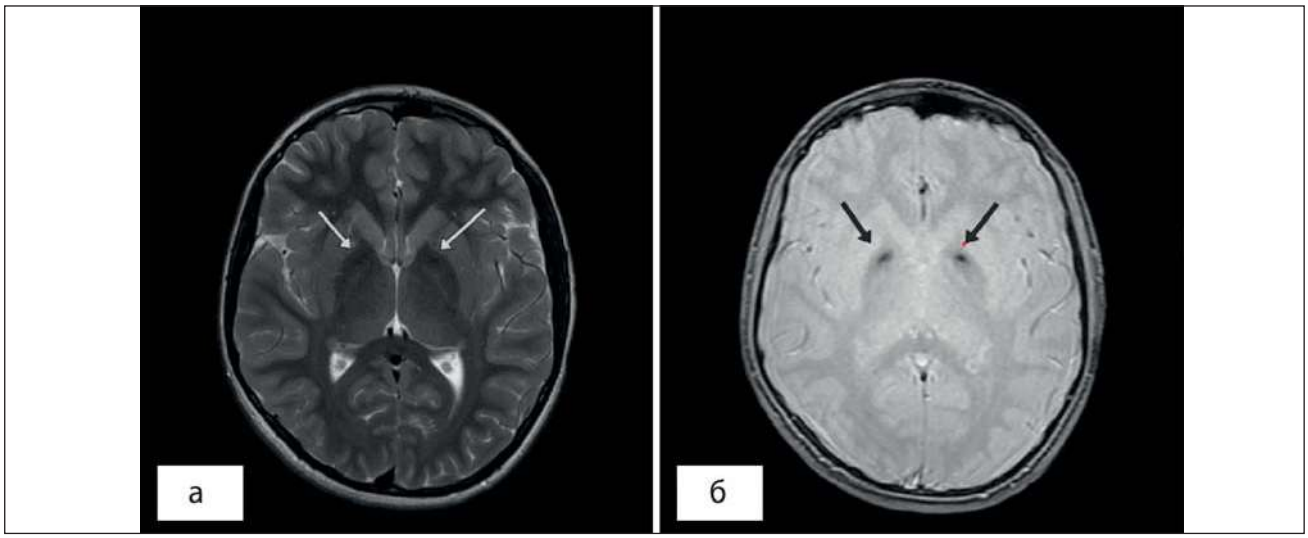

Рис. 2. На серії аксіальних зрізів у режимах T2 (а) та T2* (б) на рівні базальних гангліїв білатерально в проєкції передньо-медіальних відділів блідої кулі прослідковуються симетричні дрібні чітко контуровані ділянки гіпоінтенсивного МР-сигналу (розміром до 5-6 мм), що за сукупністю МР-ознак вірогідно відповідають локальним фокусам патологічного депонування заліза

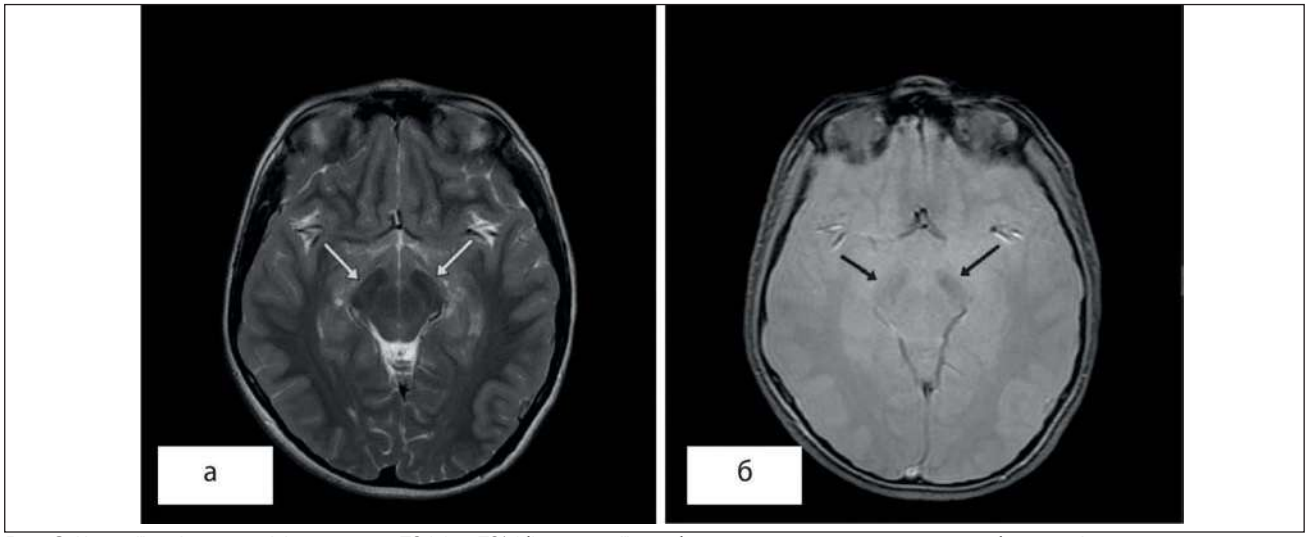

Рис. 3. На серії аксіальних зрізів у режимах T2 (а) та T2* (б) у проєкції стовбура головного мозку звертає на себе увагу відносно симетричне зниження інтенсивності МР-сигналу чорної речовини (*substantia nigra*), імовірно, як результат патологічного депонування заліза

на мутація гена C19orf12, варіант c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) у гомозиготному стані. Верифіковано NBIA, аутосомно-рецесивний тип успадкування, що асоціюється з MPAN). Також встановлено носійство аутосомно-рецесивних нейродегенеративних захворювань, пов'язаних із SURF1 — патогенний варіант, c.845_846del (p.Ser282Cysfs*9), ідентифікований у гені SURF1. Ген SURF1 асоціюється з аутосомно-рецесивним синдромом Лея через дефіцит мітохондріального комплексу IV і хворобою Шарко—Марі—Тута, тип 4K (CMT4K) [13]. За результатами біохімічного аналізу крові на обмін Fe у сироватці крові виявлено знижене значення феритину — 6,48 нг/мл (норма (н) — 22–93,0), рівень сироваткового Fe — 5,93 ммоль/л (н — 5,0–20,0), високу вільну Fe-зв'язувальну функцію — 78,9 ммоль/л (н — 22,3–61,7), трансферин — 3,7 нг/мл (н — 3,0–17,0).

У серпні 2021 року проведено в Universitats Klinikum Bonn скринінговий молекулярно-генетичний аналіз гена FVIII та повне секвенування гена FVIII (екзони та екзон/інтрон), за результатами якого не встановлено жодних точкових мутацій, невеликих делецій/вставок або дуплікацій, також не виявлено мутації в місці сплайсингу. Аналіз великої делеції за допомогою MLPA-тесту виявив велику делецію екзонів 23–26 у гені FVIII, гемізиготний патогенний варіант ідентифікований у гені FVIII.

У червні 2022 року в дитини виникла ниркова кровотеча, призначено внутрішньовенно FVIII 2000 МО/добу (з розрахунку

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

55 МО/кг/добу) упродовж 5 діб. Однак утримувалася макрогематурія, тому дитині призначено препарат обхідної дії — активований рекомбінантний фактор коагуляції FVII внутрішньовенно — 5 мг/добу. Незначне поліпшення стану, однак утримувалася мікрогематурія, у коагулограмі значно подовжений активований частковий тромбопластиновий час — до 73,2 с. Виконано дослідження на наявність інгібіторних АТ до FVIII. Виявлено високий титр інгібіторних АТ — 973,0 одиниць Бетезда (БО). З липня 2022 року хлопчику призначено терапію препаратом Еміцизумаб — 120 мг підшкірно (3 мг/кг), перші 4 введення щотижня, у подальшому — 1 раз на 2 тижні. Таке лікування триває надалі систематично та є ефективним. У серпні 2022 року (вік 10 років) відмічено наростаючі парестезії обох ніг, порушення ходьби, атаксичну ходу, труднощі координації, атрофію м'язів обох ніг, прогресивне погіршення зору та швидку втомлюваність при збереженні інтелекту та нормального психічного розвитку. Отже, у дитини виявлено два тяжкі генетичні захворювання — ГА, ускладнену інгібіторними АТ з високим титром, NBIA, що асоціюється з MPAN.

Обговорення

Гемофілія А — це Х-зчеплений рецесивний розлад, викликаний дефіцитом FVIII згортання плазми, може бути успадкованим або виникнути внаслідок спонтанної мутації [2,5,12,23,32,36,41,46,60]. Коагулопатія спричиняється різними мутаціями в гені FVIII. У 30% пацієнтів не вдається виявити сімейного анамнезу патології, тобто спостерігаються спорадичні випадки захворювання на гемофілію (нові мутації генів) [3,41]. Схожа ситуація і з описаним нами хворим. У сімейному анамнезі немає родичів, хворих на ГА. Наш пацієнт є першим хворим на ГА у родині. Це одне з найпоширеніших серед рідкісних захворювань у світі з частотою 1 із 5000–10000 новонароджених осіб чоловічої статі [2,12]. Хвороба уражує переважно чоловіків, оскільки захворювання розвивається внаслідок мутації одного з генів, розташованого на Х-хромосомі. Жінки є носіями дефектної алелі гена без проявів захворювання, але можуть передавати мутацію нащадкам. Відсутність або зниження FVIII призводить до зниження нормального гемостазу і проявляється спонтанними або індукованими кровотечами залежно від тяжкості хвороби [41]. Доведено, що ця спадкова коагулопатія має певні молекулярно-генетичні особливості. Ген FVIII картується в дистальній смузі Х-хромосоми (Xq28, chrX: 154 064 070 — 154 250 998, UCSC браузер генома hg19) на мінусовій нитці. Це досить великий ген, який охоплює 186 кб і кодує мРНК приблизно 9 кб та складається з 26 екзонів, які відрізняються розміром від 69 bp (екзон 5) до 3106 bp (екзон 14, кодування великого домену В). Інтрони є також різними за розміром, охоплюючи відстань між 200 bp і 32,5 кб, із них 6 більші за 14 кб (інтрони 1, 6, 13, 14, 22 і 25). Найбільший інтрон 22 є особливо цікавим, оскільки він містить острівець CpG, який діє як двоспрямований регулятор для двох додаткових генів, вкладених у ген FVIII-FVIII, але і FVIII b [3,32]. Хоча транскрипти обох генів виявлені в багатьох зразках, функція цих двох генів все ще недостатньо вивчена. Інгібітори зазвичай розвиваються у 40% хворих на ГА [5,54] і вважаються найсерйознішим ускладненням хвороби, пов'язаним із лікуванням, через вплив на частоту кровотеч, смертність, якість життя і вартість лікування [43,64]. Наявність інгібіторних АТ обтяжує клінічний перебіг гемофілії, кровотечі набувають неконтрольованого характеру, а замісна терапія фактором VIII/IX коагуляції крові людини (плазмовий) або фактором VIII коагуляції крові (рекомбінантний) є малоефективною. Відсутність і нейтралізація інгібіторів є важливою умовою для забезпечення ефективного лікування кровотеч або хірургічного втручання, а також для потенційних майбутніх варіантів лікування, таких як генна терапія [5,58]. Виявлено декілька факторів ризику розвитку інгібіторних АТ, пов'язаних із лікуванням, наприклад, тяжкість ГА, наявність інгібіторів у сімейному анамнезі, етнічна приналежність, тип мутації FVIII, поліморфізм генів імунної відповіді, інтенсивність лікування і тип продукту [19,50,54]. Якщо в деяких публікаціях повідомляється про підвищений ризик виникнення інгібіторів, пов'язаний із застосуванням рекомбінантного (r) FVIII порівняно з концентратами FVIII, отриманими з плазми (pd) [6,19,45], то інші вчені зазначають про відсутність різниці в ризику їхньої появи щодо типу медикаменту [15,21,22]. Після підозри на розвиток інгібітора необхідно провести специфічний тест Бетезда або його модифікацію, тест Неймегена, який визначає активність інгібіторів, виявлених у плазмі крові, та виражається в одиницях Бетезда (БО/мл) або титрі Бетезда. За 1 одиницю інгібітора (БО)

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

приймають таку кількість інгібітора, яка інактивує 50% доданого FVIII або FIX в 1 мл плазми крові. При інгібіторній формі гемофілії (ІФГ) залежно від титру інгібітора виокремлюють осіб із низьким титром / низькореагуючим (<5 БО/мл) і високим титром / високореагуючим інгібітором (≥5 БО/мл). Найменша частота інгібіторів при тяжкій ГА виявляється в пацієнтів із місенс-мутаціями та невеликими делеціями/інсерціями. Субаналіз показує, що спонтанні мутації та невеликі делеції/інсерції, пов'язані зі значно вищим ризиком утворення інгібіторних АТ, ніж аналогічні мутації, що виникають у важкому ланцюзі (27% проти 14%). Типи мутацій також мають вищу частоту інгібіторів, коли виникають в екзонах 23–26, де є другий транскрипт FVIII, порівняно з аналогічними мутаціями в екзонах 1–22 (28% проти 17%) [32,52]. Наявність патогенного варіанта — великої делеції екзонів 23–26 у гені FVIII описана в базі даних мутацій FVIII та є причиною тяжкої ГА. Велика делеція спостерігається приблизно в 5% пацієнтів із тяжкою формою ГА та пов'язана з надзвичайно високим ризиком розвитку інгібіторів під час лікування [3,6,15,18]. При тяжкій гемофілії А і В мутації, які призводять до відсутності або скорочення білка FVIII/FIX, пов'язані з ризиком утворення інгібітора на 20–80%. При ГА легкого та середнього ступеня тяжкості місенс-мутації є основним типом мутації з поширеністю інгібітора 5%. У частини пацієнтів (насамперед із тяжкою формою ГА) постійне введення факторів зсідання крові спричиняє імунну реакцію: АТ хворого атакують фактори згортання. Цей стан класифікують як ІФГ, що потребує або частішого введення препаратів замісної терапії, або застосування іншого класу лікарських засобів — обхідних агентів. У деяких випадках для подолання резистентності при ІФГ здійснюють індукцію імунної толерантності [15,58,60]. Слід зазначити, що в описаному нами випадку діагностована спорадична ГА середнього ступеня тяжкості (рівень FVIII — 2,0%), ускладнена інгібіторними АТ у високому титрі 973,0 БО. Пацієнт отримував попередньо препарати FVIII тільки на вимогу. Тому можна стверджувати, що в нашого хворого вироблення інгібіторних АТ до FVIII є генетично детермінованим феноменом, що підтверджено МГД. У дитини за допомогою MLPA-тесту виявлено велику делецію екзонів 23–26 у гені FVIII, гемізиготний патогенний варіант ідентифікований у гені FVIII.

На сьогодні гемофілію неможливо вилікувати, але за допомогою своєчасної діагностики та відповідної терапії можна підтримувати життя пацієнта на належному рівні. За останні п'ять років досягнуто безпрецедентного прогресу не лише в розробленні нових терапевтичних засобів для лікування гемофілії, але й досягти суттєвих змін парадигми в багатьох принципах, які регулюють планування та концепцію лікування цієї коагулопатії. Прогрес у технологіях генетичних аналізів та їхня доступність зумовлюють можливість ширше застосовувати їх у діагностиці пацієнтів та членів їхніх родин. Поява нових концентратів факторів коагуляції з подовженим періодом напіввиведення та введення їх із профілактичною метою пацієнтам із тяжкою формою ГА поліпшує якість життя, запобігає інвалідизації та зменшує тривалість їхнього перебування в лікарні [15,41].

На сьогодні для лікування гемофілії в дітей, ускладненої інгібітором, використовують високі дози фактора VIII коагуляції крові людини (плазмовий), високі дози фактора VIII коагуляції крові (рекомбінантний); високі дози фактора IX коагуляції крові людини (плазмовий); антиінгібіторний коагулянтний комплекс (aPPC); фактор згортання крові VII (rFVIIa). Факультативно застосовують антифібринолітичні засоби і плазмаферез як ад'ювантну терапію. Лікування епізодів кровотеч у дітей, хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором, має бути диференційованим, тобто залежить від тяжкості клінічних проявів хвороби, рівня титру АТ до фактора VIII/IX та імунної відповіді хворого (слабореагуючі, сильнореагуючі). Стратегія спеціалізованої терапевтичної тактики щодо дітей, хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором, полягає в умінні її застосувати в разі виникнення гострої кровотечі, а також використовувати усі можливі методи ерадикації інгібітора [5,41].

У лікуванні хворих з інгібіторною ГА великих успіхів досягнуто останніми роками завдяки введенню Еміцизумабу — рекомбінантного, гуманізованого, біспецифічного моноклонального АТ, яке відновлює функцію відсутнього активованого FVIII шляхом з'єднання FIXa та FX для полегшення ефективного гемостазу. Препарат для підшкірного введення схвалений у багатьох країнах для рутинної профілактики епізодів кровотечі в пацієнтів із ГА з інгібіторами FVIII або без них, також запобігає або суттєво зменшує тривалість кровотечі в дітей,

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

хворих на ГА, з інгібіторами або без них. Еміцизумаб асоціюється зі сприятливим впливом на пов'язану зі здоров'ям якість життя та стан здоров'я і загалом добре переноситься. Завдяки зручному способу введення та різноманітним схемам дозування (підтримувальна доза — кожні 1, 2 або 4 тижні) він є ефективною альтернативою звичайним замінникам FVIII, яка зазвичай добре переноситься [2,5,12,46,51,56]. Наш пацієнт також отримує цей медикамент, лікування яким не дає ускладнень і має позитивний клінічний ефект.

Крововилив у ЦНС є найтяжчим ускладненням, яке уражує хворих на ГА. Спинномозковий епідуральний простір є найбільш незвичайним і клінічно складним місцем крововиливу в ЦНС. Такі пацієнти часто мають приховані неврологічні ознаки та симптоми, що може бути причиною затримки діагностики та лікування [63]. В описаному випадку ГА з приводу прогресування неврологічної симптоматики проводили диференціацію між можливими наслідками перенесеного COVID-19, геморагічними ускладненнями у ЦНС та іншим супутнім неврологічним розладом. Саме завдяки злагодженій мультидисциплінарній роботі та розширеному спектрові обстежень, таких як неврологічне, офтальмологічне обстеження, МРТ головного мозку, консультація генетика, МГД з виявленням патогенної мутації гена C19orf12, варіант c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) у гомозиготному стані з аутосомно-рецесивним типом успадкування, діагностовано NBIA, форму MPAN.

NBIA — це нейродегенеративний розлад, що характеризується прогресуючою спастичною параплегією, паркінсонізмом, який не реагує на лікування леводопою (L-DOPA) [34], і психіатричними або поведінковими симптомами. Можуть спостерігатися інші неврологічні ознаки, у тому числі атрофія зорового нерва, аномалії руху очей, дистонія, дисфагія, дизартрія та нейропатія моторних аксонів [8,17,24,27,28,30,35,38].

На сьогодні ідентифіковані 15 окремих моногенетичних хвороб. Чотири найпоширеніші з них форми: нейродегенерація, пов'язана з пантотенаткіназою (pantothenate kinase-associated neurodegeneration — PKAN), нейродегенерація, пов'язана з фосфоліпазою А2 групи VI (phospholipase A2 group VI — PLA2G6) (associated neurodegeneration — PLAN), нейродегенерація, пов'язана з бета-пропелерним білком (beta-propeller protein-associated neurodegeneration — BPAN) і MPAN [31].

Розлади NBIA можуть свідчити про аутосомно-рецесивне [27,29], аутосомно-домінантне [24,47] або Х-зчеплений тип успадкування [53]. Вони вважаються надзвичайно рідкісними із сумарною поширеністю 1–9 на 1000000 [53]. Є ідентифікованими два патогенні варіанти, c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) (гомозиготні) [9,24,27,34,37] або складні гетерозиготні мутації в гені C19orf12 [8,27,29]. Ген C19orf12 асоціюється з аутосомно-домінантною та рецесивною MPAN [59]. Крім того, ген C19orf12 має попередні докази кореляції з аутосомно-рецесивною спадковою спастичною параплегією 43 (SPG43) [17]. Біологічні родичі дитини мають шанс бути носіями аутосомно-рецесивної MPAN або належати до групи ризику. Слід розглянути можливість проведення клінічних досліджень відповідно. Імовірність народження дитини з аутосомно-рецесивною MPAN залежить від носійства партнера.

Перші клінічні прояви хвороби зазвичай спостерігаються в осіб віком до 20 років. Середній вік початку — 9,2 року (діапазон — 4–20), але більшість з'являється до 11 років незалежно від статі [27,62]. Також повідомляється про пізніший дебют NBIA [9]. Симптоми хвороби різноманітні, але зазвичай починаються з проблеми ходьби (дизартрія) та мовлення. З прогресуванням хвороби виникають мимовільні рухи (екстрапірамідні розлади), у тому числі анормальне напруження м'язів (дистонія), що настає з часом і призводить до слабкості, спастики та скутості кінцівок, можливе мимовільне тремтіння (паркінсонізм). У пацієнтів виникають труднощі з ковтанням (дисфагія) [62]. Можливі когнітивні порушення або затримка розвитку [8]. Найпоширенішими симптомами є утруднення ходьби або мовлення, розвиток екстрапірамідних ознак, оромандибулярна і генералізована дистонія, паркінсонізм. Дистонія впливає на м'язи ротової порожнини та горла, що може спричинити погану артикуляцію та невиразне мовлення (дизартрія), а також утруднене ковтання (дисфагія). Прогресування дистонії в цих м'язах може призводити до втрати мовлення, а також до неконтрольованого прикушування язика. У більшості осіб можливе прогресуюче ураження кортикоспинального тракту зі спастичністю, гіперрефлексією та розгинально-підошовними реакціями. Більшість хворих зберігають здатність ходити, але частина не можуть самостійно пересуватися та потребують інвалідного візка. У 44% розвивається

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

моторна аксональна нейропатія [27]. Атрофія зорового/их нерва/вів діагностується в діапазоні 74–100% хворих [27,29,35]. У 25% пацієнтів спостерігаються психіатричні ознаки, такі як імпульсивна або компульсивна поведінка, депресія та емоційна лабільність [27,37]. M.B. Hartig та співавт. (2011) не зазначають про судоми в жодного пацієнта з NBIA [27]. У деяких осіб спостерігається нетримання сечі [35,47] і калу [47], гіпомімія, гіпофонія [24]. Можливий спастичний гіпертонус нижніх кінцівок, пов'язаний із дистонічними положеннями стоп, що посилюються під час руху, гіперрефлексія надколінка та двобічний симптом Бабінського [47]. Патогномонічними змінами на МРТ головного мозку є Т2-зважена гіпоінтенсивність у частині базальних гангліїв — у блідій кулі та чорній субстанції (*substantia nigra*) [34,39,65]. Розподіл надлишкового накопичення Fe при розладах NBIA фіксується (у порядку зменшення) бліда куля, червоне ядро, путамен, чорна субстанція та хвостате ядро [1].

У поодиноких хворих описується можливість виникнення атрофії мозочка [35]. Однак є повідомлення, що зміни на МРТ головного мозку можуть виникати не відразу або одночасно з появою неврологічного дефіциту, а навіть за декілька років [35].

У нашого хворого з NBIA проявлялася стопою Фрідрейха, еквінусом стоп, позитивним симптомом Бабінського (рис. 1а-г), вираженими сухожилковими рефлексами, атрофією зорових нервів; частковою дисплазією обох очей; міопією обох очей, порушенням акомодації, наростаючими прогресивно парестезіями в обох ногах, порушенням ходьби, атаксичною ходою, труднощами координації, атрофією м'язів обох ніг, погіршенням зору, швидкою втомлюваністю при збереженому інтелекті та нормальному психічному розвитку. На МРТ головного мозку — помірне білатеральне симетричне ураження блідих куль (рис. 2а, 2б, 3а, 3б).

В описаного пацієнта також ідентифікований патогенний варіант, c.845_846del (p.Ser282Cysfs*9) у гені SURF1. Ген SURF1 асоціюється з аутосомно-рецесивним синдромом Лея через дефіцит мітохондріального комплексу IV та хворобою Шарко—Марі—Тута, тип 4K (CMT4K) [55]. Дитина є носієм аутосомно-рецесивних захворювань, пов'язаних із SURF1. Однак статус носія впливає на репродуктивний ризик у подальших поколіннях. Синдром Лея є прогресуючим нейродегенеративним розладом, який зазвичай проявляється в дитинстві такими ознаками, як гіпотонія, затримка розвитку, гіперлактатемія, глобальна затримка розвитку, атаксія, тремор, косоокість, судоми та легка дисморфія рис обличчя [4,55]. Рентгенологічні знахідки зазвичай включають симетричні двобічні некротичні ураження в стовбурі мозку та базальних гангліях [38]. У більшості хворих виникають гострі ацидотичні кризи або інсультоподібні епізоди, які часто закінчуються летально [38]. CMT4K — це тяжка нейропатія, яка починається в дитинстві з такими ознаками, як ністагм, втрата слуху, кіфосколіоз і аномалії МРТ головного мозку, у тому числі путамінальні та періакведуктальні ураження [13]. Біологічні родичі мають шанс бути носіями аутосомно-рецесивних станів, пов'язаних із SURF1, або належати до групи ризику. Імовірність народження дитини з аутосомно-рецесивними захворюваннями, пов'язаними з SURF1, залежить від стану носійства партнера.

Прогресування хвороби може бути швидким або повільним із тривалими періодами стабільності. Симптоми можуть сильно відрізнятися в кожному конкретному випадку. Фактори, що впливають на тяжкість захворювання і швидкість прогресування, досі не відомі.

Лікування NBIA спрямоване на конкретні симптоми, які виникають у кожної людини. Дослідження зосереджені на кращому розумінні основних причин NBIA, що з часом може потребувати більш комплексного лікування. Для лікування може знадобитися скоординована робота групи спеціалістів. Команда лікарів, з якими може працювати родина, включає педіатра або терапевта, невролога, пульмонолога, офтальмолога, ортопеда, гастроентеролога та клінічного генетика. Мультидисциплінарний підхід до підтримуючої терапії може передбачати фізіотерапію, фізичні вправи, ерготерапію та логопедію.

З метою поліпшення клінічної допомоги, координації дослідницької діяльності та підвищення обізнаності щодо ультраорфанної нейродегенерації NBIA, група клініцистів і дослідників NBIA, галузевих партнерів і адвокатів пацієнтів із шести європейських країн, Канади та США об'єдналися у 2010 р. для створення спільної ініціативи TIRCON (Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration — лікування нейродегенерації, пов'язаної з Fe в дитячому віці) [33]. Такі медичні кооперативні групи з аналізом та підсумками діагностики, лікуван-

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

ня та прогнозу перебігу NBIA мають важливе значення для подальшого розвитку терапевтичного прогресування при цій нозології. Їхні члени підсумовують і надають такі рекомендації щодо терапії осіб із NBIA. Для полегшення дистонії рекомендується баклофен. Цей препарат спочатку приймається перорально. Для автоматичного введення регулярних доз у спинномозкову рідину використовується баклофеновий насос. Антихолінергічний засіб тригексифенідил є другим препаратом, який можна приймати окремо або в комбінації з баклофеном. Леводопа/карбідопа (Sinemet) була корисною для деяких пацієнтів з ідіопатичним NBIA, але неефективною для пацієнтів з PKAN. Для розслаблення м'язів у лікування включають бензодіазепіни, такі як діазепам і лоразепам. Особи із судомами застосовують із позитивним ефектом протисудомні препарати. Крім того, зазвичай рекомендуються стандартні підходи до лікування болю, якщо немає ідентифікованого лікування основної причини болю. Багато хворих із NBIA мають також закреп через зниження активності, дієти і/або побічні ефекти ліків. Безрецептурні добавки з клітковиною та засоби, що пом'якшують випорожнення, часто можуть полегшити дискомфорт. Ін'єкція ботулінічного токсину (ботоксу) у м'язи, уражені дистонією, також може забезпечити полегшення протягом кількох місяців. Тимчасова слабкість м'язів, які мають мимовільні скорочення, спричиняє біль, скручування, неправильну поставу або зміни голосу чи мовлення. Оскільки кожний уражений м'яз повинен бути ін'єкційним, це найбільш практично, якщо в людини дистонія значно впливає на певну ділянку тіла, наприклад руку чи щелепу. Одним із методів лікування дистонії є глибока стимуляція головного мозку. Процедура виконується шляхом імплантації в мозок електродів за допомогою програмованого пристрою (нейростимулятора) під шкіру грудей або живота. Нейростимулятор надсилає імпульси до цільових ділянок мозку, змінюючи патологічні патерни активності в базальних гангліях, які змушують м'язи рухатися болісними способами. Така стимуляція головного мозку випробувана на кількох особах з NBIA із хорошими результатами, хоча ще не зрозуміло, чи будуть вони довготривалими [33].

A. Drecourt та співавт. (2018) дійшли висновку, що NBIA виникає внаслідок дефектної ендосомальної рециркуляції та має розглядатися як порушення клітинного транспортування незалежно від вихідного генетичного дефекту [10]. Відомі дві форми NBIA — ацерулоплазмінемія та нейроферитинопатія — спричинені мутаціями в генах, які безпосередньо беруть участь у гомеостазі Fe. Підвищення клітинного Fe в головному мозку описане не лише при розладах NBIA, але також при звичайному старінні та при багатьох нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Паркінсона і деменція Альцгеймера [65,66]. Однак походження та роль відкладень Fe при NBIA та інших залишаються неповністю зрозумілими. Важливе питання залишається без відповіді: чи є Fe лише епіфеноменом патогенезу захворювання, чи воно також прискорює загибель нейронів [11]. Хоча не існує методів лікування для уповільнення прогресування будь-якого з розладів NBIA, є деякі препарати, що дають змогу лікувати симптоми, які можуть відрізнятися залежно від захворювання. У будь-якому разі відкладення Fe в головному мозку є важливою мішенню для потенційної терапії, що модифікує захворювання, із використанням хелаторів Fe. Хелатори Fe — це речовини з високою спорідненістю до Fe, спрямовані на зв'язування та видалення металу з різних тканин, щоб запобігти або протидіяти його накопиченню. Для успішного видалення Fe з головного мозку речовина повинна бути здатною долати гематоенцефалічний бар'єр і зв'язувати відкладення Fe з базальних гангліїв, не спричиняючи виснаження Fe в інших ділянках головного мозку або екстранейтральних тканинах. Саме такий терапевтичний підхід дуже важливий в описаному нами випадку, оскільки при обстеженні обміну Fe в сироватці крові виявлені ознаки латентного дефіциту Fe в організмі (знижене значення феритину, висока вільна Fe-зв'язуюча функція). Доступні декілька хелаторів Fe, три основні з яких — деферипрон, деферазирокс і десферіоксамін (також відомий як дефероксамін). Ці медикаменти відрізняються за своїми хімічними властивостями, фармакокінетикою та фармакодинамікою [7]. З них деферипрон і деферазирокс застосовуються внутрішньо. Деферазирокс не показав достатнього зниження відкладень Fe в головному мозку, можливо, через неефективне проходження гематоенцефалічного бар'єру [14], тоді як деферипрон, завдяки низькій молекулярній масі, сприятливому коефіцієнтові розподілу, може успішно долати гематоенцефалічний бар'єр і досягати відкладень Fe в головному мозку [16,25]. Третій хелатор, десферіоксамін, має неоптимальну фармакокінетику при пероральному застосуванні, тому його необхідно вводити підшкірно або внутрішньовенно [7,26]. Це

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

призводить до підвищення токсичності та зниження комплаєнсу пацієнтів. Отже, із трьох згаданих речовин деферипрон є найефективнішим у лікуванні синдромів NBIA. У багатьох випадках при застосуванні хелаторної терапії спостерігається розбіжність між радіологічним поліпшенням (тобто зменшенням відкладень Fe на МРТ) і відсутністю клінічної користі [31]. V. Iankova та співавт. (2021) вважають, що негативними прогностичними факторами для результатів хелатного лікування Fe можуть бути ранній вік і прогресуючі неврологічні аномалії на початок терапії. На думку вчених, пацієнти з пізнім початком хвороби зазвичай показують кращі відповіді. Незважаючи на часту відсутність клінічного поліпшення, у пацієнтів з NBIA, які отримують деферипрон, спостерігаються сповільнення прогресування та стабілізація клінічного стану. Однією з причин цієї невідповідності може бути те, що в більшості пацієнтів ураження нейронів надто розвинене і непоправне [31].

Оскільки діагностована NBIA/MPAN у нашого хворого є вкрай рідкісною, та й в Україні відсутня професійна організація з надання допомоги хворим на NBIA, враховуючи брак досвіду лікування такої нозології, ми звернулися по фахову допомогу до NBIA Disorders Association [34] щодо індивідуального підбору терапії для вказаного пацієнта.

Висновки

Поєднання NBIA та ГА середньої тяжкості, ускладненої інгібітором із високим титром АТ, описано вперше. NBIA є ультраорфанною нозологією, яка має певні молекулярно-генетичні особливості, клінічний неврологічний поліморфізм і патогномонічні зміни на МРТ головного мозку в блідій кулі та чорній субстанції. Унікальність і різноманітність клінічних та патологічних особливостей NBIA є проблемою для клініцистів. Якщо в дитини спонтанно або при незначній травмі утворюються синці, гематоми або виникає кровотеча, їй необхідно насамперед зробити основний тест на згортання крові та спрямувати на консультацію до гематолога, аби не пропустити коагулопатію. Якщо ж у пацієнта з гемофілією є прояви геморагічного синдрому, слід якнайшвидше ввести відповідний концентрат фактора згортання крові. У разі наявності безконтрольних кровотеч та за відсутності відповіді на введення звичайної дози концентратів факторів згортання крові слід запідозрити можливість ІФГ. Після підозри на розвиток інгібітора потрібно провести специфічний тест Бетезда. Наше повідомлення підтверджує, що застосування МГД відіграє вирішальну роль у верифікації захворювання, визначенні його виду та можливих ускладнень. Сподіваємося, що опис широкого спектра патологічних проявів, згаданих у нашому повідомленні, допоможе практикуючим клініцистам у діагностиці ГА та NBIA на ранніх стадіях захворювання і дасть змогу ефективно надавати фахову медичну допомогу пацієнтам.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bilgic B, Pfefferbaum A, Rohlfing T, Sullivan EV, Adalsteinsson E. (2012). MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping. Neuroimage. 59: 2625–2635. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.077.
2. Blair HA. (2019). Emicizumab: A Review in Haemophilia A. Drugs. 79 (15): 1697–1707. doi: 10.1007/s40265-019-01200-2.
3. Boekhorst J, Lari GR, D'Oiron R, Costa JM, Nováková IRO, Ala FA, Lavergne JM, VAN Heerde WL. (2008). Factor VIII genotype and inhibitor development in patients with haemophilia A: highest risk in patients with splice site mutations. Haemophilia. 14 (4): 729–735. doi: 10.1111/j.1365–2516.2008.01694.x.
4. Böhm M, Pronicka E, Karczmarewicz E, Pronicki M, Piekutowska–Abramczuk D, Sykut–Cegielska J et al. (2006). Retrospective, multicentric study of 180 children with cytochrome C oxidase deficiency. Pediatr Res. 59 (1): 21–26. doi: 10.1203/01.pdr.0000190572.68191.13.
5. Carcao M, Escuriola–Ettingshausen C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner Ri, Nolan B, Bátorová A, Haya S, Young G; Future of Immunotolerance Treatment Group. (2019). The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. Haemophilia. 25 (4): 676–684. doi: 10.1111/hae.13762.
6. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D et al; Paediatric Working Party of UKHCDO. (2007). Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. Haemophilia. 13 (2): 149–155. doi: 10.1111/j.1365–2516.2006.01418.x.
7. Cohen AR. (2006). New advances in iron chelation therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 42–47. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.42.
8. Deschauer M, Gaul C, Behrmann C, Prokisch H, Zierz S, Haack TB. (2012). C19orf12 mutations in neurodegeneration with brain iron accumulation mimicking juvenile amyotrophic lateral sclerosis. J. Neurol. 259: 2434–2439. doi: 10.1007/s00415-012-6521-7.
9. Dogu O, Krebs CE, Kaleagasi H, Demirtas Z, Oksuz N, Walker RH, Paisan–Ruiz C. (2013). Rapid disease progression in adult-onset mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. Clin Genet. 84: 350–355. doi: 10.1111/cge.12079.
10. Drecourt A, Babdor J, Dussiot M, Petit F, Goudin N, Garfa–Traore M, Habarou F et al. (2018). Impaired transferrin receptor palmitoylation and recycling in neurodegeneration with brain iron accumulation. Am. J. Hum. Genet. 102: 266–277. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.01.003.
11. Dusek P, Schneider SA, Aaseth J. (2016). Iron chelation in the treatment of neurodegenerative diseases. J Trace Elem Med Biol. 38: 81–92. 10.1016/j.jtemb.2016.03.010.
12. Ebbert PT, Xavier F, Seaman CD, Ragni MV. (2020). Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. Haemophilia. 26 (1): 41–46. doi: 10.1111/hae.13877.

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

13. Echaniz–Laguna A, Ghezzi D, Chassagne M, Mayençon M, Padet S, Melchionda L, Rouvet I et al. (2013). SURF1 deficiency causes demyelinating Charcot–Marie–Tooth disease. Neurology. 81 (17): 1523–1530. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a518.
14. Finkenstedt A, Wolf E, Höfner E, Gasser BI, Bosch S, Bakry R et al. (2010). Hepatic but not brain iron is rapidly chelated by deferasirox in aceruloplasminemia due to a novel gene mutation. J Hepatol. 53: 1101–1107. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.039.
15. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F et al; EUHASS participants. (2015). Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Fouryear results from the European Hàemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. Thromb Haemost. 113 (5): 968–975. doi: 10.1160/TH14-10-0826.
16. Fredenburg AM, Sethi RK, Allen DD, Yokel RA. (1996). The pharmacokinetics and blood-brain barrier permeation of the chelators 1,2 dimethly-, 1,2 diethyl-, and 1-[ethan-1'ol]-2-methyl-3-hydroxypyridin-4-one in the rat. Toxicology. 108: 191–199. doi: 10.1016/0300-483x(95)03301-u.
17. Giannoccaro MP, Matteo E, Bartiromo F, Tonon C, Santorelli FM, Liguori R, Rizzo G. (2022). Multiple sclerosis in patients with hereditary spastic paraplegia: a case report and systematic review. Neurol Sci. 43 (9): 5501–5511. doi: 10.1007/s10072-022-06145-1.
18. Goodeve AC, Williams I, Bray GL, Peake IR. (2000). Relationship between factor VIII mutation type and inhibitor development in a cohort of previously untreated patients treated with recombinant factor VIII (Recombinate). Recombinate PUP Study Group. Thromb Haemost. 83 (6): 844–848. PMID: 10896236.
19. Goudemand J, Laurian Y, Calvez T. (2006). Risk of inhibitors in haemophilia and the type of factor replacement. Curr Opin Hematol. 13 (5): 316–322. doi: 10.1097/01.moh.0000239702.40297.ec.
20. Goudemand J, Peyvandi F, Lacroix–Desmazes S. (2016). Key insights to understand the immunogenicity of FVIII products. Thromb Haemost. 116 (1): S2–S9. doi: 10.1160/TH16-01-0048.
21. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgård U, van den Berg HM. (2007). Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood. 109 (11): 4693–4697. doi: 10.1182/blood-2006-11-056317.
22. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al; PedNet and RODIN Study Group. (2013). Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med. 368 (3): 231–239. doi: 10.1056/NEJMoa1208024.
23. Gouw SC, Van Der Bom JG, Van Den Berg HM, Zewald RA, Ploos Van Amstel JK, Mauser–Bunschoten EP. (2011). Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients. Haemophilia. 17 (2): 275–281. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02420.x.
24. Gregory A, Lotia M, Jeong SY, Fox R, Zhen D, Sanford L, Hamada J, Jahic A, Beetz C, Freed A, Kurian MA, Cullup T et al. (2019). Autosomal dominant mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN). Molec Genet Genomic Med. 7: e00736. Note: Electronic Article. doi: 10.1002/mgg3.736.
25. Habgood MD, Liu ZD, Dehkordi LS, Khodr HH, Abbott J, Hider RC. (1999). Investigation into the correlation between the structure of hydroxypyridinones and blood-brain barrier permeability. Biochem Pharmacol. 57: 1305–1310. 10.1016/s0006-2952(99)00031-3/.
26. Hamilton KO, Stallibrass L, Hassan I, Jin Y, Halleux C, Mackay M. (1994). The transport of two iron chelators, desferrioxamine B and L1, across Caco-2 monolayers. Br J Haematol. 86: 851–857. 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04841.x.
27. Hartig MB, Iuso A, Haack T, Kmiec T, Jurkiewicz E, Heim K, Roeber S, Tarabin V, Dusi S, Krajewska–Walasek M, Jozwiak S, Hempel M et al. (2011). Absence of an orphan mitochondrial protein, C19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. Am. J. Hum. Genet. 89: 543–550. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.09.007.
28. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. (2018). Neurodegeneration with brain iron accumulation. Handb Clin Neurol. 147: 293–305. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1.
29. Hogarth P, Gregory A, Kruer MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, Egel RT, Subramony SH, Goldman JG, Berry–Kravis E, Foulds NC, Hammans SR et al. (2013). New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. Neurology. 80: 268–2753. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827e07be.
30. Horvath R, Holinski–Feder E, Neeve VCM, Pyle A, Griffin H, Ashok D, Foley C, Hudson G, Rautensstrauss B, Nurnberg G, Nurnberg P, Kortler J, et al. (2012). A new phenotype of brain iron accumulation with dystonia, optic atrophy, and peripheral neuropathy. Mov. Disord. 27: 789–793. doi: 10.1002/mds.24980.
31. Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. (2021). Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With B rain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. Front Neurol. 12: 629414. doi: 10.3389/fneur.2021.629414. ECollection 2021.
32. Jayandharan G, Shaji RV, Baidya S, Nair SC, Chandy M, Srivastava A. (2005). Identification of factor VIII gene mutations in 101 patients with haemophilia A: mutation analysis by inversion screening and multiplex PCR and CSGE and molecular modelling of 10 novel missense substitutions. Haemophilia. 11 (5): 481–491. doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01121.x.PMID: 16128892.
33. Karin I, Büchner B, Gauzy F, Klucken A, Klopstock T. (2021). Treat Iron–Related Childhood–Onset Neurodegeneration (TIRCON)-An International Network on Care and Research for Patients With Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA). Front Neurol. 12: 642228. doi: 10.3389/fneur.2021.642228. ECollection 2021.
34. Kasapkara CS, Tumer L, Gregory A, Ezgu F, Inci A, Derinkuyu BE, Fox R, Rogers C, Hayflick S. (2019). A new NBIA patient from Turkey with homozygous C19ORF12 mutation. Acta Neurol. Belg. 119: 623–625. doi: 10.1007/s13760-018-1026-5.
35. Kleffner I, Wessling C, Gess B, Korsukewitz C, Allkemper T, Schirmacher A, Young P, Senderek J, Husstedt IW. (2015). Behr syndrome with homozygous C19ORF12 mutation. J. Neurol. Sci. 357: 115–118. doi: 10.1016/j.jns.2015.07.009.
36. Konkle BA, Huston H, Fletcher SN. (2017). Hemophilia A. In: Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
37. Landoure G, Zhu P–P, Lourenco CM, Johnson JO, Toro C, Bricceno KV, Rinaldi C, Melleur KG, Sangare M, Diallo O, Pierson TM, Ishiura H et al. (2013). Hereditary spastic paraplegia type 43 (SPG43) is caused by mutation in C19orf12. Hum. Mutat. 34: 1357–1360. doi: 10.1002/humu. 22378.
38. Lee I-C, El-Hattab AW, Wang J, Li F-Y, Weng S-W, Craigen WJ, Wong L-JC. (2012). SURF1-associated Leigh syndrome: a case series and novel mutations. Hum Mutat. 33 (8): 1192–1200. doi: 10.1002/humu.22095.
39. Lefter A, Mitrea I, Mitrea D, Plaiasu V, Bertoli-Avella A, Beetz C, Cozma L, Tulbă D, Mitu CE, Popescu BO. (2021). Novel C19orf12 loss-of-function variant leading to neurodegeneration with brain iron accumulation. Neurocase. 27 (6): 481–483. doi: 10.1080/13554794.2021.2022703.
40. Lei P, Ayton S, Appukuttan AT, Moon S, Duce JA, Volitakis I, Cherny R, Wood SJ, Greenough M, Berger G, Pantelis C, McGorry P, Yung A, Finkelstein DI, Bush AI. (2017). Lithium suppression of tau induces brain iron accumulation and neuro degeneration. Mol Psychiatry. 22 (3): 396–406. doi: 10.1038/mp.2016.96.
41. Liesner RJ, Abraham A, Altisent C, Belletrutti MJ, Carcao M et al. (2021). Simoctocog Alfa (Nuwiq) in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: Final Results of the NuProtect Study. Thromb Haemost. 121 (11): 1400–1408. doi: 10.1055/s-0040-1722623.
42. Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan MU. (2019). Health-related quality of life and health status in persons with haemophilia A with inhibitors: a prospective, multicentre, non-interventional study (NIS) Haemophilia. 25 (3): 382–391. doi: 10.1111/hae.13731.
43. Mahlangu JN. (2018). Bispecific Antibody Emicizumab for Haemophilia A: A Breakthrough for Patients with Inhibitors. BioDrugs. 32 (6): 561–570. doi: 10.1007/s40259-018-0315-0. PMID: 30430367 Review.
44. Makris M. (2012). Prophylaxis in haemophilia should be life-long. Blood Transfus. 10 (2): 165–168. doi: 10.2450/2012.0147-11.
45. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, Garagiola I, Tagliaferri A, Santagostino E. (2012). Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost. 10 (5): 781–790. doi: 10.1111/j.1538–7836.2012.04691.x.

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

46. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrera MF, Ballester L, Raffini L. (2020). Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. Haemophilia. 26 (4): 631–636. doi: 10.1111/hae.14005.
47. Monfrini E, Melzi V, Buongarzone G, Franco G, Ronchi D, Dilena R, Scola E, Vizziello P, Bordoni A, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Di Fonzo A. (2017). A de novo C19orf12 heterozygous mutation in a patient with MPAN. Parkinsonism Relat. Disord. 48: 109–111. doi: 10.1016/j.parkreldis. 2017.12.025.
48. Morphy MA, Feldman JA, Kilburn G. (1989). Hallervorden-Spatz disease in a psychiatric setting. J. Clin. Psychiat. 50: 66–68.
49. Okaygoun D, Oliveira DD, Soman S, Williams R. (2021). Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. J Biomed Sci. 28 (1): 64. doi: 10.1186/s12929-021-00760-4.
50. Oldenburg J, Lacroix–Desmazes S, Lillicrap D. (2015). Alloantibodies to therapeutic factor VIII in hemophilia A: the role of von Willebrand factor in regulating factor VIII immunogenicity. Haematologica. 100 (2): 149–156. doi: 10.3324/haematol.2014.112821
51. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse–Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. (2017). Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 377 (9): 809–818. doi: 10.1056/NEJMoa1703068. PMID: 28691557 Clinical Trial.
52. Oldenburg J, Pavlova A. (2006). Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. Haemophilia. 12 (6): 15–22. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01361.x.PMID: 17123389 Review.
53. Orphanet. (2010). Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=385.
54. Peyvandi F, Garagiola I. (2018). Product type and other environmental risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. Res Pract Thromb Haemost. 2 (2): 220–227. doi: 10.1002/rth2.12094.
55. Piekutowska–Abramczuk D, Popowska E, Pronicki M, Karczmarewicz E, Tylek–Lemanska D, Sykut–Cegielska J, Szymanska–Dembinska T, Bielecka L, Krajewska–Walasek M, Pronicka E. (2009). High prevalence of SURF1 c.845_846delCT mutation in Polish Leigh patients. Eur J Paediatr Neurol. 13 (2): 146–53. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.03.009.
56. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, Key NS, Portron A, Schmitt C, Podolak–Dawidziak M, Selak Bienz N, Hermans C, Campinha–Bacote A, Kiialainen A, Peerlinck K, Levy GG, Jiménez–Yuste V. (2019). Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol. 6 (6): e295–e305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7. PMID: 31003963 Clinical Trial.
57. Roberts BR, Ryan TM, Bush AI, Masters CL, Duce JA. (2012). The role of metallobiology and amyloid-β peptides in Alzheimer's disease. J Neurochem. 120 (1): 149–166. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07500.x.
58. Santagostino E, Young G, Escuriola Ettingshausen C, JimenezYuste V, Carcao M. (2019). Inhibitors: a need for eradication? Acta Haematol. 141 (3): 151–155. doi: 10.1159/000495454.
59. Spaull RVV, Soo AKS, Hogarth P, Hayflick SJ, Kurian MA. (2021). Towards Precision Therapies for Inherited Disorders of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 11: 51. doi: 10.5334/tohm.661. PMID: 34909266.
60. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 26 (6): 1–158. https://doi.org/10.1111/hae.14046.
61. Tello C, Darling A, Lupo V, Pérez–Dueñas B, Espinós C. (2018). On the complexity of clinical and molecular bases of neurodegeneration with brain iron accumulation. Clin Genet. 93 (4): 731–740. doi: 10.1111/cge.13057. PMID: 28542792.
62. Tranchant C, Koob M, Anheim M. (2017). Parkinsonian–Pyramidal syndromes: A systematic review. Parkinsonism Relat Disord. 39: 4–16. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.025. PMID: 28256436.
63. Villarreal–Martínez L, Sepúlveda–Orozco MDC, García–Viera DA, Robles–Sáenz DA, Bautista–Gómez AJ, Ortiz–Castillo M, González–Martínez G, Mares–Gil JE. (2021). Spinal epidural hematoma in a child with haemophilia A with high titer inhibitors and follow-up with prophylactic emicizumab: case report and literature review. Blood Coagul Fibrinolysis. 32(6): 418–422. doi: 10.1097/MBC.0000000000001038.
64. Walsh CE, Jiménez–Yuste V, Auerswald G, Grancha S. (2016). The burden of inhibitors in haemophilia patients. Thromb Haemost. 116 (1): S10–S17. doi: 10.1160/TH16-01-0049.
65. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. (2014). The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. Lancet Neurol. 13: 1045–1060. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70117-6
66. Xu J, Jia Z, Knutson MD, Leeuwenburgh C. (2012). Impaired iron status in aging research. Int J Mol Sci. 13: 2368–2386. doi: 10.3390/ijms13022368.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27; асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького.
Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900. Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020. https://orcid.org/0000-0002-5919-9371.

Бодак Христина Ігорівна — лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. https://orcid.org/0000-0003-3525-5188.

Козак Ярина Романівна — лікар-радіолог відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».
Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. https://orcid.org/0000-0001-7505-7093.

Дубей Леонід Ярославович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького.
Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID:56490573100. https://orcid.org/0000-0003-1094-6708.

Дворняк Олександра Володимирівна — лікар-невролог, лікар-психіатр дитячий відділення лікування та реабілітації дітей з ураженнями нервової системи та психіки КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. https://orcid.org/0000-0002-3389-9855.

Цимбалюк-Волошин Ірина Петрівна — к.мед.н., зав. відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. https://orcid.org/0000-0003-3752-2630.

Душар Марія Іванівна — лікар генетик, мол.н.с. відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка 31а; асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. https://orcid.org/0000-0001-5454-8184.

Стаття надійшла до редакції 28.09.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.

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

УДК 616.155.394.5-053

О.Р. Боярчук, О.М. Шульгай, Л.І. Добровольська

Вроджені нейтропенії в дітей: короткий і довгий шлях до діагнозу

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 80-84. doi 10.15574/SP.2022.128.80

For citation: Boyarchuk OR, Shulhai OM, Dobrovolska LI. (2022). Congenital neutropenia in children: short and long way to diagnosis. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 80-84. doi 10.15574/SP.2022.128.80.

Діагностика нейтропеній ґрунтується насамперед на результатах оцінки абсолютної кількості нейтрофілів у загальному аналізі крові та клінічній картині. Генетичне підтвердження діагнозу вродженої нейтропенії може бути тривалим і не завжди успішним.

Мета — провести аналіз клінічного перебігу та лабораторних проявів вроджених нейтропеній у дітей на прикладі двох клінічних випадків, щоб привернути увагу лікарів до можливостей діагностики даних захворювань.

Наведено **клінічні випадки**, які підтверджують варіабельність клінічних, лабораторних проявів і тяжкості перебігу нейтропеній. В першому випадку вроджена нейтропенія проявлялась яскравими клінічними ознаками, які мали циклічний характер, супроводжувалась гарячкою, афтозним стоматитом, гінгівітом. Абсолютна кількість нейтрофілів у загальному аналізі крові відповідала тяжкій нейтропенії, проте потрібно було кілька років для генетичного підтвердження дефекту. Другий випадок цитопенії, у тому числі нейтропенії в хлопчика, виявлений у двійнят випадково, оскільки в дітей не було жодних клінічних проявів, пов'язаних із цитопенією. Незважаючи на очевидність нейтропенії в загальному аналізі крові з або без клінічних проявів, шлях до повного діагнозу не завжди є простим. Цитопенія в дітей, у тому числі нейтропенія, потребує мультидисциплінарного підходу до діагнозу з виключенням як причин вторинних нейтропеній, гематологічної патології, так і порушень імунітету, передусім фагоцитарної ланки. Генетичне дослідження може допомогти верифікувати точний діагноз у пацієнтів із вродженими помилками імунітету, проте генетичні варіанти значної частки вроджених нейтропеній і до сьогодні залишаються невідомими. Ізольовані нейтропенії в дітей, а також у поєднанні з іншими цитопеніями потребують ретельного спостереження та вибору оптимальної тактики ведення, оскільки можуть мати серйозні ускладнення. Подальше спостереження за пацієнтами дасть змогу розширити знання щодо розвитку захворювання, динаміки симптомів, виникнення ускладнень та попередити їх розвиток.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, вроджена нейтропенія, SRP54 дефіцит, ERCC6L2 варіант.

Congenital neutropenia in children: short and long way to diagnosis

O.R. Boyarchuk, O.M. Shulhai, L.I. Dobrovolska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

The diagnosis of neutropenia is based, first of all, on the results of the assessment of the absolute number of neutrophils in the complete blood count and the clinical picture. Genetic confirmation of the diagnosis of congenital neutropenia can be long and not always successful.

Purpose — to analyze the clinical course and laboratory features of congenital neutropenia in children on bases of two clinical cases in order to pay the doctors' attention to the diagnosis of these diseases.

We present **clinical cases** that confirm the variability of clinical and laboratory manifestations and the severity of the course of neutropenia. In the first case, congenital neutropenia was manifested by profound clinical signs with cyclicity, was accompanied by fever, aphthous stomatitis, and gingivitis. The absolute neutrophil count was consistent with severe neutropenia, but it took several years for genetic confirmation of the diagnosis. The second case of cytopenia, including neutropenia in a boy, was found in twins by chance, as the children had no clinical manifestations associated with neutropenia. Despite the obviousness of neutropenia in the general blood test with or without clinical manifestations, the path to a complete diagnosis is not always simple. Cytopenia in children, including neutropenia, requires a multidisciplinary approach to diagnosis, excluding both the causes of secondary neutropenia, hematological pathology, and immune disorders, primarily the phagocytic defects. Genetic testing can help verify an accurate diagnosis in patients with inborn errors of immunity, however, the genetic variants of a large number of congenital neutropenias remain unknown. Isolated neutropenia in children, as well as in combination with other cytopenias, require careful monitoring and the selection of optimal management tactics, as they can have serious complications. Following of patients will make it possible to expand knowledge about the disease course, the dynamics of symptoms, the occurrence of complications in order to prevent them.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, congenital neutropenia, SRP54 deficiency, ERCC6L2 variant.

Вступ

Вроджені (первинні) нейтропенії належать до первинних імунодефіцитів (вроджених помилок імунітету (ВПІ) відповідно до сучасної термінології), при яких порушується дозрівання стовбурових або мієлоїдних клітин [1,8,17]. Клінічний перебіг залежить від генетичного дефекту та від тяжкості нейтропенії і може коливатися від субклінічного до тяжкого, життєво небезпечного, із вираженими проявами інфекційних або інших ускладнень [4,6,10].

Загалом нейтропенію можна діагностувати за загальним аналізом крові. Важливим є визначення абсолютної кількості нейтрофілів (АКН). Показник АКН <1500 клітин у мкл у дітей після першого року життя дає змогу діагностува-

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

Таблиця

Вроджені дефекти кількості на функції фагоцитів, які супроводжуються нейтропенією

Захворювання	Генетичний дефект	Тип успадкування
1. Вроджені нейтропенії		
Дефіцит еластази (тяжка вроджена нейтропенія 1)	ELANE	АД
CFI1-дефіцит	CFI 1	АД
HAX1-дефіцит (хвороба Костмана)	HAX 1	АР
G6PC3-дефіцит	G6PC3	АР
VPS45-дефіцит	VPS45	АР
Хвороба накопичення глікогену 1b типу	G5PT1	АР
Х-зчеплена нейтропенія/мієлодисплазія	WAS	Х3 GOF
P14/LAMTPR2-дефіцит	LAMTOR 2	АР
Синдром Barth (3-метилглютаконікацидурія тип II)	TAZ	Х3
Синдром Кохена	VPS13B	АР
Пойкілодермія з нейтропенією (синдром Clericuzio)	USB1	АР
JAGN-1-дефіцит	JAGN 1	АР
3-метилглютаконік ацидурія	CLPB	АР
Дефіцит рецептора Г-КСФ	CSF3R	АР
SMARCD2-дефіцит	SMARCD2	АР
Дефіцит специфічних гранул	CEBPE	АР
Синдром Швахмана-Даймонда	CBDS, DNAJC21, EFL1	АР
HYOU1дефіцит	HYOU1	АР
SRP54-дефіцит	SRP54	АД
CXCR2-дефіцит	CXCR2	АР
2. Дефекти рухливості		
WDR1-дефіцит	WDR1	АР
Нейтропенія з комбінованим імунодефіцитом через дефіцит MKL1	MKL1	АР
3. Інші нелімфоїдні дефекти		
GATA2-дефіцит	GATA2	АД

ти нейтропенію [12,14]. Виділяють також ступені тяжкості нейтропенії: 1500–1000 клітин у мкл — легкий; 1000–500 клітин у мкл — середній; < 500 клітин у мкл — тяжкий ступінь тяжкості нейтропенії.

Основна функція нейтрофілів — фагоцитоз, тому нейтропенії належать до групи ВПІ з порушенням фагоцитозу [17,19]. На сьогодні відомо понад 20 генетичних дефектів кількості фагоцитів, які супроводжуються нейтропенією (табл.) [17]. Проте зниження кількості нейтрофілів може спостерігатися й серед інших груп ВПІ: дефектах імунної регуляції, зокрема, при низці синдромів сімейного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу, у тому числі тих, що перебігають із гіпопігментацією (синдром Чедіака—Хігаші, синдром Грісчеллі 2-го типу, синдром Германського—Пудлака); дефектах вродженого імунітету (WHIM-синдром); комбінованих імунодефіцитах (ERCC6L2-дефіцит, GINS1-дефіцит, гіпоплазія хрящів і волосся та інші) [13,15,16,19]. ВПІ можуть супроводжуватися автоімунними цитопеніями, у тому числі характерними для низки ВПІ [15].

Слід пам'ятати про важливість виключення вторинних нейтропеній, причинами яких є низка вірусів, бактерій, певні медикаменти, дефіцит нутрієнтів, захворювання крові і сполучної тканини [3].

Метою роботи було провести аналіз клінічного перебігу та лабораторних проявів вроджених нейтропеній у дітей на прикладі двох клінічних випадків, щоб привернути увагу лікарів до можливостей діагностики даних захворювань

Наведено два клінічні випадки нейтропеній, що зумовлені ВПІ та мали різний перебіг у дітей. Незважаючи на очевидність нейтропенії в загальному аналізі крові з або без клінічних проявів, шлях до повного діагнозу не завжди є простим. Генетичні варіанти значної частки вроджених нейтропеній і до сьогодні залишаються невідомими.

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

Клінічний випадок 1

Дівчинка віком 8 років направлена на консультацію до дитячого гастроентеролога з приводу хронічних закрепів, рецидивного стоматиту. Під час розпитування встановлено, що в дівчинки кожні 2–4 тижні виникають епізо-

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

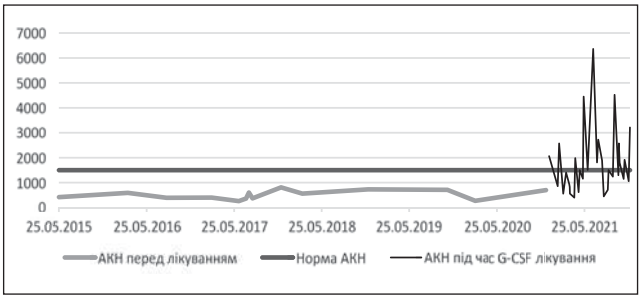

Рис. Динаміка АКН до та після лікування гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (G-CSF)

ди афтозного стоматиту, які супроводжуються лихоманкою, збільшенням і болючістю шийних лімфатичних вузлів, посиленням симптомів гінгівіту, іноді з проявами ангулярного хейліту. Тривалість кожного епізоду — 4–6 діб. З трирічного віку дівчинка періодично проходить обстеження і лікування в хірургічному відділенні з приводу доліхоколону.

З анамнезу життя відомо, що дівчинка народилася від першої доношеної вагітності, ускладненої дисфункцією плаценти, багатоводдям легкого ступеня, пієлонефритом вагітної. Маса тіла при народженні — 3600 г, довжина тіла — 55 см. Після народження спостерігався гнійний кон'юнктивіт. У батька — герпетичний кератит.

Перші симптоми (лихоманка, стоматит, гінгівіт) у дівчинки з'явилися у віці 10 місяців під час прорізування перших зубів. На другому році життя, крім рецидивних проявів ураження слизових оболонок, тричі спостерігалися ураження шкіри (імпетиго, множинні фурункули). У загальному аналізі крові спостерігалася анемія (гемоглобін — 103 г/л), тяжка нейтропенія (260 клітин у мкл), моноцитоз (20%). Дослідження кісткового мозку дало змогу виключити гематологічні захворювання.

З огляду на клінічну картину, циклічність клінічних проявів, виражену нейтропенію, анемію, компенсаторний моноцитоз запідозрено циклічну нейтропенію. Проте за результатами секвенування всіх екзонів гена ELANE не виявлено патогенних варіантів. Наступним етапом проведено секвенування екзому (WES), спочатку також не виявлено значущих варіантів. Лише при повторному перегляді через рік відмічено генетичний дефект у SRP54 гені. Детальний виклад клінічного перебігу та результати генетичного обстеження цього випадку описано в недавній публікації [9].

Отже, незважаючи на очевидний клінічний діагноз нейтропенії, визначення генетичного дефекту зайняло майже 3 роки. Призначення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF) мало позитивний ефект на клінічний перебіг хвороби та рівень нейтрофілів (рис.).

Клінічний випадок 2

Хлопчик віком 13 років проходив стаціонарне лікування в хірургічному відділенні з приводу гематоми нирки та переломів ребер після падіння з велосипеда.

З анамнезу встановлено, що хлопчик народився з двійні, від першої вагітності, яка перебігала на тлі маловоддя, передчасного дозрівання плаценти. Шлюб неспоріднений. Хлопчик народився недоношеним у терміні 34 тижні шляхом кесаревого розтину, маса тіла при народженні — 2100 г, довжина тіла — 44 см. На першому році життя спостерігався з приводу дисплазії кульшових суглобів, у дошкільному віці — з приводу рецидивного вірус-індукованого візингу. У 12-річному віці прооперований двічі — з приводу гострого апендициту та перекруту яєчка. Значущих змін у загальному аналізі крові до 12 років не було, крім легкої анемії (гемоглобін — 107 г/л).

Під час об'єктивного обстеження не виявлено порушень у соматичному стані дитини. Відмічено тільки позитивний симптом Пастернацького за рахунок травми нирки. Встановлено лейкопенію ($2{,}72\times10^9$/л), нейтропенію ($0{,}7\times10^9$/л) і тромбоцитопенію (74×10^9/л). Подальше обстеження спрямовано на визначення причини цитопенії.

За результатами дослідження кісткового мозку показано значне розширення еритрону без порушення визрівання, звуження мієлоїдного паростка за рахунок зниженого вмісту зрілих нейтрофілів на тлі нормальної клітинності мозку. Відмічено помірний дизмієлоз (збільшення розмірів, гіпогрануляція, асинхронія визрівання). Вміст плазматичних клітин і моноцитів підвищений.

За даними дослідження субпопуляції лімфоцитів та рівня імуноглобулінів виявлено зниження абсолютного значення CD3 ($0{,}809\times10^9$/л при нормі $1{,}4–2{,}0\times10^9$/л) та CD19 ($0{,}183\times10^9$/л при нормі $0{,}3–0{,}5\times10^9$/л) та підвищення рівня IgE до 798 МО/мл.

Беручи до уваги, що в хлопчика є сестра з двійні, а також підозрюючи вроджену патологію, обстежено і дівчинку. Маса дівчинки при народженні — 1400 г , зріст — 40 см, окружність голівки — 30 см. Відмічено затримку внутрішньоутробного розвитку. На першому році життя дівчинка спостерігалася з приводу дисплазії

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

кульшових суглобів та гідроцефального синдрому.

На момент огляду дівчинки виявлено помірні лицьові дизморфії: звужене донизу обличчя, виступаючий ніс, деформовані вушка. Також відмічено тромбоцитопенію, лейкопенію, лімфопенію та анемію; менше виражену лейкопенію, а кількість нейтрофілів — у нормі. В імунограмі встановлено помірне зниження абсолютних показників клітинного імунітету на тлі загальної лімфопенії. У кістковому мозку на тлі нормальної клітинності відмічено збереження гранулоцитарного паростка із затримкою дозрівання гранулоцитів, значно розширений еритроїдний паросток, мегакаріоцитарний паросток з ознаками дизпоезу та зниженою функцією тромбоцитоутворення. Дівчинка спостерігається в ендокринолога з приводу вузлуватого зобу.

За результатами секвенування екзому (WES) виявлено гомозиготні варіанти в гені ERCC6L2 (c.1963C>T (p.Arg655*) в обох дітей. У ході спостереження за дітьми протягом року відмічено періодичну появу петехій і синячків у місцях ударів м'яча після гри у футбол або волейбол на тлі тромбоцитопенії.

Обговорення

Наведено два випадки нейтропенії з нашої клінічної практики. У першому випадку нейтропенія мала виражені клінічні прояви з 10 місяців, АКН у загальному аналізі крові відповідала тяжкій нейтропенії, проте потрібно було кілька років для генетичного підтвердження дефекту. Виявлений дефект у SRP54 гені, уперше описаний у 2017 р., на сьогодні є однією з найчастіших причин вроджених нейтропеній, зокрема, це підтверджено у французькому реєстрі нейтропеній [2]. Проте 25% вроджених нейтропеній і на сьогодні не мають генетичного підтвердження [2]. Тому Європейським товариством з імунодефіцитів (ESID) розроблено клінічні критерії, які дають змогу діагностувати вроджену нейтропенію [14]. Клінічні критерії включають нейтропенію <0,5 г/л, яка визначається щонайменше при трьох обстеженнях, або нейтропенію <1 г/л, визначену щонайменше в трьох обстеженнях за наявності щонайменше однієї з цих ознак: глибока інфекція, спричинена бактеріями і/або грибками, рецидивна пневмонія, букальні і/або генітальні афти або виразки, омфаліт, побідні захворювання в членів родини. При цьому обов'язково слід виключити вторинні причини нейтропеній.

Другий випадок цитопенії, у тому числі нейтропенії в хлопчика, виявлений у двійнят випадково, оскільки в дітей не було жодних проявів, пов'язаних із цитопенією. Лейкопенія, анемія, нейтропенія та тромбоцитопенія виявлені випадково при обстеженні. ERCC6L2-варіант уперше описаний кілька років тому [18]. У класифікації ВПІ 2019 року він відносився до синдромів недостатності кісткового мозку, а вже в класифікації ВПІ 2022 року — до комбінованих імунодефіцитів із синдромальними рисами, які перебігають із порушенням репарації ДНК [12,17]. На сьогодні описані більше десятка випадків такого дефекту в науковій літературі [11,18,20]. Особливість наведеного нами випадку полягає в нормальній клітинності кісткового мозку у двійнят, тоді як в інших описаних випадках спостерігається гіпоцелюлярність [11,18].

У більшості описаних випадків діти народилися від близькоспоріднених шлюбів [11,18,20]. Вік початку симптомів становив від 7 до 19 років, що вказує на можливість пізньої маніфестації цитопеній і нейтропеній. У наведеному нами випадку діти не мали порушень розвитку, мікроцефалії, як зазначалося в перших виявлених пацієнтів із цією мутацією [18,20]. У дітей з нашого дослідження прослідковувалися певні дизморфічні риси обличчя: виступаюче підборіддя та аномалії вух, які були описані і раніше [18]. В обох двійнят підвищений рівень IgE визначався більше в хлопчика, проте в попередніх публікаціях не вказувалося на схильність дітей з таким варіантом до алергій або на наявність підвищеного рівня IgE. У хлопчика також спостерігався періодичний візинг у дошкільному віці. В обох дітей відмічалася дисплазія кульшових суглобів на першому році життя.

Отже, наведені клінічні випадки підтверджують варіабельність клінічних проявів і тяжкість перебігу нейтропенії. Цитопенія в дітей, у тому числі нейтропенія, потребує мультидисциплінарного підходу до діагнозу з виключенням як гематологічної патології, так і порушень імунітету, передусім фагоцитарної ланки. Аналіз мієлограми завжди необхідний для диференційної діагностики і виключення гематологічних захворювань, проте він не завжди дає змогу встановити точний діагноз. Саме генетичне дослідження після виключення набутих причин нейтропенії може допомогти верифікувати точний діагноз. Під спостереженням авторів перебуває кілька дітей з клінічним діагнозом

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

нейтропенії, проте навіть WES на цьому етапі не дало змоги визначити генетичний дефект.

Ізольовані нейтропенії в дітей, а також у поєднанні з іншими цитопеніями потребують підвищеної уваги, ретельного спостереження та вибору оптимальної тактики ведення, оскільки можуть трансформуватися в мієлодиспластичний синдром або гостру лейкемію і потребувати трансплантації кісткового мозку [5,8,10].

Висновки

Наведені випадки нейтропенії в дітей доповнюють відомі дані новими клінічними ознаками, а також вказують на широку варіабельність клінічних і лабораторних проявів. Спостереження за пацієнтами дасть змогу розширити знання щодо розвитку захворювання, динаміки симптомів, виникнення ускладнень для їх попередження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Подяки. Автори висловлюють вдячність проф. Лазло Мароді (Будапешт, Угорщина) та керівнику генетичної лабораторії Єльського університету (США) Керрі Лукас за допомогу у проведенні генетичних досліджень.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Badolato R, Fontana S, Notarangelo LD, Savoldi G. (2004). Congenital neutropenia: advances in diagnosis and treatment. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 4 (6): 513–521.
2. Bellanné–Chantelot C, Schmaltz–Panneau B, Marty C et al. (2018). Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome. Blood. 132 (12): 1318–1331.
3. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP. (2004). Congenital and acquired neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 63–79.
4. Boyarchuk O, Dmytrash L. (2019). Clinical Manifestations in the Patients with Primary Immunodeficiencies: Data from One Regional Center. Turkish Journal of Immunology. 7 (3): 113–119.
5. Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. (2019). Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. Archives of the Balkan Medical Union. 54 (1): 11–19.
6. Boyarchuk O. (2018). Allergic manifestations of primary immunodeficiency diseases and its treatment approaches. Asian J Pharma Clin Res. 11: 83–90.
7. Boyarchuk OR. (2022). Modern approaches to the treatment of congenital neutropenia. Modern Pediatrics. Ukraine. 3 (123): 80–84.
8. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné–Chantelot C. (2017). Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. Br J Haematol. 179 (4): 557–574.
9. Erdős M, Boyarchuk O, Maródi L. (2022). Case Report: Association between cyclic neutropenia and SRP54 deficiency. Front Immunol. 13: 975017.
10. Fadeel B, Garwicz D, Carlsson G, Sandstedt B, Nordenskjöld M. (2021). Kostmann disease and other forms of severe congenital neutropenia. Acta Paediatr. 110 (11): 2912–2920.
11. Järviaho T, Halt K, Hirvikoski P, Moilanen J, Möttönen M, Niinimäki R. (2018). Bone marrow failure syndrome caused by homozygous frameshift mutation in the ERCC6L2 gene. Clin Genet. 93 (2): 392–395.
12. Kinash MI, Boyarchuk OR, Shulhai OM, Boyko Y, Hariyan TV. (2020). Primary immunodeficiencies associated with DNA damage response: complexities of the diagnosis. Archives of the Balkan Medical Union. 55 (3): 11–18.
13. Lebel A, Yacobovich J, Krasnov T et al. (2015). Genetic analysis and clinical picture of severe congenital neutropenia in Israel. Pediatric Blood and Cancer. 62: 103–108.
14. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B et al. (2019). The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 7 (6): 1763–1770.
15. Seidel MG. (2014). Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. Blood. 124 (15): 2337–2344.
16. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. (2019). Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. Crit Rev Oncol Hematol. 133: 149–162.
17. Tangye SG, Al–Herz W, Bousfiha A et al. (2022). Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 24: 1–35.
18. Tummala H, Kirwan M, Walne AJ et al. (2014). ERCC6L2 mutations link a distinct bone-marrow failure-syndrome to DNA repair and mitochondrial function. American Journal of Human Genetics. 94 (2): 246–256.
19. Walkovich K, Connelly JA. (2019). Congenital Neutropenia and Rare Functional Phagocyte Disorders in Children. Hematol Oncol Clin North Am. 33 (3): 533–551.
20. Zhang S, Pondarre C, Pennarun G et al. (2016). A nonsense mutation in the DNA repair factor Hebo causes mild bone marrow failure and microcephaly. J Exp Med. 213 (6): 1011–1028.

Відомості про авторів:
Боярчук Оксана Романівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. https://orcid.org/0000-0002-1234-0040.
Шульгай Олександра Михайлівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. https://orcid.org/0000-0002-7052-8324.
Добровольська Леся Іванівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. https://orcid.org/0000-0002-4155-534X.
Стаття надійшла до редакції 21.09.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.

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

УДК 616.527-053.2:342.78

С.М. Недельська[1,3], Т.В. Святенко[2], О.Д. Кузнєцова[1], В.П. Пухир[1]

Лінійний IgA-бульозний дерматоз у дитини під час воєнного стану. Клінічний випадок

[1]Запорізький державний медичний університет, Україна
[2]Дніпровський державний медичний університет, Україна
[3]КНП «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 85-89. doi 10.15574/SP.2022.128.85

For citation: Nedelska SM, Svyatenko TV, Kuznetsova OD, Pukhyr VP. (2022). Linear IgA-bullous dermatosis in a child during martial law. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 85-89. doi 10.15574/SP.2022.128.85.

Лінійний IgA-бульозний дерматоз (хронічна хвороба дитинства) — рідкісне аутоімунне субепітеліальне везикулобульозне захворювання, обумовлене утворенням аутоантитіл IgA, спрямованих проти різних гемідесмосомних антигенів, яке зустрічається частіше в дітей раннього дошкільного віку.

Мета — описати власне клінічне спостереження випадку лінійного IgA-бульозного дерматозу в дівчинки віком 2 роки 9 місяців для підвищення рівня настороженості лікарів щодо цієї патології в дітей, особливо раннього віку.

Клінічний випадок. На момент надходження до лікарні стан дитини був середньої тяжкості за рахунок папульозно-везикулярного висипу зливного характеру на обличчі, шиї, кінцівках. Висип супроводжувався розвитком ерозій, оточених кільцем везикул та спричиняв відчуття дискомфорту, вираженого свербежу. На тлі проведеного місцевого лікування та протигрибкових системних препаратів стан дитини поліпшився, відмічалися регрес висипу та епітелізація ерозій. Однак на 7-й тиждень терапії повна ремісія не була досягнута. Додаткове обстеження дало змогу встановити діагноз лінійного IgA-бульозного дерматозу. Після коригування терапії (призначення пероральних стероїдів) стан дитини покращився, і через місяць пацієнтку виписали в задовільному стані.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: лінійний IgA-бульозний дерматоз, бульозні захворювання, IgA, аутоімунні захворювання, системні глюкокортикостероїди, діти.

Linear IgA-bullous dermatosis in a child during martial law. Clinical case

S.M. Nedelska[1,3], T.V. Svyatenko[2], O.D. Kuznetsova[1], V.P. Pukhyr[1]
[1]Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine
[2]Dnipro State Medical University, Ukraine
[3]MNPE «City Children's Hospital No. 5» of Zaporizhzhia City Council, Ukraine

Linear IgA-bullous dermatosis (chronic childhood disease) — a rare autoimmune subepithelial vesiculobulular disease caused by the formation of IgA autoantibodies, directed against various hemidesmosomal antigens, which is more common in children of early preschool age.

Purpose — is to describe our own clinical observation of a case of linear IgA-bullous dermatosis in a girl aged 2 years 9 months to increase the level of alertness of doctors regarding this pathology in children, especially at an early age.

Clinical case. At the time of admission her condition was of moderate severity due to the presence of a confluent papular-vesicular rash located on the face, neck, limbs. The rash was accompanied by the development of erosions surrounded by a ring of vesicles and caused a feeling of discomfort, severe itching. During local treatment and systemic antifungal tablets, the child's condition improved, however, complete remission was not achieved after 7 week of the therapy, new bullas appeared. Additional diagnostic investigation allowed to suppose the diagnosis linear IgA — bullous dermatosis. Adjustment of therapy was made (steroids per os administration) and the child's condition improved gradually in a month.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: linear IgA-bullous dermatosis; bullous diseases, IgA, autoimmune diseases, systemic glucocorticosteroids, children.

Вступ

Лінійний IgA-бульозний дерматоз (LABD) — рідкісне аутоімунне субепітеліальне везикулобульозне захворювання, обумовлене утворенням аутоантитіл IgA, спрямованих проти різних антигенів базальної мембрани шкіри та слизових оболонок [6]. LABD може зустрічатися як у дітей, так і в дорослих. У дітей його також називають хронічною хворобою дитинства, яка зустрічається частіше в дітей раннього дошкільного віку [6,7]. LABD характеризується наявністю множинних аутоантитіл IgA та меншою кількістю антитіл IgG, спрямованих проти різних гемідесмосомних антигенів. Основними аутоантигенами є LAD-1, LABD-97, BP180 і BP230, колаген VII типу і ламініну 332 [4].

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

Більшість випадків дитячого LABD є ідіопатичними, проте частина випадків спричинена лікарськими препаратами [3,9]. Серед лікарських препаратів групою ризику є антибіотики, нестероїдні протизапальні засоби, протисудомні й антигіпертензивні засоби [7]. У літературі є численні повідомлення про випадки застосування різних провокуючих препаратів, але деякі з них включають широко використовувані засоби, такі як алопуринол, аміодарон, фуросемід, ацетамінофен і вакцинація проти грипу [2,7]. Патофізіологія, що лежить в основі, може бути пов'язана з різними аутоімунними станами, злоякісними новоутвореннями, у тому числі із синдромом Шегрена, ревматоїдним артритом і запальними захворюваннями кишечника [8].

Дитяча форма LABD характеризується розвитком папульозно-везикулярного висипу, який переважно уражує обличчя, нижню частину живота, аногенітальну ділянку, груди, верхні та нижні кінцівки, без залучення долонь або підошов ніг [7,10]. Класична клінічна картина включає кільцеподібні еритематозні ураження з кільцем везикул, які зазвичай називають «короною коштовностей» або «ниткою перлів» [2]. У деяких випадках клінічна картина LABD може імітувати токсичний епідермальний некроліз [5], різні шкірні захворювання, що супроводжуються везикулобульозним ураженням [8]. Діагностика LABD потребує спеціалізованих діагностичних інструментів, у тому числі принаймні або пряму, або непряму імунофлуоресцентну мікроскопію на шкірі людини для виявлення лінійних відкладень IgA, але обидва методи можуть бути складними, оскільки аналізи для оцінювання вмісту анти-LAD-1 IgA та анти-COL7 IgA комерційно недоступні, що ускладнює їхнє виявлення [1].

Мета дослідження — навести власне клінічне спостереження LABD у дівчинки віком 2 роки 9 місяців для підвищення настороженості лікарів щодо цієї патології в дітей, особливо раннього віку.

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

Клінічний випадок

Мати дівчинки (вік 2 роки 9 місяців) звернулася 04.04.2022 до КНП «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради зі скаргами на висипання по тілу, яке викликало дискомфорт і свербіж.

Анамнез захворювання. З початку березня 2022 року з'явився папульозно-везикулярний висип на кінцівках, після чого мати звернулася до дерматолога за місцем проживання. На підставі клінічної картини встановлено діагноз герпетиформного дерматиту Дюрінга та призначено безглютенову дієту, антибактеріальну, протиалергійну і місцеву терапію у вигляді застосування розчину метиленового синього в місцях уражень. Після консультації дерматолога проведено додаткове лабораторне обстеження в амбулаторних умовах: загальний аналіз крові — у межах референтних значень; антитіла антигліадінові IgG — відсутні; мікроскопія вмісту пухирця — одиничні нейтрофіли, еозинофілів не виявлено, мікробіологічне дослідження випорожнень на дисбактеріоз — результати досліджень у межах референтних значень.

Враховуючи відсутність позитивної динаміки захворювання, дитину госпіталізовано з метою дообстеження до КНП «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради та призначення необхідної терапії.

За 3 місяці до госпіталізації в пацієнтки з'явився одиничний папульозний висип на обличчі, який повністю регресував після призначення місцевої терапії. Через місяць дитина перенесла гострий фаринготонзиліт на тлі лихоманки і нальоту на мигдаликах. Водночас у брата спостерігався наліт на мигдаликах без підвищення температури тіла. На тлі антибактеріальної і місцевої терапії загальний стан дитини мав позитивну динаміку за рахунок нормалізації температури тіла. У лютому 2022 року відмічався періодичний біль у животі, проведено ультразвукове дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи — амбулаторно-органічної патології не виявлено.

Анамнез життя. Дитина від другої вагітності, других пологів, доношена. Перебуває на диспансерному нагляді з приводу затримки психічного розвитку. Хворіла на гострі респіраторні вірусні інфекції, бронхіти 2–3 рази на рік. Спадковість не обтяжена. Родинний алергологічний анамнез не обтяжений. Протягом останніх 2 місяців до госпіталізації — надмірне вживання риб'ячого жиру, какао.

Огляд. Загальний стан середнього ступеня тяжкості за рахунок шкірних проявів захворювання. Частота дихання — 26 за 1 хвилину, частота серцебиття — 92 удари за хвилину.

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

Рис. 1. Папульозно-везикулярний висип зливного характеру на кінцівках

Рис. 2. Кільцеподібні еритематозні ураження, вкриті шаруватими кірками, «нитки перлів»

Дівчинка нормостенічної тілобудови. Свідомість ясна. На огляд реагує адекватно. Апетит не порушений, добре п'є. Шкірні покриви бліді, сухі, на обличчі — дрібний папульозний висип, на вухах — пухирці, висип на кінцівках представлений запальними плямами, везикулами та ерозіями, покритими шаруватими кірками (рис. 1, 2).

На шкірі великих статевих губ — гіперемія, набряк тканин, що супроводжувався свербежем, відчуттям печіння. Підшкірна жирова клітковина виражена помірно. Носове дихання вільне. Мигдалики та передні піднебінні дужки не гіперемійовані. Лімфовузли не збільшені. Тони серця звучні, ритмічні, вислуховується систолічний шум на верхівці серця. Грудна клітка симетрична. Аускультація і перкусія легень — у межах фізіологічної норми. Пальпація органів черевної порожнини безболісна, живіт м'який. Симптом постукування негативний. Випорожнення і сечовипускання не порушені.

Обстеження. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 109 г/л, інші показники — у межах вікової норми. Біохімічний аналіз крові (С-реактивний білок, сіалові кислоти, LE-клітини, рефматоїдний фактор, тканинна трансглутаміназа) — показники в межах референтних значень. Загальний аналіз сечі — показники в межах референтних значень. Креатинфосфокіназа, тропонін I — у межах норми. Посів виділень із рани на мікрофлору — не виявлено росту. Посів матеріалу на грибкову флору (рід *Candida*) зі слизової оболонки піхви — виявлено зростання. Електрокардіограма — вольтаж нормальний. Синусовий ритм до легкої тахікардії. Електрична вісь серця не відхилена. Функції міокарда збережені. УЗД гепатобіліарної системи і сечовивідних шляхів — невиражена гепатоспленомегалія. Пієлоектазія справа до 8,5 мм. Невиражені дифузні зміни тканини печінки. Рекомендовано консультацію уролога — скарги на нічне нетримання сечі. Зміни на УЗД сечовивідних шляхів. У загальному аналізі крові — без змін. Симптом постукування негативний. Рекомендовано УЗД через 6 місяців.

Встановлено діагноз — «Дитячий папульозний акродерматит. Кандидоз вульви». Призначено терапію: місцева терапія — пантенол, перекис водню, ксеродерм, флуконазол 100 мг — 2 рази на добу; ультрафіолетове опромінювання щодня. За результатами лікування стан дитини поліпшився за рахунок помірного регресу висипання на обличчі, кінцівках, животі, ущільнення ерозивних ділянок на плечах, гомілках, сідницях, у ділянці шиї справа.

Однак на 7-й тиждень терапії не досягнуто повної ремісії за рахунок появи нових висипань у вигляді везикулярного, місцями бульозного висипу на передпліччях, тулубі, стегні, на великій статевій губі, при цьому перші елементи висипу регресували, сухі, з ущільненням.

Виконано додаткове лабораторне обстеження для виключення вірусної патології:

Дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції на ДНК вірусу простого герпесу 1, 2, 6-го типів, ДНК вірусу Епштейна—Барр, ДНК цитомегаловірусу, кількісне виявлення — не виявлено ДНК вірусів.

IgM, IgG до вірусу простого герпесу 1, 2-го типів, IgG до герпесу — вірусу 6-го типу (HHV-6-IgG) — результати негативні.

На підставі клінічних проявів захворювання, характерного перебігу хвороби (везикулярний висип, булли), враховуючи лабораторні дані, що свідчать про відсутність вірусного ураження, встановлено діагноз — «Лінійний IgA-бульозний дерматит. Кандидоз вульви». Ре-

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

комендовано застосування глюкокортикостероїдів у дозі 1 мг на 1 кг маси тіла, протигрибкові засоби до 7 діб, ультрафіолетове опромінювання. На тлі проведеної терапії відмічено позитивну динаміку, епітелізацію ділянок ерозій, часткову регресію шкірних проявів і відсутність нових елементів висипу.

Додаткові лабораторні методи обстеження після проведеної терапії. Скринінг на патогенні гриби, зішкріб шкіри — не виявлено зростання патогенної флори. Аскариди антитіла IgG, лямблії антитіла сумарні, токсокари антитіла IgG — антитіла відсутні. IgE загальний — підвищення рівня до 183 МО/мл, еозинофільний катіонний білок — підвищення рівня до 31,8 нг/мл. Печінкові проби, білірубін загальний, серомукоїди, С-реактивний білок, ліпаза панкреатична, вітамін D загальний — у межах референтних значень.

Поступово стан дитини поліпшився, на 11-й тиждень лікування дитину в задовільному стані виписано на амбулаторне лікування із застосуванням метилпреду в дозі 5 мг тричі на добу з подальшим коригуванням і поступовим зниженням дози, флуконазолу 50 мг 1 раз на добу на весь період застосування глюкокортикостероїдів, пробіотиків, місцевої терапії до повного регресу висипання.

Обговорення

Цей клінічний випадок є прикладом діагностики та лікування лінійного IgA-бульозного дерматозу в дитини на тлі вторинного грибкового ураження.

Диференційний діагноз лінійного IgA-бульозного дерматозу в дитини включає бульозні захворювання шкіри, герпетиформний дерматит Дюрінга, пухирчатку. Пряма імунофлюоресценція є точним методом діагностики лінійного IgA-бульозного дерматозу. За такого обстеження звертає на себе увагу лінійне відкладення IgA вздовж базальної мембрани. Одночасно ефективним є використання непрямої реакції імунофлюоресценції для виявлення титру IgA. Імуноблотинг сироватки крові є найбільш чутливим і специфічним методом за рахунок виявлення клітин-мішеней при цьому ураженні шкіри. Гістологічний метод обстеження не є ефективним за відсутності специфічних змін в аналізі. Так, при гістології характерним є скупчення нейтрофілів уздовж базальної мембрани, однак така ознака зустрічається при дерматиті Дюрінга. При лінійному IgA-бульозному дерматозі гістологічно можна виділити нуклеарні клітини та еозинофіли, що також є ознакою бульозних захворювань шкіри (бульозного пемфігоїду).

У наведеному клінічному випадку використання специфічних реакцій імунофлюорисценції, імуноблотингу сироватки крові виявилося неможливим, враховуючи наявний воєнний стан на території України. Саме тому діагностика лінійного IgA-бульозного дерматозу базувалася виключно на можливих на цей час методах дослідження.

Висновки

Наведений клінічний випадок показує складності діагностики LABD, особливо в дітей, що зумовлено: 1) низькою настороженістю лікарів щодо цього захворювання; 2) складністю пошуку етіологічного фактора в дітей раннього дошкільного віку, тому більшість випадків LABD залишаються ідіопатичними; 3) тривалою відсутністю класичної клінічної картини захворювання, що ускладнює диференційну діагностику патології з іншими бульозними захворюваннями; 4) складністю застосування точніших діагностичних інструментів для виявлення лінійних відкладень IgA, комерційною недоступністю виявлення анти-LAD-1 IgA та анти-COL7 IgA. Усі ці фактори сприяли тривалості періоду перебігу захворювання з періодами ремісій і загострень шкірних проявів. Застосування системних глюкокортикостероїдів та місцевої терапії сприяло позитивній динаміці перебігу LABD у пацієнтки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Becker M, Schumacher N, Schmidt E, Zillikens D, Sadik CD. (2021). Evaluation and Comparison of Clinical and iLaboratory Characteristics of Patients With IgA Epidermolysis Bullosa Acquisita, Linear IgA Bullous Dermatosis, and IgG Epidermolysis Bullosa Acquisita. JAMA dermatology. 157 (8): 917–923. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.0762.
2. Bernett CN, Fong M, Yadlapati S, Rosario–Collazo JA. (2022). Linear IGA Dermatosis. In StatPearls. StatPearls Publishing.
3. Corrà A, Bonciolini V, Quintarelli L, Verdelli A, Caproni M. (2022). Linear IGA bullous dermatosis potentially triggered by vaccination. International journal of immunopathology

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

and pharmacology. 36: 20587384211021218. https://doi.org/10.1177/20587384211021218.
4. Cozzani E, Di Zenzo G, Gasparini G, Salemme A, Agnoletti AF, Vassallo C et al. (2020). Autoantibody Profile of a Cohort of 54 Italian Patients with Linear IgA Bullous Dermatosis: LAD-1 Denoted as a Major Auto-antigen of the Lamina Lucida Subtype. Acta dermato-venereologica. 100 (4): adv00070. https://doi.org/10.2340/00015555-3415.
5. Garel B, Ingen–Housz–Oro S, Afriat D, Prost–Squarcioni C, Tétart F, Bensaid B et al. (2019). Drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: A French retrospective pharmacovigilance study of 69 cases. British journal of clinical pharmacology. 85 (3): 570–579. https://doi.org/10.1111/bcp.13827.
6. Genovese G, Venegoni L, Fanoni D, Muratori S, Berti E, Marzano AV. (2019). Linear IgA bullous dermatosis in adults and children: a clinical and immunopathological study of 38 patients. Orphanet journal of rare diseases. 14 (1): 115. https://doi.org/10.1186/s13023-019-1089-2.
7. Lammer J, Hein R, Roenneberg S, Biedermann T, Volz T. (2019). Drug-induced Linear IgA Bullous Dermatosis: A Case Report and Review of the Literature. Acta dermato-venereologica. 99 (6): 508–515. https://doi.org/10.2340/00015555-3154.
8. Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparthi K. (2021). An Updated Review of Pemphigus Diseases. Medicina (Kaunas, Lithuania). 57 (10): 1080. https://doi.org/10.3390/medicina57101080.
9. Saleem M, Iftikhar H. (2019). Linear IgA Disease: A Rare Complication of Vancomycin. Cureus. 11 (6): e4848. https://doi.org/10.7759/cureus.4848.
10. Valle Del Barrio B, Luraschi D, Micheletti R, Hiffler L, Arias AP. (2019). Bullous dermatosis suspected in an 8-month-old child in Guinea–Bissau. Oxford medical case reports. 4: omz004. https://doi.org/10.1093/omcr/omz004.

Відомості про авторів:
Недельська Світлана Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. факультетської педіатрії Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. https://orcid.org/0000-0003-2277-3875
Святенко Тетяна Вікторівна — д.мед.н., проф., зав. каф. шкірних та венеричних хвороб Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9. https://orcid.org/0000-0003-4303-2937
Кузнєцова Олена Дмитрівна — к.мед.н., доц. каф. факультетської педіатрії Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
Пухир Валерія Павлівна — аспірант каф. факультетської педіатрії Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
Стаття надійшла до редакції 03.09.2022 р., прийнята до друку 19.12.2022 р.

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

УДК 616.428-006.441-06:616.995.1]-08-053.2

С.О. Никитюк[1], І.М. Цимбалюк[2], Х.І. Дорожовська[1], С.С. Левенець[1], Т.О. Воронцова[1], М.В. Долинна[2]

Лімфаденопатія та глистяна інвазія в дітей: алгоритм дії

[1]Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна
[2]КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 90-97. doi 10.15574/SP.2022.128.90

For citation: Nykytyuk SO, Tsymbalyuk IM, Dorozhovska KhI, Levenets SS, Voroncova TO, Dolynna MV. (2022). Lymphadenopathy and worm infestation in children: the action algorithm. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 90-97. doi 10.15574/SP.2022.128.90.

Лихоманка є поширеною скаргою в дітей з лімфаденопатією. Реактивна лімфаденопатія визначається як наявність одного або кількох лімфатичних вузлів діаметром понад 1,5–2,0 см. Необхідне проведення ретельної діагностики лімфаденітів, що супроводжуються гіпертермічним синдромом.

Мета — визначити діагностичний алгоритм дій на прикладі клінічного випадку лихоманки неясного генезу.

Клінічний випадок. Особливістю наведеного випадку є тривалий гіпертермічний синдром із лімфаденітом на тлі глистяної інвазії (токсокарозу). Під час перебування в лікарні стан дівчинки був тяжким за рахунок гіпертермічного синдрому, лімфаденопатії. Запропоновано діагностичний алгоритм цього стану в дітей.

При обстеженні встановлено діагноз «Реактивна шийна лімфаденопатія інфекційно-алергічного генезу»; супутній — «Паразитарна інвазія змішана (токсокароз, аскаридоз). Лихоманка». Стан дитини на момент госпіталізації був тяжким, що зумовлено інтоксикацією та гіпертермічним синдромом. Лікування було ефективним, за період госпіталізації стан хворої поліпшився. Але встановлення діагнозу потребувало співпраці лікарів багатьох спеціальностей і великої кількості додаткових обстежень.

Висновки. Отже, слід формувати настороженість у педіатрів до токсокарозу та підвищувати рівень знань про правильний діагностичний алгоритм у таких випадках. Інформування медичних працівників про таку лімфаденопатію та глистяну інвазію в дітей має допомогти практичним лікарям відрізнити їх від реакцій на лихоманку чи інших станів і поліпшити результати лікування.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дитина, лімфаденіт, токсокароз, діагностичний алгоритм, покази до лікування.

Lymphadenopathy and worm infestation in children: the action algorithm

S.O. Nykytyuk[1], I.M. Tsymbalyuk[2], Kh.I. Dorozhovska[1], S.S. Levenets[1], T.O. Voroncova[1], M.V. Dolynna[2]
[1]I.Ya. Gorbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine
[2]KNE «Ternopil Regional Children's Clinical Hospital», Ukraine

Fever is a common complaint in children with lymphadenopathy. Reactive lymphadenopathy is defined as the presence of one or more lymph nodes with a diameter of more than 1.5–2.0 cm. A thorough diagnosis of lymphadenitis accompanied by hyperthermic syndrome is necessary.

Purpose — is to determine the diagnostic algorithm of actions based on the example of a clinical case of fever of unclear origin.

Clinical case. The peculiarity of this case is a prolonged hyperthermic syndrome with lymphadenitis against the background of helminthic invasion (toxocarosis). During her stay in the hospital, the girl's condition was serious due to hyperthermic syndrome and lymphadenopathy. The diagnostic algorithm for this condition in children is proposed.

During the examination, a diagnosis of Reactive cervical lymphadenopathy of infectious-allergic genesis; concomitant — «Parasitic invasion is mixed (toxocariasis, ascariasis). Fever» was established. The child's condition upon admission was severe, due to intoxication and hyperthermic syndrome. The treatment was effective, the patient's condition improved during the hospitalization. But establishing a diagnosis required the cooperation of doctors of many specialties and a large number of additional examinations.

Conclusions. Therefore, it is necessary to form the alertness of pediatricians to toxocarosis and increase the level of knowledge about the correct diagnostic algorithm in such cases. Informing health care professionals about such lymphadenopathy and helminthic infestation in children should help practitioners distinguish them from febrile reactions or other conditions and improve treatment outcomes.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the child's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: child, lymphadenitis, toxocarosis, diagnostic algorithm, indications for treatment.

Вступ

Шийна реактивна лімфаденопатія в педіатрії є поширеною в загальній медичній практиці та проявляється або як первинна скарга на новоутворення на шиї, або як випадкова знахідка під час клінічного обстеження [4]. Токсокароз — паразитарне захворювання, яким часто нехтують. Останніми роками захворювання привернуло значну увагу через його напрочуд високий рівень поширеності серед дітей. Яйця паразитів зазвичай при-

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

сутні в ґрунті, забрудненому фекаліями тварин, і на їхній шерсті. Ігри на вулиці та пісочниці з недотриманням гігієни рук і є основними факторами ризику зараження дітей токсокарозом [20].

На момент огляду дитини з шийною лімфаденопатією лікар первинної ланки стикається із запитанням — лікувати на первинній ланці або відправити на огляд до спеціаліста?

Алгоритм діагностичного пошуку, заснований на доказовості, дасть змогу лікарям належним чином консультувати власних пацієнтів.

На нашу думку, обізнаність лікаря в диференційній діагностиці шийної лімфаденопатії підвищить рівень успішності лікування вже на первинній ланці допомоги.

Симптоми токсокарозу різноманітні, тому зіткнутися з ним можуть фахівці різних галузей: педіатри, гематологи, імунологи, терапевти, окулісти, невропатологи, гастроентерологи, дерматологи та ін. У деяких випадках захворювання може перебігати малосимптомно, що ще більше ускладнює діагностику. При цьому воно є серйозним і без лікування може призвести до ураження багатьох органів у вигляді множинних кіст печінки, селезінки, головного мозку, ураження зору. Особливість такого випадку полягає в лихоманці невідомого генезу з реактивною лімфаденопатією на тлі змішаної паразитарної інвазії [27].

Мета дослідження — визначити діагностичний алгоритм дій на прикладі клінічного випадку лихоманки неясного генезу.

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

Клінічний випадок

Дівчинка, віком 10 років, була госпіталізована в плановому порядку до онкогематологічного відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради з клінікою тривалої лихоманки в межах фебрильних і субфебрильних цифр із підвищенням до гектичних цифр і резистентністю до антипіретиків.

На момент госпіталізації дитина висловлювала скарги на міалгії інтермітуючого характеру, артралгії без вираженого набрякового синдрому, виражений головний біль у потиличній ділянці, виражений синдром втоми і загальну в'ялість, порушений апетит і сон, диспепсичні явища — пронос, який чергувався із закрепами.

За останній тиждень до госпіталізації блідість шкіри посилилася, з'явилися набряки, відмова від вживання їжі. Батьки звернулися до поліклініки КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради до імунолога, оториноларинголога і підліткового терапевта у зв'язку з підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр. Дитині призначено антибактеріальну терапію цефалексимом протягом 5 діб і нестероїдні протизапальні препарати. ЛОР-патології не виявлено. На 5-ту добу у зв'язку з неефективністю лікування дитину госпіталізовано до стаціонару онкогематологічного відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради з лихоманкою невідомого ґенезу.

На момент госпіталізації загальний стан дитини був середньої тяжкості. Дівчинка притомна, млява. Виражена воскоподібна блідість шкірних покривів. З анамнезу: від народження дівчинка здорова.

Профілактичні щеплення отримала за графіком. У контакті з інфекційними хворими протягом 21 доби не перебувала.

Об'єктивно. Температура тіла на момент госпіталізації — 38,7°С. Шкіра бліда. Катаральний синдром відсутній. Лімфатичні вузли в лівій підщелепній ділянці збільшені до 25,5×15,0 мм, справа — 17,0×12,0 мм, при пальпації чутливі, не спаяні з навколишніми тканинами, шкіра над вузлами незмінена (рис.). Менінгеальні симптоми негативні. Зіниці D-S, фотореакція жвава. Дихання самостійне, ритмічне, вільне через верхні дихальні шляхи. Частота дихання — 20 за хв. Аускультативно над легенями — везикулярне дихання, SpO_2 — 98–99%. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, систолічний шум у V точці. Частота серцевих скорочень — 100 за хв., пульс частий. Артеріальний

Рис. Лімфаденіт шиї

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

Таблиця 1

Показники загального аналізу крові *пацієнтки К.* в динаміці

Обстеження	Показники
Загальний аналіз крові, 04.10.2022	Er – 5,0×10^{12}/л; Hb – 101 г/л; Тр – 416×10^{9}/л; Л – 9,3×10^{9}/л; е – 11; п – 10; с – 13; л – 62; м – 4; ШОЕ – 16 мм/год; тривалість кровотечі – 1'00"; згортання – 3'40" – 4'40"
Загальний аналіз крові, 16.10.2022	Er – 3,46×10^{12}/л; Hb – 110 г/л; Л – 9,64×10^{9}/л; е – 16; п – 8; с – 10; л – 59; м – 7; тривалість кровотечі – 1'00"; згортання – 3'15" – 4'30" ; ШОЕ – 22 мм/год

Примітки: Er — еритроцити; Hb — гемоглобін; Тр — тромбоцити; Л — лейкоцити; е — еозинофіли, п — паличкоядерні нейтрофіли; с — сегменти; л — лімфоцити; м — моноцити; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів.

Таблиця 2

Показники біохімічного аналізу крові *пацієнтки К.*

Показник		Референтні норми
Глюкоза, ммоль/л	6,88	3,33–5,89
Загальний білок, г / л	75,5	60–80
Загальний білірубін, мкмоль/л	8,5	17
Холестерин, ммоль/л	3,28	менше 5,2
АлАТ, МО/л	19,0	37.0
АсАТ, МО/л	24,6	50,0
Креатинін, ммоль/л	31,7	73,32
Сечовина, ммоль/л	4,43	1,79–6,43
Амілаза, Од/л	62,4	28–100
Ca^{2+} (ionized), ммоль/л	2,45	3,0–2,75
K, ммоль/л	3,75	5,1
Na, ммоль/л	132,4	128,5
КФК, Од/л	65,2	<154 (7–12 років)
ЛДГ, Од/л	176,4	120–300 (2–15 років)
Лужна фосфатаза, Од/л	494,0	<300 (7–12 років)

Примітки: АлАТ — аланінамінотрансфераза; АсАТ — аспартатамінотрансфераза ; КФК — креатинфосфокіназа; ЛДГ — лактатдегідрогеназа.

Таблиця 3

Показники системи згортання *пацієнтки К.* (04.10.2022)

Показник		Референтні значення
Протромбіновий час згортання, с	12,0	9,16
Протромбіновий індекс по Квіку, %	101,2	60–130
Тромбіновий час, с	11,9	8,14
Активований частковий тромбопластиновий час, с	27,4	24–36
Міжнародне нормалізоване відношення, с	1,0	0,85–1,23
Фібрин плазми, г/л	2,5	2–4

Таблиця 4

Аналіз крові на ревмопроби *пацієнтки К.* (04.10.2022)

Показник		Референтні значення
Антистрептолізин-0, мОд/л	50 — виявлені зміни	<150
С-реактивний білок, ммоль/л	0,43	<
Ревматоїдний фактор	6,0 — виявлений	відсутній

Таблиця 5

Аналіз сечі загальний *пацієнтки К.* (04.10.2022)

Показник	
Кількість (мл)	180,0
Колір	світло-жовта
Питома вага	1010
Реакція (pH)	лужна
Білок (г/л)	немає
Лейкоцити	1–2
Епітелій: плоский перехідний	 2–4 1–2

тиск — 120/70 мм рт. ст. Живіт симетричний, піддутий, при пальпації в правій здухвинні ділянці — ущільнення м'якої консистенції 20,0×10,0 мм. Печінка — +2,5 см, еластична, край щільний. Селезінка не збільшена. Фізіологічні відправлення порушені: закреп чергується з проносом.

Лабораторні та інструментальні методи обстеження

Для діагностики стану зроблено обстеження в динаміці. Зміни показників у динаміці наведено в таблицях 1–6.

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

Таблиця 6

Імуноферментний аналіз крові *пацієнтки К.*

Показник	In (індекс позитивності)	Референтні норми
Ascaris lumbricoides, IgG, R-індекс	3,25	0,9–1,2
Gardia lamblia, Ig A/M/G	1,33	0,9–1,2
Toxocara canis, IgG	4,88	0,9–1,2

На підставі клініко-лабораторного дослідження встановлено попередній діагноз «Реактивна лімфаденопатія шиї. Гіпертермічний синдром».

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (04.10.2022). Печінка збільшена, середньозерниста, однорідна, ехогенність звичайна, права доля — 132 мм. Жовчний міхур не збільшений, стінки 2 мм, не ущільнені, перегини в ділянці дна, шийки. Підшлункова залоза помірно збільшена — 18×14×22 мм, ехогенність звичайна, структура середньозерниста, гомогенна. Селезінка не збільшена — 81×41 мм, ехогенність звичайна. Права нирка — 99×41 мм. Ліва нирка — 96×41 мм, контури рівні, положення типове, чашково-мискова система — без ознак дилатації. Мезентеріальні лімфатичні вузли збільшені, параумбілікально — d max 20,3 мм.

У лівій підщелепній ділянці — пакет з інших лімфатичних вузлів — d max 24,8 мм, бокова поверхня шиї, зліва — d max 13,6 мм, у правій підщелепній ділянці — d max 16,6 мм — овальної форми, однорідної структури, горизонтальної орієнтації, васкуляризація не підсилена.

Аналіз калу (копрограма) — неоформлений, рихлий, коричневий, трипсин (+), прихована кров — умовно позитивна (±), жирні кислоти — поодинокі, мила небагато, слиз — помірна кількість, епітеліальні клітини — 1–3 в полі зору, лейкоцити — 2–3 в полі зору, еритроцити — 0–1–2 в полі зору, яйця гельмінтів — виявлено яйця *Ascaris lumbricoides*, елементи гриба, подібного до дріжджів, — багато.

Ентеробіоз яйця гостриків — не виявлено.

Експрес-тести на SARS-CoV-2 у матері і дитини (20.10.2022) — негативні.

Магнітно-резонансна томографія (13.10.2022) — не виявлено ознак про об'ємновогнищеве ураження головного мозку; незначно потовщена слизова окремих етмоїдальних комірок.

Рентгенографія органів грудної клітки — легені та серце без патології.

Мієлограма (11.10.2022) — кістковий мозок зі значним розведенням периферичною кров'ю, представлений одинокими елементами.

Ультразвукове дослідження серця (04.10.2022) — поперечна хорда в лівому шлуночку.

Очне дно — у нормі.

Встановлено діагноз: *основний* — *«R59.0.* Реактивна шийна лімфаденопатія інфекційно-алергічного генезу»; *супутній* — «Паразитарна інвазія змішана (токсокароз, аскаридоз). Лихоманка».

Обговорення

У діагностиці лімфаденопатій важливим є ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження, оскільки серед пацієнтів гематологічного відділення такі хворі становлять близько 30,0% причин новоутворень на шиї [4]. Лікування шийної лімфаденопатії в дітей має бути спрямоване на основну етіологію. Вчені вважають, що на початковому етапі дослідження важливо спочатку розглянути широку диференційну діагностику шийної лімфаденопатії, у тому числі інші причини новоутворень на шиї [1,19]. Існує різноманітність причин шийної лімфаденопатії, і розуміння цих причин має першочергове значення для визначення найбільш відповідного обстеження та лікування. Найпотужнішим, найбільш економічно ефективним і найменш інвазивним доступним діагностичним інструментом є ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження. Ретельний анамнез і фізикальне обстеження важливі для звуження диференційної діагностики. Важливу роль відіграють діагностичні тести та візуалізаційні дослідження [16,19]. Ультразвукове дослідження рекомендоване як початковий метод візуалізації шийної лімфаденопатії [4].

Збільшені шийні лімфатичні вузли є поширеною знахідкою під час фізикального огляду дітей. Лімфаденопатія визначається як аномалія розміру і/або характеру лімфатичних вузлів. Загалом лімфатичні вузли понад 1,5 см у діаметрі вважаються збільшеними та визначаються як лімфаденопатія [13]. Пацієнти з лімфаденопатією мають бути обстежені для виявлення етіології [15]. У пацієнтів із лімфаденопатією

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

можлива етіологія поділяється на такі основні групи: інфекційні, імунологічні, злоякісні [28] та аутоімунні розлади, а також медикаментозні та ятрогенні причини. Зазвичай лише анамнез і фізикальне обстеження не визначають причини лімфаденопатії. Лімфаденопатію слід класифікувати як локалізовану або генералізовану.

Шийна лімфаденопатія в дітей є поширеним захворюванням, пов'язаним із численними процесами, починаючи від доброякісних, що самостійно регресують, до злоякісних [30].

Показники захворюваності різняться, частота лімфаденопатії в дитячій популяції в різних вікових групах становить: у пацієнтів віком від 3 тижнів до 6 місяців — 62%; у дітей віком від 2 до 5 років — до 41%; віком від 4 до 8 років — понад 90%. За даними науковців, приблизно в 40% здорових дітей відмічається пальпаторна лімфаденопатія, яка діагностується при пальпації [30].

Для початкової діагностики слід зробити загальний аналіз крові і мазок периферичної крові. Підвищена загальна кількість лейкоцитів і нейтрофільоз вказують на бактерійну етіологію, що було в нашої хворої, тоді як цитопенія може спостерігатися при вірусній етіології, гематологічних злоякісних пухлинах або при аутоімунних захворюваннях. У загальному аналізі крові в нашої пацієнтки спостерігався тромбоцитоз. За даними літератури [4], тромбоцитоз може бути у випадках реактивного шийного лімфаденіту або запальних станів, таких як хвороба Кавасакі. Важливо звернути увагу на кількість лейкоцитів, оскільки лімфопенія може спостерігатися при системному червоному вовчаку, високий відсоток атипових лімфоцитів або моноцитів може спостерігатися при синдромі інфекційного мононуклеозу. Мазок крові може виявити наявність бластних клітин у випадках гематологічних злоякісних новоутворень. Швидкість осідання еритроцитів і рівень С-реактивного білка є запальними маркерами, які можуть підвищуватися при інфекційних (частіше бактерійних) або інших запальних причинах шийної лімфаденопатії, що й відмічалося в нашої пацієнтки.

Необхідно також перевірити рівень сечової кислоти та лактатдегідрогенази. Значно підвищені рівні викликають занепокоєння щодо злоякісної пухлини [4].

Рентгенографія органів грудної клітки є корисним тестом для оцінки розширення середостіння в разі хронічної лімфаденопатії, особливо коли не можна виключити злоякісне новоутворення, наприклад лімфому або туберкульоз легень.

Необхідно розглянути можливість проведення специфічних серологічних тестів на вірус Епштейна–Барр, цитомегаловірус, *Bartonella henselae* і токсоплазмоз, тест на титр антистрептолізину О [4].

Магнітно-резонансна томографія є методом вибору для оцінки утворень шиї з підозрою на внутрішньочерепне або інтраспінальне поширення.

За даними науковців, у систематичному огляді за участю 2687 пацієнтів у $^{2}/_{3}$ випадків дитяча шийна лімфаденопатія спричинена неспецифічною доброякісною етіологією без остаточного діагнозу, а 4,7% є вторинними щодо злоякісних пухлин [8].

Додаткові обстеження у вигляді гістологічного дослідження лімфатичного вузла (ексцизійна біопсія) необхідні, коли шийна лімфаденопатія перебігає підгостро або хронічно, супроводжується такими ознаками, як розмір вузлів понад 2 см, відсутність поліпшення стану та зменшення в розмірах після 4–6 тижнів перебігу захворювання, тривала гарячка впродовж більше 1 тижня, зміни в загальному аналізі крові, або якщо дитина не реагує на первинно призначене лікування [21,26].

Останніми роками паразитарні захворювання повернулися в медичну практику, що викликає занепокоєння в питанні діагностики і лікування [9].

Більшість пацієнтів мають клінічні ознаки прихованого токсокарозу, у тому числі біль у животі, шийну лімфаденопатію або втрату апетиту [20].

Лихоманка є нетиповою ознакою токсокарозу і частіше спостерігається в дітей молодшого віку [20]. Лабораторні дослідження виявляють еозинофілію та підвищення IgE у 68% дітей [9]. У 45% дітей результати фізикального обстеження не є вираженими. Тому діагностика токсокарозу є складною та потребує високого рівня підозри [9].

Токсокароз — одне з групи паразитарних захворювань, яке спричиняється личинками двох видів аскарид *Toxocara*, *Toxocara canis* від собак і рідше — *Toxocara cati* від котів [7,18]. Токсокароз зустрічається в п'яти формах: системна (visceral larvae migrans syndrome — VLM), очна (ocular larvae migrans syndrome — OLM),

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

неврологічна (neurological larvae migrans syndrome — NLM), прихована і безсимптомна [7,20,32]. Дослідження показали, що найчастішими симптомами є лімфаденопатія, гепатомегалія і артрит, хоча їхня частота не значна [7,20,32]. Лімфаденопатія зустрічається в кожного 10–12-го хворого. Багато авторів зауважують, що клінічні ознаки або симптоми, що вказують на інфікування токсокарами, у різних дитячих популяціях не є специфічними. Клінічний спектр токсокарозу відображає різні прояви залежно від того, які внутрішні органи уражені. Попередній діагноз токсокарозу можна встановити, якщо в пацієнта є анамнез контакту з тваринами, гарячка, астматичні напади, кашель із чутними на відстані хрипами, збільшена печінка та еозинофілія, підвищення гамма-глобуліну, збільшені лімфатичні вузли, легкі шлунково-кишкові розлади, біль у животі [1]. Токсокароз є однією з причин еозинофілії в периферичній крові і викликає еозинофільну інфільтрацію внутрішніх органів. Еозинофілія вимірюється в периферії крові і пропорційна тканинній еозинофілії, де є місцева реакція на личинку токсокар або антигени, що зберігаються в тканині після міграції личинок [12,17].

Еозинофілія є хорошим маркером інфекції в маленьких дітей, які мають більше симптоматичний перебіг захворювання. У старших дітей більш характерним є «прихований» токсокароз із незначним підвищенням еозинофілів [12,23]. Найбільш показовим для діагностики глистяної інвазії є підвищення IgE [12,23]. Прихована форма пов'язана з неспецифічними симптомами, викликаними стимуляцією антигенами паразита імунної системи людини: лімфаденопатія, дерматологічні прояви, артралгія та астма. Зустрічається безсимптомна форма при випадковому виявленні еозинофілії та антитіл до токсокар у хворого без типових симптомів [25].

Оцінка відповіді на лікування токсокарної інфекції складна і не може базуватися лише на клінічних ознаках, оскільки ці ознаки є неспецифічними. Крім того, лікарі не повинні покладатися виключно на серологію, оскільки титри антитіл можуть залишатися високими протягом кількох місяців, незважаючи на лікування [29,31].

Отже, зниження загального рівня IgE або кількості еозинофілів разом із зникненням симптомів використовується як маркер відповіді на лікування [11]. Клінічні прояви токсокарозу не є специфічними [3,24].

Лихоманка є поширеною скаргою в дітей. У деяких клінічних ситуаціях причину лихоманки визначити нелегко. Лихоманка без джерела (FWS) може потребувати подальшої діагностики. Рідко гарячка є тривалішою, потребує ретельнішого обстеження і належить до категорії гарячки невідомого походження (FUO). FWS може прогресувати до FUO, якщо причина не виявлена після 1 тижня лихоманки [2]. Розрізняють інфекційні, аутоімунні, злоякісні пухлини та інші причини FUO.

Лікарі повинні визначити, чи був контакт із будь-якими домашніми або дикими тваринами (наприклад, удома, у школі, лісі, дитячому майданчику, будинку друга або родича) для виявлення гарячки зоонозного походження [24].

Кілька запитань допоможуть провести диференційну діагностику: 1) Яка тривалість лімфаденопатії? 2) Чи розмір вузлів змінювався? 3) Чи є симптоми, у тому числі лихоманка, втрата ваги, нічне потовиділення, втома? 4) Чи проводилось лікування? Якщо так, то які антибіотики, тощо? 5) Чи був пацієнт у нещодавньому контакті з тваринами (наприклад, котами і собаками)? [5,30].

Якщо діагноз сумнівний або лікар підозрює можливе злоякісне новоутворення чи інфекційно-запальний процес, то можна провести ультразвукове дослідження [30]. Токсокароз є однією з найпоширеніших зоонозних гельмінтозних інфекцій у світі. Виявлення як периферичної еозинофілії, так і позитивного результату серологічного тесту, є ознакою активного токсокарозу [22].

За науковими даними, еозинофілія периферичної крові, хоча і не є специфічною для інфекції *Toxocara*, але постійно асоціюється з *Visceral larva migrans* (VLM) [22]. Відомо 1407 видів збудників захворювань людини (за винятком ектопаразитів); більшість (816) є зоонозними, асоційованими з 132 видами тварин. Із них 73% (130 осіб) становлять зоонози. Це робить зоонозні інфекції важливою підкатегорією в кожній класифікації [6,10,14].

Висновки

Практично кожний лікар у своїй практиці зустрічається з десятками пацієнтів із лімфаденопатією та лихоманкою неуточненого генезу. Педіатри повинні мати настороженість до токсокарозу і підвищувати

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

рівень знань щодо профілактики та лікування глистяних інвазій.

При лімфаденопатіях слід застосовувати такий діагностичний алгоритм:

— ретельний анамнез і фізикальне обстеження;
— візуалізаційні дослідження: ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію, позитронно-емісійну томографію — комп'ютерну томографію або магнітно-резонансну томографію;
— етіологічну верифікацію: загальний аналіз крові, біохімічні діагностичні та специфічні серологічні тести на імовірні збудники;
— патогістологічне дослідження лімфатичних вузлів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aguiar–Santos AM, Andrade LD, Medeiros Z, Chieffi PP, Lescano SZ, Perez EP. (2004). Human toxocariasis: Frequency of anti-Toxocara antibodies in children and adolescents from an outpatient clinic for lymphatic filariasis in Recife, Northeast Brazil Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo. 46 (2): 81–85.
2. Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA. (2015, Sep). Pediatric Fever of Unknown Origin Pediatr Rev. 36 (9): 380–90; quiz 391. doi: 10.1542/pir.36-9-380.
3. Carvalho EAA, Rocha RL. (2011, Mar–Apr). Toxocariasis: visceral larva migrans in children J Pediatr (Rio J). 87 (2): 100–110. doi: 10.2223/JPED.2074.
4. Chang SSY, Xiong M, How ChH, Lee DM. (2020). An approach to cervical lymphadenopathy in children, Singapore Med J. 61 (11): 569–577. https://doi.org/10.11622/smedj.2020151.
5. Chow A, Robinson JL. (2011). Fever of unknown origin in children: a systematic review. World J Pediatr. 7: 5–10.
6. Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. (2007, Dec). Fever of Unknown Origin Due to Zoonoses. Infect Dis Clin North Am. 21 (4): 963–996. doi: 10.1016/j.idc.2007.08.009.
7. Defendi GL. (2020, Dec 21). Pediatric Toxocariasis. Pediatrics: General Medicine. URL: https://emedicine.medscape.com/article/999850-overview.
8. Deosthali A, Donches K, Del Vecchio M, Aronoff S. (2019). Etiologies of pediatric cervical lymphadenopathy: a systematic review of 2687 subjects. Glob Pediatr Health. 6: 2333794X19865440. Published online 2019 Jul 27. doi: 10.1177/2333794X19865440.
9. Despommier D. (2003, Apr). Toxocariasis: Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects. Clin Microbiol Rev. 16 (2): 265–272. doi: 10.1128/CMR.16.2.265-272.2003.
10. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG et al. (2010). Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. Eur J Intern Med. 21: 137–143.
11. Elefant GR, Shimizu SH, Sanchez MCA, Jacob CMA, Ferreira AW. (2006). A serological follow-up of toxocarosis patients after chemotherapy based on the detection of IgG, IgA, and IgE antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Lab Anal. 20: 164–172. doi: 10.1002/jcla.20126.
12. Espinoza YA, Huapaya PH, Roldani WH, Jimenezi S, Arce Z, Lopez E. (2008). Clinical and serological evidence of Toxocara infection in school children from Morrope district, Lambayeque, Peru. Rev Inst Med Trop S. Paulo. 50 (2): 101–105. doi: 10.1590/s0036-46652008000200007.
13. Friedmann AM. (2008, Feb). Evaluation and management of lymphadenopathy in children. Pediatr Rev. 29 (2): 53–60. doi: 10.1542/pir.29–2–53.
14. Fusco FM, Pisapia R et al. (2019, Jul 22). Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005-2015 systematic review. BMC Infectious Diseases. 19: 653.
15. Gaddey HL, Riegel AM. (2016). Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis, Am Fam Physician. 94 (11): 896–903.
16. Jackson DL. (2018, Apr). Evaluation and management of pediatric neck masses. Physician Assist Clin. 3 (2): 245–269. doi: 10.1016/j.cpha.2017.12.003.
17. Kim H-B, Seo J-W, Lee J-H, Choi B-S, Park S-G. (2017, May). Evaluation of the prevalence and clinical impact of toxocariasis in patients with eosinophilia of unknown origin. Korean J Intern Med. 32 (3): 523–529. doi: 10.3904/kjim.2014.270.
18. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. (2021). Toxocariasis. Red Book: 2021–2024. Report of the Committee on Infectious Diseases, Committee on Infectious Diseases. 32nd Edition. American Academy of Pediatrics.
19. King D, Ramachandra J, Yeomanson D. (2014, Jun). Lymphadenopathy in children: refer or reassure? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 99 (3): 101–110. doi: 10.1136/archdischild-2013-304443. Epub 2014 Jan 2.
20. Kroten A, Toczylowski K, Oldak E, Sulik A. (2018). Toxocarosis in children: poor hygiene habits and contact with dogs is related to longer treatment. Parasitology Research. 117: 1513–1519. doi: 10.1007/s00436-018-5833-7.
21. Lang S, Kansy B. (2014, Dec 1). Cervical lymph node diseases in children. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 13: Doc08. doi: 10.3205/cto000111. eCollection 2014.
22. Magnaval J-F, Glickman LT, Dorchies Ph, Morassin B. (2001, Mar). Highlights of human toxocariasis. Korean J Parasitol. 39 (1): 1–11. doi: 10.3347/kjp.2001.39.1.1.
23. Martín UO, Machuca PB, Demonte MA, Contini L. (2008). Analysis of children with a presumptive diagnosis of toxocariasis in Santa Fe, Argentina. Medicina (B Aires). 68 (5): 353–357.
24. Mazur–Melewska K, Mania A, Figlerowicz M, Kemnitz P, Służewski W et al. (2012). The influence of age on a clinical presentation of Toxocara spp. infection in children. Environ Med. 19 (2): 233–236.

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

25. Pawłowski Z. (2001, Dec). Toxocariasis in humans. Clinical expression and treatment dilemma. J Helminthol. 75 (4): 299–305. doi: 10.1017/s0022149x01000464.
26. Rajasekaran K, Krakovitz P. (2013, Aug). Enlarged neck lymph nodes in children. Pediatr Clin North Am. 60 (4): 923–936. doi: 10.1016/j.pcl.2013.04.005.
27. Rigante D, Esposit S. (2013). A roadmap for fever of unknown origin in children. Int J Immunopathol Pharmacol. 26 (2): 315–326.
28. Rosenberg TL, Nolder AR. (2014, Oct). Pediatric cervical lymphadenopathy. Otolaryngol Clin North Am. 47 (5): 721–731. doi: 10.1016/j.otc.2014.06.012.
29. Turrientes M-C, de Ayala AP, Norman F, Navarro M, Perez–Molina J-A et al. (2011). Visceral larva migrans in immigrants from latin america. Emerg Infect Dis. 17: 1263–1265. doi: 10.3201/eid1707.101204.
30. Weinstock MS, Patel NA, Smith LP. (2018). Pediatric Cervical Lymphadenopathy. Pediatr Rev. 39 (9): 433–443. https://doi.org/10.1542/pir.2017–0249.
31. Wiśniewska–Ligier M, Woźniakowska–Gęsicka T, Sobolewska–Dryjańska J, Markiewicz–Jóźwiak A, Wieczorek M. (2012). Analysis of the course and treatment of toxocarosis in children-a long-term observation. Parasitol Res. 110: 2363–2371. doi: 10.1007/s00436-011-2772-y.
32. Woodhall DM, Garcia AP, Shapiro CA, Wray ShL, Shane AL, Mani ChS et al. (2017, Oct 11). Assessment of U.S. Pediatrician Knowledge of Toxocariasis. Am J Trop Med Hyg. 97 (4): 1243–1246. doi: 10.4269/ajtmh.17-0232.

Відомості про авторів:
Никитюк Світлана Олексіївна — лікар-інфекціоніст, к.мед.н., доц. каф. педіатрії дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. Web of Science Researcher ID Q-6886-2016. https://orcid.org/0000-0003-3146-9664.
Цимбалюк Ірина Миколаївна — лікар онкогематологічного відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР. Адреса: м. Тернопіль, вул. Сахарова, 2.
Дорожовська Христина Іванівна — студентка Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1.
Левенець Софія Сергіївна — лікар-педіатр, к.мед.н., доц. каф. педіатрії дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. https://orcid.org/0000-0002-2400-8328.
Воронцова Тамара Олександрівна — лікар-педіатр, к.мед.н., доц. каф. педіатрії дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. https://orcid.org/0000-0002-5434-7064.
Долинна Марія Володимирівна — лікар онкогематологічного відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР. Адреса: м. Тернопіль, вул. Сахарова, 2.
Стаття надійшла до редакції 01.11.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.

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

УДК 616.98:578.834.1]-036:616.097-053.2

Т.В. Гаріян[1], Т.В. Томашівська[2], О.М. Дивоняк[2], Г.А. Павлишин[1], О.Р. Боярчук[1]

Перебіг COVID-19 в імуноскомпроментованих пацієнтів

[1]Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна
[2]КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 98-104. doi 10.15574/SP.2022.128.98

For citation: Hariyan TV, Tomashivska TV, Dyvonyak OM, Pavlyshyn GA, Boyarchuk OR. (2022). Course of COVID-19 in immunocompromised patients. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 98-104. doi 10.15574/SP.2022.128.98.

Мета — проаналізувати варіанти перебігу COVID-19 в імуноскомпроментованих пацієнтів із метою інформування медичної спільноти та акцентування уваги на цій проблемі.

Наведено два **клінічні випадки** різного перебігу COVID-19 у пацієнтів із первинними імунодефіцитами, як легкого, безсимптомного, так і тяжкого, з летальним наслідком. У першому випадку в дитини із синдромом Ніймеген, незважаючи на лімфопенію, перебіг SARS-CoV-2 — був безсимптомним, що може бути пов'язано з регулярним введенням імуноглобуліну із замісною метою.

Особливість другого випадку полягала в повторному епізоді COVID-19 в імуноскомпроментованої дитини з APECED. Перший епізод COVID-19 у вересні 2020 року мав легкий перебіг, проте призвів до маніфестації симптомів імунодефіциту. Наявні симптоми (ретинопатія, гепатит), окрім помірного кандидозу слизових, не входять до тріади класичних симптомів APECED, хоча поряд із реакцією на живу вакцину дали змогу запідозрити імунодефіцит. Імуносупресивна терапія сприяла стабілізації з боку гепатиту, проте очна симптоматика була без позитивної динаміки. Другий епізод COVID-19 відмічався в січні 2022 року. Перебігав із тривалою гарячкою протягом 2 тижнів, яка була резистентною до лікування, з прогресуючою цитопенією, гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, ознаками активного гепатиту, гіперферитинемією, підвищеним рівнем тригліцеридів; коагулопатією з низьким рівнем фібриногену. У подальшому приєдналися ознаки пневмонії, підтвердженої рентгенологічно. Ще однією особливістю цього випадку була наявність мікст-інфекції — COVID-19 і Епштейн–Барр вірусної інфекції. Причиною смерті у цьому випадку була не тільки пневмонія, обумовлена COVID-19, але й прогресуючий синдром активації макрофагів.

Висновки. Отже, перебіг COVID-19 у пацієнтів із вродженими помилками імунітету може бути як безсимптомним, легким, так і смертельно небезпечним, що залежить як від виду імунних порушень, отримуваної терапії, так і від супутніх станів. SARS-CoV-2 в імуноскомпроментованих осіб потребує пильної уваги для вчасної діагностики життєвозагрозливих станів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: COVID-19, вроджені помилки імунітету, діти.

Course of COVID-19 in immunocompromised patients

T.V. Hariyan[1], T.V. Tomashivska[2], O.M. Dyvonyak[2], G.A. Pavlyshyn[1], O.R. Boyarchuk[1]
[1]I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine
[2]Ternopil City Children's Hospital, Ukraine

Purpose — to analyze the currently described variants of the course of COVID-19 in immunocompromised patients in order to inform the medical community and focus on this problem.

Two **clinical cases** of different course of COVID-19 in patients with primary immunodeficiencies, both mild, asymptomatic and severe, with a fatal outcome, are presented. In the first case, in a child with Nijmegen breakage syndrome, despite lymphopenia, the course of SARS-CoV-2 was asymptomatic, which may be due to the regular administration of immunoglobulin for replacement purposes.

The peculiarity of the second case was a repeated episode of COVID-19 in an immunocompromised child with APECED. The first episode of COVID-19 in September 2020 had a mild course, but led to the manifestation of immunodeficiency symptoms. The present symptoms (retinopathy, hepatitis), except for mild mucosal candidiasis, are not part of the triad of classic APECED symptoms, although along with the reaction to the live vaccine, they made it possible to suspect immunodeficiency. Immunosuppressive therapy contributed to stabilization of hepatitis, but ocular symptoms were without positive dynamics. The second episode of COVID-19 was observed in January 2022. It proceeded with prolonged fever for 2 weeks, which was resistant to treatment, with progressive cytopenia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, signs of active hepatitis, hyperferritinemia, elevated triglycerides; coagulopathy with low fibrinogen levels. Subsequently, signs of pneumonia were added, confirmed by radiology. Another feature of this case was the presence of a mixed infection — COVID-19 and Epstein–Barr virus infection. The cause of death in this case was not only COVID-19 pneumonia, but also progressive macrophage activation syndrome.

Conclusions. Thus, the sequence of COVID-19 in patients with inborn errors of immunity can be either asymptomatic and mild or fatal, depending on the type of immune disorders, the therapy received, and concomitant conditions. SARS-CoV-2 in immunocompromised individuals requires close attention for timely diagnosis of life-threatening conditions.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: COVID-19, inborn errors of immunity, children.

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

Пандемія COVID-19 охопила різні вікові категорії людської популяції [1,2] та вплинула на стан імуноскомпроментованих дітей [3,4,6,10]. Оскільки значна кількість людей у всьому світі живе з вродженою або набутою імуносупресією [6,12,15,17], перебіг COVID-19 у цієї категорії осіб потребує постійного вивчення та оновлення підходів до лікувальної та профілактичної тактики.

Вроджені помилки імунітету (ВПІ) є результатом понад 430 ідентифікованих генетичних дефектів, що впливають мінімум на один компонент вродженого або адаптивного імунітету, викликаючи сприйнятливість до специфічних патогенів, автоімунні порушення, алергічні прояви та схильність до малігнізації [5,9,17,19]. У пацієнтів із ВПІ перебіг COVID-19 може варіювати від безсимптомного до летальних наслідків [2,8,17]. У разі комбінованого імунодефіциту тяжкість захворювання буде посилюватися через порушення клітинного імунітету та вірусного контролю. Дослідження доводять, що пацієнти з імуносупресією становлять групу ризику тривалого інфікування тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) [12].

Ретроспективні дослідження когорти пацієнтів, які отримували специфічне анти-CD20 лікування, показують, що вони мали гірші клінічні результати, у тому числі смертність, на додаток до довшої тривалості інфекції та вищої частоти рецидивів. Гуморальний імунітет, імовірно, відігравав значну роль у відповіді господаря на SARS-CoV на основі кореляції між статусом природних антитіл та зниженим ризиком повторного зараження і терапевтичним ефектом моноклональних антитіл у сприянні виведенню вірусу на ранній стадії інфекції. Ця робота узгоджується з іншими дослідженнями, які повідомили про підвищений ризик тяжкої інфекції COVID-19 серед осіб із дисрегуляцією гуморальної імунної відповіді [12].

Проте є повідомлення, які різняться за своєю позицією і показують, що немовлята та пацієнти з ослабленим імунітетом не мають підвищеного ризику тяжкого захворювання [8,17]. Також є роботи, які показують, що діти з ослабленим імунітетом хворіють на тривалий COVID-19 нечасто, переносять COVID-19 напрочуд легко, і ускладнення після COVID-19 розвиваються набагато рідше, але поширеність значно нижча, ніж у групі імунокомпетентних пацієнтів. На думку авторів, потенційними причинами відсутності ускладнень може бути стан зниженого імунітету, що захищає від нейрозапалення [15].

На основі існуючих сучасних наукових даних, а також зважаючи на те, що патофізіологічні механізми SARS-CoV-2 у дітей не достатньо вивчені, неможливо повністю пояснити нижчу поширеність і легший перебіг цього ускладнення серед дітей з ослабленим імунітетом, отже, проблема потребує подальших досліджень [15,17].

Мета дослідження — проаналізувати варіанти перебігу COVID-19 в імуноскомпроментованих пацієнтів для інформування медичної спільноти та акцентування уваги на цій проблемі.

Клінічні випадки

Наведено два клінічні випадки перебігу COVID-19 у пацієнтів із ВПІ. У першому випадку перебіг SARS-CoV-2 мав сприятливий перебіг, незважаючи на наявність комбінованого імунодефіциту з лімфопенією та гіпогаммаглобулінемією. У другому випадку спостерігався рецидив COVID-19 у 3-річного хлопчика з ВПІ з дефектом імунної регуляції, у якого розвинулася ретинопатія з макулярною атрофією та аутоімунним гепатитом після першого епізоду інфекції SARS-CoV-2. Поєднання Епштейн–Барр вірусної інфекції з новим епізодом COVID-19 призвело до розвитку тяжкого гіперзапалення з ознаками синдрому активації макрофагів, що зумовило летальний наслідок.

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

Клінічний випадок 1

Хлопчик, віком 3 роки, спостерігається з приводу комбінованого імунодефіциту із синдромальними рисами (синдром Ніймеген). Батьки звернулись у зв'язку з контактуванням дитини з хворими на COVID-19, з приводу чого хлопчика госпіталізовано до інфекційно-діагностичного відділення обласної дитячої лікарні. З анамнезу відомо, що в мами та бабусі виявлено прояви COVID-19, який підтверджено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). З анамнезу життя відомо, що хлопчик народжений з явищами мікроцефалії (окружність голівки — 27 см). Генетичний анамнез обтяжений: дідусь по батьківській лінії помер від хронічного захворювання легень у молодому

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

віці; прадідусь по материнській лінії помер від раку шлунка. Наявні дизморфії: мікроцефалія, птахоподібне обличчя, зменшення мозкової частини черепа, виступаюча середня частина обличчя, збільшені вушні раковини, широкий ніс, наявність ділянки гіпопігментації. Генетичну діагностику проведено в три місяці: у пробанда виявлено мутацію 657del5 у гомозиготному стані (генотип 657del5/657del5), що дало змогу верифікувати діагноз синдрому Ніймеген. Батьки є гетерозиготними носіями мутації 657del5. Протягом першого року життя відмічалася затримка фізичного, психомоторного та мовленнєвого розвитку. В аналізі крові періодично — анемія (98–108 г/л), лейкопенія ($2{,}25\times10^9$/л), помірна лімфопенія ($2{,}0\times10^9$/л). Імунізацію відтерміновано за бажанням батьків, розпочату з 18 місяців, проте на момент госпіталізації хлопчик мав усі обов'язкові щеплення, у тому числі проти пневмококової інфекції (окрім живої вакцини КПК). З 11-місячного віку дитина отримує замісну терапію внутрішньовенними імуноглобулінами (ВВІГ). За час спостереження відмічено два епізоди респіраторних вірусних інфекцій з легким перебігом, які пройшли без ускладнень.

На момент госпіталізації маса тіла — 14 кг, зріст — 98 см. Видимі слизові оболонки та шкірні покриви чисті. Температура тіла — 36,6°С. Катаральні явища відсутні. ПЛР-тест до SARS-CoV-19 — позитивний. На момент госпіталізації параметри загального аналізу крові такі: рівень гемоглобіну — 101 г/л, лейкопенія ($2{,}06\times10^9$/л), помірна лімфопенія ($2{,}1\times10^9$/л), тромбоцити (278×10^9/л), 4% паличкоядерних нейтрофілів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 2 мм/год. У біохімічному аналізі крові — високі показники аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ). С-реактивний протеїн (СРП) не перевищує фізіологічних показників (0,67 mg/l). Значення D-димера — 0,24 ngFEU/ml. Показники коагулограми: протромбіновий час — 14,8 с, процент протромбіну за Квіком — 70,9 с, тромбіновий час — 10,2 с, активований частковий тромбопластиновий час — 27,2 с, фібриноген — 3,2 г/л, міжнародне нормалізоване відношення — 1,35 с. Дитині введено внутрішньовенний імуноглобулін у дозі 400 мг/кг. У подальшому, незважаючи на позитивний ПЛР-тест, жодних клінічних проявів COVID-19 у хлопчика не виявлено. Можливо, вчасне введення ВВІГ у перші доби захворювання дало змогу попередити клінічні прояви SARS-CoV-2 в імуноскомпрометованого пацієнта.

Клінічний випадок 2

Хлопчик, віком 3 роки 8 місяців, госпіталізований до лікарні в січні 2022 року зі скаргами на гарячку 39°С, нежить, кашель, знижений апетит, дратівливість.

З анамнезу відомо, що хлопчик хворів 5 діб до госпіталізації, коли з'явилися вищезазначені скарги. Отримував лікування амбулаторно з приводу вірусної інфекції, а також симптоматичне лікування та антибіотикотерапію. Стан не поліпшувався, з приводу чого дитина була госпіталізована.

З анамнезу життя відомо, що хлопчик від неспорідненого шлюбу, I вагітності, I пологів. Маса тіла при народженні — 3080 г. Щеплення проведено відповідно до віку. На 11-добу після першого щеплення від кору, паротиту, краснухи (КПК) у хлопчика виявлено симптоми кору (гарячка, висипка), з приводу чого його госпіталізовано.

На початку вересня 2020 року після контакту з хворими членами родини хлопчик переніс COVID-19. Перебіг захворювання був легким, супроводжувався кашлем протягом кількох діб. Проте за кілька діб після COVID-19 мама відмітила швидке прогресуюче погіршення зору в дитини, аж до повної сліпоти. Хлопчика обстежено з цього приводу в кількох клініках, проведено магнітно-резонансну томографію головного мозку. Діагностовано ретинопатію, вторинну макулодистрофію нез'ясованого ґенезу. На момент госпіталізації в листопаді 2020 року для уточнення діагнозу виявлено гострий лівобічний середній отит, кандидоз слизових ротової порожнини та підвищення рівня трансаміназ: АСТ — до 228,6 од/л, АЛТ — до 566,5 од/л та лактатдегідрогенази (ЛДГ) — до 376,6 од/л (нормальні значення зазначено в таблиці). Показники білірубіну, лужної фосфатази, альбуміну, гаммаглутамілтрансферази (ГГТ) були в межах норми. Визначено лейкоцитоз — $15{,}7\times10^9$/л. Тромбоцити, показники коагулограми були в межах норми. Проведено обстеження для виключення вірусних гепатитів В, С, цитомегаловірусної інфекції, Епштейн–Барр вірусної інфекції, токсоплазмозу, краснухи, ВІЛ-інфекції. Антитіла IgM і/або IgG до вказаних збудників були негативними, окрім антитіл до краснухи (високий титр антитіл IgG до краснухи), що могло вказувати як на пере-

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

несену краснуху, так і на наявність поствакцинальних антитіл.

Враховуючи розвиток кору після КПК-вакцинації та наявні ознаки ураження печінки й помірні прояви кандидозу, запідозрено вроджену патологію, у тому числі ВПІ. За результатами імунологічного обстеження не виявлено суттєвих відхилень, окрім незначно підвищеного рівня IgG до 19,9 г/л. При секвенуванні екзому (WES) виявлено мутацію в AIRE-гені, підтверджену і при секвенуванні гена, що вказувало на наявність автоімунної поліендокринопатії з кандидозом та екодермальною дистрофією (APECED). Серед маркерів автоімунного гепатиту позитивним був лише цитозольний антиген печінки (LC-1, антиген IgG).

За результатами подальшого обстеження діагностовано автоімунний гепатит, орофарингеальний кандидоз. Хлопчику призначено азатіоприн, глюкокортикоїди перорально з поступовим зниженням дози і подальшою відміною, протигрибкову терапію, препарати кальцію, вітамін D. На тлі лікування рівень трансаміназ нормалізувався. Глюкокортикоїди відмінено, але продовжено застосування азатіоприну.

На момент госпіталізації до стаціонару в січні 2022 року стан дитини тяжкий. Маса тіла — 15 кг, зріст — 94 см. Дитина в'яла, дратівлива. Незначний набряк на обличчі, тріщини на губах. Зів гіперемійований. Частота серцевих скорочень — 130 за хвилину. Частота дихання — 26 за хвилину. Сатурація кисню — 96–98%. У легенях — везикулярне дихання. Печінка виступає на 2 см з-під краю правої реберної дуги, селезінка — по краю лівої реберної дуги.

ПЛР-тест на COVID-19 — негативний. У загальному аналізі крові на момент госпіталізації — лейкопенія ($3{,}36\times10^9$/л), помірна лімфопенія ($1{,}49\times10^9$/л), тромбоцитопенія (83×10^9/л), виражений зсув формули вліво (33% паличкоядерних нейтрофілів), прискорення ШОЕ до 22 мм/год. У біохімічному аналізі крові — гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, високі показники АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, гіпербілірубінемія за рахунок прямого білірубіну та знижений рівень кальцію (табл.). СРП підвищений (50,3 mg/l), а показник прокальцитоніну — у нормі (0,13 ng/ml). Високий показник феритину (1297 нг/мл). На рентгенограмі органів грудної клітки від 24.01.2022 без патологічних змін.

Враховуючи негативний ПЛР-тест на COVID-19, проведено обстеження для виявлення інших факторів гепатиту, оскільки зміни виявлено на тлі лікування азатіоприном. Маркери гепатитів B і C (HBsAg, anti HCV IgM) — негативні. Проте відмічено високий титр антитіл класу IgM до вірусу Епштейна–Барр (55,68) при нормальному показнику IgG до вірусу Епштейна–Барр — 3,66 (reference — <9). На четверту добу госпіталізації (9-та доба від початку симптомів) отримано позитивний результат серології на COVID-19: IgM+IgA антитіла до SARS-CoV-2 позитивні (64,38; норма — 6–8) і позитивний ПЛР-тест на COVID-19.

На тлі призначеного симптоматичного лікування і антибіотикотерапії стан пацієнта не поліпшувався. Дитина продовжувала гарячкувати. З'явилися прояви орального кандидозу. Наростала гепатоспленомегалія (печінка +4 см, селезінка +2 см). Сатурація кисню знизилася до 90–92%. Враховуючи відсутність позитивної динаміки та наростання симптоматики, дитину на 5-ту добу переведено до відділення інтенсивної терапії. Призначено киснетерапію, ВВІГ у дозі 2 г/кг, пульс-терапію солумедролом (10 мг/кг), кріоплазму, протигрибкову терапію.

Незважаючи на проведене лікування, незначну позитивну динаміку відмічено лише з боку окремих біохімічних показників (білірубіну, АЛТ, АСТ) і певних показників коагулограми (табл.). Проте наростала анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія і лімфопенія, ШОЕ, утримувалася гіпофібриногенемія. На повторній рентгенограмі органів грудної клітки — картина двобічної полісегментарної пневмонії. Правобічний ексудативний плеврит. У лікуванні змінено антибіотикотерапію на меропенем, призначено додатково кріоплазму. Хлопчика переведено на штучну вентиляцію легень, але наростаюча поліорганна недостатність призвела до смерті дитини.

Обговорення

Наведено два випадки різного перебігу COVID-19 у пацієнтів із первинними імунодефіцитами, як легкого, безсимптомного, так і тяжкого, з летальним наслідком. У першому випадку в дитини із синдромом Ніймеген, незважаючи на лімфопенію, перебіг SARS-CoV-2 був безсимптомним, що може бути пов'язано з регулярним введенням імуноглобуліну з замісною метою. У деяких джерелах літератури також описано легкий перебіг COVID-19 у пацієнтів із дефектами антитілоутворення, які от-

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

Таблиця

Біохімічні показники в пацієнта з APECED

Показник	Дата				Норма
	26.01	28.01	29.01	31.01	
СРП, мг/л	50,3	–	42,9	–	<5
Білок, г/л	53	45	50	65	60-83
Альбумін, г/л	25,6	23,8		26,1	35-52
Білірубін загальний, мкмоль/л	38,3	96,5	77,9	46,8	<21
Білірубін прямий, мкмоль/л	37,7	93,9	55	30,7	<5,4
АЛТ, од/л	245	197	168	151	<37
АСТ, од/л	495	930	256	247	<40
ЛДГ, од/л	1474	1588		1214	120-300
ГГТ, од/л	101		104	127	<55
Тригліцериди, ммоль/л		3,28		3,93	<1,71
Феритин, нг/мл	1297				22–350
Кальцій, ммоль/л	2,04	1,91		1,67	2,15–2,60
Креатинін, мкмоль/л	33	32	43,4	49	70–100

римували замісну терапію внутрішньовенними або підшкірними імуноглобулінами [8,17].

Особливість другого випадку полягала в повторному епізоді COVID-19 в імуноскомпроментованої дитини з APECED. Перший епізод COVID-19 у вересні 2020 року мав легкий перебіг, проте призвів до маніфестації симптомів імунодефіциту. Наявні симптоми (ретинопатія, гепатит), окрім помірного кандидозу слизових, не входять до тріади класичних симптомів APECED, хоча поряд із реакцією на живу вакцину дали змогу запідозрити імунодефіцит.

Імуносупресивна терапія сприяла стабілізації з боку гепатиту, проте очна симптоматика була без позитивної динаміки. Другий епізод COVID-19 відмічався в січні 2022 року (імовірно омікрон-варіант). Перебіг був із тривалою гарячкою протягом 2 тижнів, яка була резистентною до лікування, з прогресуючою цитопенією (тромбоцитопенією, анемією, лімфопенією), гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, ознаками активного гепатиту (гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції, синдром цитолізу), гіперферитинемією, підвищеним рівнем тригліцеридів; коагулопатією з низьким рівнем фібриногену. COVID-19 вдалося підтвердити лише на 9-ту добу від початку симптомів. У подальшому приєдналися ознаки пневмонії, підтвердженої рентгенологічно.

Ще одна особливість цього випадку полягає в наявності мікст-інфекції — поряд із COVID-19 виявлено активну Епштейн–Барр вірусну інфекцію (позитивні антитіла IgM), причому відсутність IgG до вірусу Епштейн–Барр може вказувати на первинне інфікування, що вплинуло на перебіг COVID-19 і стало тригером гіперзапалення й розвитку синдрому активації макрофагів.

Загалом COVID-19 у пацієнтів з APECED має тяжкий перебіг, що зумовлено наявністю антитіл до інтерферону I типу в таких пацієнтів, що підтверджено низкою нещодавніх досліджень [2,11,14]. У цілому антитіла до інтерферону I типу впливають і на тяжкість перебігу COVID-19 загалом у популяції та спричиняють близько 20% смертей від COVID-19 [1].

Причиною смерті в цьому випадку була не тільки пневмонія, обумовлена COVID-19, але й прогресуючий синдром активації макрофагів. Цей синдром характеризується гарячкою, гепатоспленомегалією, високим рівнем СРП і феритину, цитопенією і коагулопатією [16]. Терміну «синдром активації макрофагів», який частіше вживають у ревматології щодо ускладнень системного варіанта ювенільного ідіопатичного артриту, також відповідає термін «гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз». Проте на сьогодні однаково часто вживають обидва терміни для позначення «цитокінового шторму», пов'язаного з COVID-19. Найчастішими тригерами синдрому активації макрофагів (гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу) є віруси, серед яких перше місце посідає вірус Епштейна–Барр, а потім — цитомегаловірус [16]. Питання гіперзапалення, «цитокінового шторму», синдрому активації макрофагів (гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу) набуло значної актуальності під час COVID-19 пандемії.

Синдром активації макрофагів (гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз) може зустрічатись і в пацієнтів з ВПІ, зокрема, при хронічній гранулематозній хворобі, синдромі Ді-Джорджі, тяжких комбінованих імунодефіцитах, хворобі

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

Брутона, автоімунному проліферативному синдромі [9], та зумовлювати тяжкий, смертельно небезпечний перебіг інфекції.

Очевидно, у наведеному випадку наявність автоантитіл до інтерферону I типу дало змогу «прорвати» першу лінію захисту противірусного імунітету, що призвело до розвитку другої хвилі масивної цитокінової відповіді з розвитком системного гіперзапалення.

Симптоми в зазначеного пацієнта повністю відповідають критеріям синдрому активації макрофагів (2016) [18] і гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (2004) [7]. У пацієнта відмічено 5 із 8 критеріїв гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (2004): клінічні ознаки (гарячка, спленомегалія); цитопенія з ураженням щонайменше 2 паростків (гемоглобін — <90 г/л, тромбоцитопенія — $<100\times10^9$/л); підвищений рівень тригліцеридів; гіпофібриногенемія та гіперферитинемія. Серед критеріїв синдрому активації макрофагів спостерігали гарячку, гіперферитинемію та всі чотири лабораторні його критерії (тромбоцити — $\leqslant180\times10^9$/л; тригліцериди — >1,76 ммоль/л; фібриноген — ⩽3,6 г/л; АСТ — >48 од/л).

Синдром активації макрофагів (гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз) є рідкісним ускладненням у пацієнтів із різною патологією, у тому числі з ВПІ, що потребує підвищення настороженості до цієї патології серед медичної спільноти [5,7].

Висновки

Перебіг COVID-19 у пацієнтів із ВПІ може бути як безсимптомним, легким, так і смертельно небезпечним, що залежить як від виду імунних порушень, отримуваної терапії, так і від супутніх станів. SARS-CoV-2- в імуноскомпроментованих осіб потребує пильної уваги для вчасної діагностики життєвозагрозливих станів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T et al. (2021). Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. Sci Immunol. 6 (62): eabl4340.
2. Bastard P, Orlova E, Sozaeva L et al. (2021). Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. J Exp Med 5; 18 (7): e20210554. doi: 10.1084/jem.20210554.
3. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. (2021). COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. J Infect. 82 (3): 329–338. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.022.
4. Bode SF, Ammann S, Al—Herz W et al. (2015). The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. Haematologica. 100 (7): 978–988.
5. Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. (2019). Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. Archives of the Balkan Medical Union. 54 (1): 11–19.
6. Boyarchuk O, Predyk L, Yuryk I. (2021). COVID-19 in patients with juvenile idiopathic arthritis: frequency and severity. Reumatologia. 59 (3): 197–199. doi: 10.5114/reum.2021.107590.
7. Boyarchuk O, Volyanska L, Kosovska T, Lewandowicz–Uszynska A, Kinash M. (2018). Awareness of primary immunodeficiency diseases among medical students. Georgian Med News. 12 (285): 124–130.
8. Boyarchuk O, Yarema N, Kravets V et al. (2022). Newborn screening for severe combined immunodeficiency: The results of the first pilot TREC and KREC study in Ukraine with involving of 10,350 neonates. Front Immunol. 13: 999664. doi: 10.3389/fimmu.2022.999664.
9. Boyarchuk O. (2018). Allergic manifestations of primary immunodeficiency diseases and its treatment approaches. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 11 (11): 83–90.
10. Esenboga S, Ocak M, Akarsu A et al. (2021). COVID-19 in Patients with Primary Immunodeficiency. J Clin Immunol. 41 (7): 1515–1522. doi: 10.1007/s10875-021-01065-9.
11. Ferré EMN, Schmitt MM, Ochoa S et al. (2021). SARS-CoV-2 Spike Protein-Directed Monoclonal Antibodies May Ameliorate COVID-19 Complications in APECED Patients. Front Immunol. 12: 720205. doi: 10.3389/fimmu.2021.720205.
12. GOV.UK. (2022). Guidance COVID-19: guidance for people whose immune system means they are at higher risk. URL: https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-for-people-whose-immune-system-means-they-are-at-higher-risk/covid-19-guidance-for-people-whose-immune-system-means-they-are-at-higher-risk.
13. Henter JI, Horne A, Aricó M et al. (2007). HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 48 (2): 124–131. doi: 10.1002/pbc.21039.
14. Kisand K, Link M, Wolff AS et al. (2008). Interferon autoantibodies associated with AIRE deficiency decrease the expression of IFN-stimulated genes. Blood. 112 (7): 2657–2666. doi: 10.1182/blood-2008-03-144634.
15. Kuczborska K, Buda P, Książyk J. (2022). Long-COVID in immunocompromised children. Eur J Pediatr. 181 (9): 3501-3509. doi: 10.1007/s00431-022-04561-1.
16. McGonagle D, Ramanan AV, Bridgewood C. (2021). Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. Nat Rev Rheumatol. 17 (3): 145–157. doi: 10.1038/s41584-020-00571-1.

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

17. Meyts I, Bucciol G, Quinti I et al. (2021). Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. J Allergy Clin Immunol. 147 (2): 520–531. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010.
18. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. (2016). 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. Arthritis Rheumatol. 68: 566–576.
19. 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. [Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Волоха АП, Марушко РВ. (2022). Первинний імунодефіцит: IPEX-синдром. Огляд літератури та клінічний випадок. Сучасна педіатрія. Україна. 2 (122): 63–71]. doi: 10.15574/SP.2022.122.63
20. Yarema NM, Makukh HV, Virstyuk LM, Fedynska OV, Boyarchuk OR. (2022). A clinical case of combined immunodeficiency diagnosed by TREC assay. Modern Pediatrics. Ukraine. 5 (125): 123–127. [Ярема НМ, Макух ГВ, Вірстюк ЛМ, Фединська ОВ, Боярчук ОР. (2022). Клінічний випадок комбінованого імунодефіциту, діагностованого за допомогою визна чення TREC. Сучасна педіатрія. Україна. 5 (125): 123–127]. doi: 10.15574/SP.2022.125.123.

Відомості про авторів:
Гаріян Тетяна Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. https://orcid.org/0000-0002-9882-9831.
Томашівська Тетяна Володимирівна — к.мед.н., медичний директор з лікувальної роботи КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня». Адреса: м. Тернопіль, вул. Клінічна, 1 А; тел. +38 (0352) 52-15-27.
Дивоняк Ольга Миколаївна — зав. інфекційним відділенням КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня». Адреса: м. Тернопіль, вул. Купчинського, 16; тел. +38 (0352) 26-19-02.
Павлишин Галина Андріївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1; телефон +38 (0352) 52-44-92. https://orcid.org/0000-0003-4106-2235.
Боярчук Оксана Романівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1; телефон +38 (0352) 52-44-92. https://orcid.org/0000-0002-1234-0040.
Стаття надійшла до редакції 09.10.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.

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

УДК 616.321/.322-002.2-07-08-039.76-053.2

О.К. Колоскова[1], А.Л. Косаковський[2], І.Б. Горбатюк[1], С.І. Тарнавська[1]

Оптимізація лікування гострого тонзилофарингіту в дитячому віці

[1]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
[2]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 105-115. doi 10.15574/SP.2022.128.105

For citation: Koloskova OK, Kosakovskyi AL, Horbatiuk IB, Tarnavska SI. (2022). Optimization of the treatment of acute tonsillopharyngitis in childhood. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 105-115. doi 10.15574/SP.2022.128.105.

Гострий тонзилофарингіт (ГТФ) у дітей є актуальною і до кінця не вирішеною проблемою, яка має міждисциплінарне значення, що потребує оптимізації діагностики та лікування для поліпшення прогнозу захворювання та якості життя дітей.

Мета — оптимізувати тактику лікування дітей, хворих на ГТФ, шляхом доповнення комплексу терапії препаратами протизапальної та імуномодулювальної дії з оцінкою клінічних та імунологічних маркерів ефективності запропонованого лікування.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувала 51 госпіталізована дитина з клінічним діагнозом ГТФ. Усім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження із визначенням у сироватці крові С-реактивного білка (СРБ) на момент госпіталізації до стаціонару, а на 7-му добу лікування оцінено сироваткову концентрацію інтерлейкіну (ІЛ) -4, -6, -8, фактора некрозу пухлин α (ФНП-α) та інтерферону-γ (γ-ІФН) як маркерів ефективності терапії.

Випадковим методом поділено хворих на дві клінічні групи: І групу сформували 28 пацієнтів (середній вік — 8,0±0,9 року, частка хлопчиків — 53,5±6,1%), хворих та ГТФ, які в комплексній терапії отримували комбінацію стандартизованого екстракту Pelargonium sidoides EPs® 7630 (Умкалор) і комплексного гомеопатичного препарату Тонзилотрен у вікових дозах згідно з інструкцією до препаратів. Решта 23 дитини сформували другу (ІІ) клінічну групу з ГТФ (середній вік — 8,7±1,0 року (p>0,05), частка хлопчиків — 56,5±8,3% (p>0,05), які в аналогічній комплексній терапії не отримували наведеної комбінації і виступали групою порівняння. За основними клінічними характеристиками групи були зіставлювані.

Результати. Отримано достовірно кращі результати лікування хворих на ГТФ дітей у І групі пацієнтів (комбінація препаратів Умкалор та Тонзилотрен) у комплексній терапії, доведені наявністю статистично достовірних шансів легшого клінічного перебігу захворювання на 3-тю добу лікування (оцінка тяжкості ГТФ — <26 балів): атрибутивний ризик — 59,8%, відносний ризик — 2,8 (95% ДІ: 1,1–7,2), співвідношення шансів — 25,6 (9,0–72,6).

Ефективність запропонованої терапії підтверджено на 7-му добу лікування вірогідно нижчим вмістом у сироватці крові прозапальних маркерів ІЛ-8 (15,2±5,4 проти 37,6±7,6 пг/мл) та γ-ІФН (21,8±2,3 пг/мл проти 30,0±1,2 пг/мл) порівняно зі стандартним лікуванням, а також удвічі меншою концентрацією ФНП-α (2,1±0,5 пг/мл проти 4,5±2,5 пг/мл). Застосування комбінації препаратів Умкалор та Тонзилотрен супроводжувалося статистично вірогідним зниженням ризику збереження високої сироваткової концентрації прозапальних цитокінів (СРБ >10,0 мг/л, γ-ІФН та ІЛ-8 >10,0 пг/мл) щодо аналогічного стандартного лікування: зниження абсолютного ризику — 20,8%, зниження відносного ризику — 32,3% при мінімально необхідній кількості хворих — 3,1.

Висновки. Застосування в комплексному лікуванні дітей, хворих на гострий стрептококовий і нестрептококовий тонзилофарингіт, комбінації стандартизованого екстракту Pelargonium sidoides EPs® 7630 (Умкалор) і комплексного гомеопатичного препарату Тонзилотрен показало кращу ефективність порівняно із застосуванням тільки стандартного лікування.

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, гострий тонзилофарингіт, Умкалор, Тонзилотрен, ІЛ-8, СРБ, γ-ІФН.

Optimization of the treatment of acute tonsillopharyngitis in childhood

O.K. Koloskova[1], A.L. Kosakovskyi[2], I.B. Horbatiuk[1], S.I. Tarnavska[1]
[1]Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
[2]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Acute tonsillopharyngitis (ATP) in children is an actual and not fully solved problem, which has interdisciplinary importance and requires optimization of diagnosis and treatment to improve the prognosis of the disease and the quality of life of children.

Purpose — to optimize the tactics of treatment of children with ATP by supplementing the complex of therapy with drugs of anti-inflammatory and immunomodulatory action with the evaluation of clinical and immunological markers of the effectiveness of the proposed treatment.

Materials and methods. We monitored 51 hospitalized children with a clinical diagnosis of ATP. All children underwent a complex clinical and paraclinical examination with the determination of C-reactive protein (CRP) in the blood serum upon admission to the hospital, and on the 7th day of treatment, the serum concentration of interleukin (IL) -4, -6, -8, tumor necrosis factor α (TNFα), and interferon-γ (γ-IFN) as markers of therapy effectiveness.

The patients were randomly divided into 2 clinical groups: the Group 1 was formed by 28 patients (average age — 8.0±0.9 years, the share of boys — 53.5±6.1%) with ATP, who received standard treatment and standardized extract of Pelargonium sidoides EPs® 7630 (Umckalor) and the complex homeopathic drug Tonsilotren in age-related doses according to the instructions. The remaining 23 children formed the clinical Group 2 (average age — 8.7±1.0 years (p>0.05), the share of boys — 56.5±8.3% (p>0.05), and received the same standard treatment for ATP and served as a comparison group. The groups were matched for the main clinical characteristics.

Results. We obtained significantly better results of treatment of children with ATP when using the combination of the drugs Umckalor and Tonsilotren in complex therapy, which are proven by the presence of statistically reliable chances of a milder clinical course of the disease on the 3rd day of treatment (assessment of the severity of ATP — <26 points): attribute risk — 59.8%, relative risk — 2.8 (95% CI: 1.1–7.2), odds ratio — 25.6 (9.0–72.6).

The effectiveness of the proposed therapy was confirmed on the 7th day of treatment by the probably lower content of pro-inflammatory markers IL-8 (15.2±5.4 pg/ml vs 37.6±7.6 pg/ml) and γ-IFN (21.8±2.3 pg/ml vs. 30.0±1.2 pg/ml) compared to standard treatment, as well as twice lower TNF-α concentration (2.1±0.5 pg/ml vs. 4.5±2.5 pg/ml). The use of the combination of the drugs Umckalor and Tonsilotren was accompanied

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

by a statistically significant reduction in the risk of maintaining a high serum concentration of pro-inflammatory cytokines (CRP — >10.0 mg/l, γ-IFN and IL-8>10.0 pg/ml) in relation to the standard treatment: absolute risk reduction — 20.8%, relative risk reduction — 32.3% with the minimum required number of patients to treat — 3.1.

Conclusions. In the complex treatment of children with ATP, the use of a combination of the standardized extract of Pelargonium sidoides EPs® 7630 (Umckalor) and the complex homeopathic drug Tonsilotren demonstrated better effectiveness compared to the same standard treatment.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, acute tonsillopharyngitis, Umckalor, Tonsilotren, IL-8, CRP, γ-IFN, TNF-α.

Гострий тонзилофарингіт (ГТФ) є однією з найчастіших причин звернень по медичну допомогу до педіатрів або лікарів першого контакту [40]. Раніше показано, що в умовах високого рівня ресурсів близько 15% дітей шкільного віку та 4–10% дорослих щорічно страждають на епізод симптоматичного фарингіту, викликаного *Streptococcus pyogenes*, а за умови обмежених ресурсів ці показники зростають у 5–10 разів.

Гострі респіраторні інфекції в дитячому віці у 95% випадків спричиняються вірусними патогенами [38], і ГТФ, зокрема, такі його симптоми, як нездужання, лихоманка, біль у горлі, є закономірним проявом таких респіраторних епізодів з їхнім самообмежувальним характером перебігу. Етіологічне значення піогенного стрептокока (*Streptococcus pyogenes*, β-гемолітичний стрептокок групи А — GABS) у розвитку ГТФ у дитячому віці сягає максимуму в субпопуляції підлітків, практично не трапляється до 3-річного віку і коливається в межах 20–30%. Водночас дослідження останніх років [40] показало, що в субпопуляції хворих, середній вік яких становив 3,5 року, наявність GABS-фарингіту підтверджено у 11,4% випадків, без достовірної відмінності між дітьми з наявною вірусною інфекцією та без неї (12,4% проти 9,3%, p=0,4857). І хоча в малюків до 3-річного віку поширеність GABS була статистично меншою, ніж у старших дітей (1,8% проти 19,4%, p<0,0001), клінічна картина вірусного запалення не виключала можливості коінфекції, спричиненої GABS.

Безсумнівно, клінічна мімікрія симптомів ГТФ вірусної та бактеріальної етіології викликає значні утруднення щодо стартового вибору оптимального лікування, а бактеріологічні засіви вимагають лабораторного забезпечення і не допомагають у ситуаційному вирішенні практичного питання щодо етіотропного лікування. Залишаються актуальними застереження щодо можливості розвитку віддалених ускладнень стрептококової інфекції із залученням серця і нирок та можливою інвалідністю хворих. Усе це сумарно, разом із низкою інших чинників, сприяє невиправдано частому застосуванню антибактеріальної терапії при ГТФ у дитячому віці [23].

Виокремлення гострого фарингіту від захворювання на гострий тонзиліт, з практичної точки зору, є проблематичним, а з теоретичної — все ж ніби полегшує етіологічний вектор у терапії, оскільки вважається, що фарингіт — це переважно вірус-індуковане запалення глотки з ураженням слизової піднебінних мигдаликів, аденоїдів, носа, язичка та м'якого піднебіння. Натомість тонзиліт — це поліетіологічне (бактеріальне або вірусне) запалення мигдаликів з ексудацією і/або лімфаденопатією [1]. Водночас принципових клінічних відмінностей, які могли б допомогти в оптимізації тактики етіотропного лікування, зокрема, з точки зору зменшення необґрунтованого навантаження антибіотиками, не існує [8]. Окрім того, щороку реєструється близько 600 млн епізодів гострого фарингіту, спричиненого GABS [42].

Респіраторні віруси є найчастішою інфекційною причиною гострого фарингіту, зокрема, аденовіруси, риновіруси, збудники грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, що становить 50–80% випадків. При цьому частота гострого фарингіту, спричиненого β-гемолітичними стрептококами групи С і G, не перевищує 5–20% випадків у дитячій популяції, вірусом Епштейн—Барра — 1–10% (як складова системних проявів захворювання). Описано роль інших вірусів (Коксакі, ECHO, герпес І типу, а у складі системної картини — цитомегаловірусу, збудника краснухи, кору, ВІЛ тощо). Визначено етіологічну роль також бактеріальних патогенів (*Chlamydia pneumoniae, Staphylococcus aureus, Corynebacterium dyphtheriae, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Arcanobacterium haemolyticum, Fusobacterium necrophorum*), при поширеності останніх не більше 5%. Клінічна картина гострого фарингіту супроводжує також і такі стани: PFAPA-синдром,

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

хворобу Кавасакі, пост-аденотонзилектомічний ексудат, агранулоцитоз.

Тонзиліт, як правило, є результатом інфекції, яка може бути вірусною або бактеріальною з переважанням етіологічної ролі вірусних патогенів. Найпоширенішими вірусними збудниками є ті, що викликають звичайну застуду: риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус і коронавірус, які зазвичай мають низьку вірулентність і зрідка призводять до ускладнень. Як причина гострого тонзиліту, GABS характеризується убіквітарною поширеністю, переважає в країнах із помірним кліматом на густонаселених територіях і значно залежить від рівня доходів та соціально-економічного статусу.

Зі слизової мигдаликів також культивуються *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenza* [37], бактеріальну природу гострого тонзиліту можуть визначати аеробні та анаеробні збудники. Бактеріальний тонзиліт у невакцинованих пацієнтів може бути спричинений *Corynebacterium diphtheriae*, що залишається актуальним дотепер через низьке охоплення населення ревакцинацією від дифтерії [4].

Зараження GABS відбувається при безпосередньому контакті, після якого прогнозована захворюваність сягає половини контактних осіб. Особливо активно відбувається передача збудника від симптомних хворих у періоді розпалу захворювання, причому інкубаційний період ГТФ стрептококової етіології не перевищує 2–5 діб.

Агресивність і наслідки стрептококової інфекції зумовлені наявністю у *Streptococcus pyogenes* так званих суперантигенів (SAgs), які являють собою сімейство доволі потужних міогенів, що володіють здатністю надміру стимулювати Т-лімфоцити і, як наслідок, спричиняти гіперпродукцію прозапальних медіаторів та цитокінів. Описано причинно-наслідкові зв'язки SAgs із розвитком інвазивних інфекцій (некротичний фасциїт [19] і синдром стрептококового токсичного шоку [15], хвороба Кавасакі [26], псоріаз [20] і гостра ревматична лихоманка [2]). Проте прямі докази участі SAgs у захворюваннях, спричинених *Streptococcus pyogenes,* залишаються непереконливими, причому, на думку окремих авторів, ерадикація збудника за допомогою антибіотиків не визначає зменшення ризику розвитку ускладнень [11].

Водночас слід визнати, що широкий спектр спричинених GABS захворювань (від малосимптомних до тяжких інвазивних інфекцій) залишається вагомим тягарем [13] унаслідок молекулярної еволюції збудника і появи пандемічних його штамів [18]. Видозміни в геномі GABS пояснюють можливості викликати клінічну презентацію інфекційного процесу, зокрема, у ротоглотці, або спричиняти безсимптомне носійство, уникнувши ідентифікації збудника імунною системою організму хазяїна [4].

З поправкою на особливості імунологічної ситуації, носійство GABS у дитячій популяції може досягати 15%, серед дорослих — до 20%, проте практично не асоціюється з ризиком пізніх негнійних ускладнень. Водночас існують окремі клінічні особливості перебігу ГТФ (зокрема, у поєднанні з іншими системними проявами), які полегшують диференційно-діагностичний процес. Так, для інфекційного мононуклеозу («хвороба поцілунків»), який переважно спричинюється вірусом Епштейн—Барра, характерними є поступовий початок із субфебрилітетом, астенією і нездужанням упродовж декількох днів, поява білуватого ексудату або нашарувань на мигдаликах, тривала лихоманка, шийна, пахвинна або пахова поліаденопатія, гепатоспленомегалія із симптоматичним або безсимптомним гепатитом, обструкція верхніх дихальних шляхів (частіше в дошкільному віці). Після введення β-лактамів у хворих часто з'являється макуло-папульозний висип, що додатково свідчить на користь мононуклеозу.

Для ГТФ аденовірусної етіології доволі специфічними є поява білуватого двобічного ексудату на мигдаликах, двобічний підщелепний лімфаденіт, висока лихоманка (часто має «двогорбий» характер перебігу), катаральний або псевдомембранозний кон'юнктивіт.

Герпес-стоматит, спричинений вірусом герпесу I типу, проявляється везикулярними ураженнями слизової, двобічною ексудацією на мигдаликах, високою лихоманкою. Ентеровірусні інфекції, викликані збудниками Коксакі, ECHO, маніфестують у вигляді герп-ангіни, висипом на обличчі везикулярного характеру, високою лихоманкою, супутніми явищами гастроентероколіту. Відсутність відповіді на призначену антибіотикотерапію є додатковим підтвердженням вірусного походження ГТФ.

Прискіпливої уваги, особливо у не щеплених дітей, вимагають випадки ГТФ, підозрілі щодо можливої причинної ролі збудника дифтерії. Так, інфекції, спричиненій *Corynebacterium*

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

diphtheriae, притаманні такі ознаки: адгезивна псевдомембранозна ангіна з сірувато-білими нашаруваннями, виразна поліаденопатія, неприємний запах із рота, блідість шкірних покривів, субфебрилітет або нормотермія, набряк у ділянці шиї. Такі пацієнти потребують термінового (на *cito!*) обстеження і в разі позитивного результату — введення протидифтерійної сироватки впродовж перших 72 год від початку захворювання.

Гнійні ускладнення ГТФ, такі як середній отит, перитонзилярне абсцедування, синусит, шкірні бактеріальні інфекції, трапляються нечасто, на рівні 1,4% випадків ГТФ [25]. Варто зазначити, що впродовж останнього десятиліття посилилася увага до пізніх ускладнень стрептококової інфекції, зокрема ревматичної хвороби серця, частота якої у світі, за даними літератури [7,31], зросла з 15 млн до 40,5 млн випадків у період 2005–2019 рр. Залишається догмою патогенетичний зв'язок цієї імуноопосередкованої патології з GABS-фарингітом, що запускає імунні реакції [6], хоча обговорюється роль інших стрептококових інфекцій [32].

Враховуючи частоту вірусної етіології, основним методом лікування гострого тонзиліту є підтримувальна терапія, включаючи аналгезію та гідратацію; пацієнти нечасто потребують госпіталізації [3]. Для більшості пацієнтів ГТФ є самообмежувальним захворюванням, левова частка збудників тонзиліту належить до нормофлори і не потребує повної ерадикації [33]. Це додатково підкреслює актуальність виявлення випадків, спричинених *Streptococcus pyogenes,* для своєчасної та ефективної ерадикації. Намагання оптимізувати етіотропну терапію ГТФ і зменшити навантаження антибактеріальними препаратами на дитячий організм відображено створенням низки діагностичних констеляційних систем, заснованих на клінічній оцінці окремих симптомів, отриманих на великих групах пацієнтів із позитивними результатами засіву на *Streptococcus pyogenes.* Діагностична шкала Centor (1981 р.) використовується для визначення ймовірності стрептококової етіології ГТФ у хворих віком від 15 років, ця шкала модифікована McIsaac у 2000 р. для дітей віком від 5 років, а шкала Wald (1998 р.) побудована з урахуванням сезонності. За усіма наведеними діагностичними шкалами висновок про стрептококову етіологію ГТФ будується на підставі констеляції максимальної суми балів, хоча ймовірність цієї події не перевищує 65%. Окрім того, залучені симптоми, якщо і асоціюються з належністю збудника ГТФ до бактеріальних патогенів, все ж не дають змоги встановити приналежність саме до GABS. Інші бактеріальні збудники не потребують ерадикації за допомогою антибіотиків, що ставить під сумнів доцільність застосування антимікробних засобів на підставі використання даних клінічних шкал.

На противагу цьому, отримані нами дані [17] свідчать про те, що сумарна оцінка стану хворого на ГТФ <3,0 бала за діагностичною системою Centor свідчить про ймовірність нестрептококової природи захворювання зі специфічністю тесту 90,9% (95% ДІ: 83,5–90,5) і підвищує його посттестову вірогідність на 8,7%. Отже, саме низька сума балів дає змогу лікареві ефективно спростувати етіологічну роль β-гемолітичного стрептокока, що узгоджується з думкою інших дослідників [22], які підкреслюють, що навіть за максимальної оцінки за шкалою Centor ймовірність виділення GABS не перевищує 56%, за максимальної оцінки за шкалою McIsaac — 51–53%. Отже, навіть за наявності в пацієнта максимальної оцінки не можна з упевненістю встановити діагноз стрептококового фарингіту, імовірність якого відповідає рівню підкинутої монети, тоді як наведені констеляційно-діагностичні шкали дають змогу ефективно виявляти групу пацієнтів із низьким ризиком ГТФ, викликаного GABS (за оцінки ⩽1 бал цей ризик не перевищує 10%) і, таким чином, зменшувати тягар непотрібної антибіотикотерапії.

Важливо відзначити ризики неналежного використання антибіотиків, зокрема, формування антибактеріальної резистентності, шлунково-кишкові розлади, діарею, інфекцію *Clostridium difficile* та зростання вартості лікування [12]. Крім того, хоча антибіотики можуть зменшити гнійні ускладнення і тривалість симптомів, цей ефект незначний [14], оскільки тривалість симптомів скорочується лише на 16 годин.

Користь від антибіотиків, швидше за все, спостерігається в популяціях із високим ризиком ускладнень, особливо ревматичної хвороби серця та ревматичної лихоманки. З огляду на це не втрачає актуальності санація структур лімфоглоткового кільця та передусім ефективна ерадикація GABS шляхом оптимізації лікування ГТФ, спричиненого GABS [2], для запобігання гострої ревматичної гарячки та ревматичного ураження серця. Сучасні схеми ерадикаційної терапії добре відомі [30], базуються на достат-

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

ньо високій чутливості збудника до β-лактамів. Пеніцилін або амоксицилін є препаратами вибору через їхній вузький та спрямований спектр дії, рідкісні побічні ефекти та доступну вартість. Стійкість β-гемолітичного стрептокока *in vitro* до пеніциліну/амоксициліну у світі не описана. За даними Кокрайнівського огляду [36], наразі не існує переконливих доказів переваг стосовно пеніциліну в лікуванні GABS-ГТФ інших антибактеріальних засобів. Винятком із низьким рівнем доказовості є карбацефем, проте в Україні він не зареєстрований [10].

Існують суперечності і щодо симптоматичної терапії, яка застосовується при ГТФ. Так, остання редакція німецької настанови з лікування ангіни [24] із сильним рівнем доказовості рекомендує відмовитися від місцевих антисептичних і/або антибіотичних препаратів для горла, оскільки переважна більшість випадків гострого болю в горлі спричинена вірусними збудниками, а такі фармакологічні середники можуть спричинити серйозні побічні реакції.

Отже, ГТФ і наразі залишається актуальною і до кінця не вирішеною проблемою, що має міждисциплінарне значення, для вирішення якої потрібні зусилля щодо оптимізації діагностики та лікування дітей, поліпшення прогнозу захворювання, якості життя та скорочення потреби в хірургічному лікуванні [28] шляхом впровадження в практику сучасних наукових даних, отриманих на засадах доказовості [27,29].

Мета дослідження — оптимізувати тактику лікування дітей, хворих на ГТФ, шляхом доповнення комплексу терапії препаратами протизапальної та імуномодулювальної дії з оцінкою клінічних та імунологічних маркерів ефективності запропонованого лікування.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувала 51 госпіталізована дитина з клінічним діагнозом ГТФ, яка отримувала комплексне лікування в умовах відділення крапельних інфекцій ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» упродовж 2019 р. Клінічний діагноз встановлювали відповідно до чинних критеріїв діагностики та з огляду на результат комплексного клініко-параклінічного обстеження, яке доповнювали за рахунок розробленої та впровадженої констеляційної таблиці оцінки тяжкості перебігу ГТФ. Використання таблиці полягало в додаванні оцінки виразності 30 симптомів ГТФ, кожний з яких оцінювали так: 0 балів — відсутність проявів, 1 бал — помірні, 2 бали — середні, 3 бали — виражені, 4 бали — значно виражені ознаки. Отже, максимальна сума балів може сягати 120.

Після інформованої згоди батьків дітей проводили поглиблене параклінічне обстеження з визначенням у сироватці крові С-реактивного білка (СРБ) на момент госпіталізації до стаціонару з діагностичною метою, а на 7-му добу лікування — сироваткової концентрації інтерлейкіну (ІЛ) -4, -6, -8, фактора некрозу пухлин — α (ФНП-α) та інтерферону-γ (γ-ІФН) для оцінки ефективності лікування.

Сироватковий вміст СРБ (мг/л) визначали методом імунотурбідиметричного аналізу з використанням відповідних реактивів для дослідження рівня СРБ у сироватці (Beijing Century World Biotechnology Co., Ltd.). Сироватковий вміст ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 (пг/мл), концентрацію у сироватці крові γ-ІФН (пг/мл) і ФНП-α (пг/мл) досліджували за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) згідно з протоколом виробника з використанням реактивів («Вектор БЕСТ») для імуноферментного визначення концентрації вищезазначених цитокінів у біологічних рідинах людини в імунологічній лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Спектр імунологічних досліджень, проведених нами з метою оцінки ефективності запропонованого лікування (схема Умкалор + Тонзилотрен), базувався на тому, що піднебінний мигдалик є органом першої лінії захисту від патогенних агентів, локусом рецидивних запальних процесів та водночас ефекторною складовою системного гуморального та клітинного імунітету, ба навіть пошкоджені мигдалики можуть зберігати імунну компетентність [35]. Зокрема, у наведеному дослідженні автори підтвердили зростання продукції цитокінів Th_1-субпопуляцією лімфоцитів (TNF-α та IFN-γ) порівняно із синтезом протизапальних цитокінів клітинами Th_2-типу при рекурентному тонзиліті. Отже, наведений цитокіновий профіль можна вважати сурогатним маркером виразності запального процесу в мигдаликах.

Для експрес-діагностики стрептококової етіології ГТФ і виявлення GABS у мазках-відбитках із мигдаликів використовували «Стрептатест» виробництва «Dectra Pharm» (Франція). Тест здійснювали відповідно до інструкції виробника. Позитивний результат швидкого тесту на GABS вважали достатнім

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

для етіологічної діагностики, а в разі негативного тесту проводили додаткове бактеріологічне дослідження матеріалу на відповідних живильних середовищах у бактеріологічній лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Відсутність стрептококової етіології ГТФ підтверджували за негативного результату швидкого тесту та бактеріологічного дослідження.

З метою додаткового підтвердження бактеріальної або вірусної природи захворювання при госпіталізації дітей до відділення, до початку антибактеріальної терапії, досліджували вміст СРБ у сироватці крові. Наведену комбінацію препаратів Умкалор + Тонзилотрен у вікових дозах призначали незалежно від результатів швидкого тесту, випадковим методом, на підставі інформованої згоди батьків дітей на участь у дослідженні.

Дослідження виконували відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Одержані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерного пакету «Statistica 6» StatSoft і ExcellXP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Правильність нульової гіпотези визначали з урахуванням рівня значущості «pt» (за Стьюдентом), «pφ» (метод кутового перетворення Фішера) з імовірністю помилки <5%. Ризик реалізації події вивчали з урахуванням атрибутивного (АР) та відносного (ВР) ризиків, а також співвідношення шансів (СШ) події з визначенням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ).

Ефективність лікування ГТФ оцінювали з позицій клініко-епідеміологічного аналізу за зниженням АР і ВР з урахуванням мінімальної кількості хворих, яких слід пролікувати для отримання одного позитивного результату.

Результати дослідження та їх обговорення

У загальній когорті пацієнтів наявність GABS у мазках зі слизової мигдаликів підтвердили у 30,3% випадків (підгрупа GABS+, n=20), а відсутність стрептококової інфекції зареєстрували відповідно у 69,7% пацієнтів (підгрупа GABS-, n=31). З діагностичною метою використовували швидкий «Стрептатест» і підтверджували за даними бактеріологічного засіву.

Пацієнтів, які увійшли в дослідження, з урахуванням особливостей призначеного лікування поділили на дві клінічні групи порівняння. Першу (I) групу сформували 28 пацієнтів, хворих та ГТФ, які в складі комплексної терапії отримували комбінацію стандартизованого екстракту Pelargonium sidoides EPs® 7630 (Умкалор) і комплексного гомеопатичного препарату Тонзилотрен у вікових дозах згідно з інструкціями до препаратів. Решта 23 пацієнтів сформували другу (II) клінічну групу дітей, які отримували аналогічне лікування з приводу ГТФ, але без комбінації Умкалор і Тонзилотрен, та виступали групою порівняння.

Зазначену комбінацію препаратів Умкалор і Тонзилотрен призначили випадковим методом за інформованої згоди батьків дітей з 1-го дня госпіталізації незалежно від результатів швидкого «Стрептатесту», таким чином, що цю комбіновану терапію отримали 46,4% хворих підгрупи GABS+ та 65,2% пацієнтів підгрупи GABS-.

Загальну характеристику груп хворих наведено в таблиці 1.

Отже, за основними клінічними показниками створені групи хворих були зіставлювані, не встановлено суттєвих відмінностей за основними клінічними показниками в підгрупах GABS+ і GABS-. Цікаво, що, за винятком пацієнтів підгрупи GABS+, виявлено закономірність до переважання частки хлопчиків в основних групах та підгрупі GABS-. Проте саме чоловіча стать, за даними наукових джерел, є одним із численних факторів схильності до формування стрептококового ГТФ та його рецидивування [9]. Водночас найменша частка мешканців сільських районів у підгрупі GABS+ у нашому дослідженні співпадала з характерною

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M±m)

Клінічна група, підгрупа	Кількість хворих	Стать (%)		Місце помешкання (%)		Вік (роки)
		хлопчики	дівчатка	місто	село	
I група	28	53,5±6,1	46,5±6,1	53,5±6,03	46,5±6,03	8,0±0,9
II група	23	56,5±8,3	43,5±8,3	39,1±8,6	60,9±8,6	8,7±1,0
GABS+ підгрупа	20	27,3±7,2	72,7±8,2	81,8±6,8	18,2±5,3	7,5±1,5
GABS- підгрупа	31	52,2±6,8	47,8±8,6	56,6±8,3	43,6±6,7	8,0±1,1
Pt, Pφ		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Примітки: GABS+ — «Стрептатест» і/або бакзасів на GABS позитивний; GABS- — «Стрептатест» і бакзасів негативні.

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

для β-гемолітичного стрептокока епідеміологічною схильністю до поширення за умов скупчення населення і тісного контакту [39]. Показано, що проживання в умовах міста статистично достовірно підвищувало шанси стрептококової етіології ГТФ в обстеженій когорті пацієнтів порівняно з хворими дітьми, які проживали в сільській місцевості: СШ — 3,4 (95% ДІ: 1,9–6,6), ВР — 1,8 (95% ДІ: 1,2–2,8), АР — 30,0%.

Клінічну оцінку характеру перебігу ГТФ у динаміці лікування обстежених дітей здійснювали з використанням розробленої констеляційної таблиці оцінки тяжкості перебігу ГТФ упродовж тижня госпіталізації. Динамічні результати такої бальної оцінки наведено на рисунку 1.

За даними рисунка 1, при однаковій оцінці тяжкості ГТФ у групах порівняння в 1-шу добу госпіталізації дітей обох клінічних груп, у подальшому хворі, які отримували комбінацію препаратів Умкалор і Тонзилотрен, демонстрували стабільну тенденцію до легшого перебігу захворювання, причому на 2 і 3-тю добу ці відмінності в групах характеризувалися статистичною достовірністю.

Так, на 3-тю добу лікування бальна оцінка тяжкості, яка перевищувала середньогрупову (26 балів), мала місце в I клінічній групі у 46,5% випадків, а у II групі — у 95,7% спостережень (p_φ<0,05).

Краща ефективність лікування хворих I групи шляхом застосування комбінації препаратів Умкалор і Тонзилотрен підтверджувалася статистично достовірними шансами легшого клінічного перебігу захворювання на ГТФ на 3-тю добу лікування (оцінка тяжкості ГТФ — <26 балів) порівняно з дітьми II групи порівняння: АР — 59,8%, ВР — 2,8 (95% ДІ: 1,1–7,2), СШ — 25,6 (9,0–72,6).

У таблиці 2 наведено показники клініко-епідеміологічного ризику досягнення достовірно легшого перебігу основних симптомів ГТФ на 3-тю добу лікування в дітей, які отримували комбінацію Умкалор і Тонзилотрен.

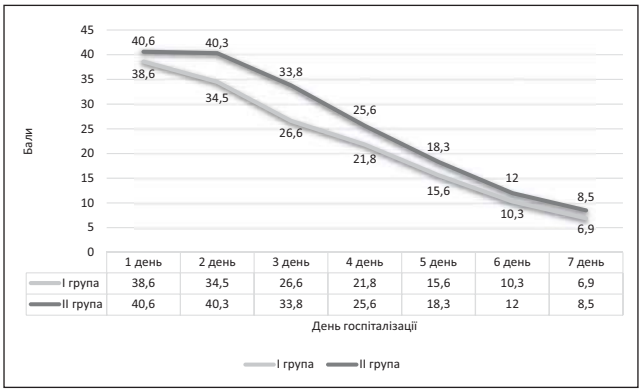

Рис. 1. Динамічна характеристика (у балах) тяжкості перебігу гострого тонзилофарингіту в дітей клінічних груп порівняння

Отже, застосування комбінації препаратів Умкалор і Тонзилотрен поліпшувало перебіг ГТФ у дітей I групи, сприяло полегшенню виразності основних симптомів, зокрема, на 3-тю добу лікування. Клініко-епідеміологічний аналіз показав, що наведена терапевтична тактика підвищувала шанси легшого перебігу на 3-тю добу лікування: підвищення АР — 49,2%, підвищення ВР — 91,9% практично в кожного пацієнта (мінімальна кількість хворих — 1,0).

З урахуванням імовірності більш виразного запального процесу у хворих на ГТФ, спричинений GABS, було доцільним порівняти бальну оцінку тяжкості перебігу захворювання в дітей цієї підгрупи залежно від того, чи вони отримували комплекс Умкалор і Тонзилотрен. Так, на 3-тю добу лікування середній бал тяжкості ГТФ у підгрупі GABS+ становив 32,0±2,5 бала, у хворих цієї підгрупи, які отримували стандартне лікування, — 34,4±2,5 бала, а на тлі застосування комбінації Умкалор і Тонзилотрен — лише 28,4±4,8 бала (в усіх випадках pt>0,05). Попри відсутність статистично достовірних відмінностей, що ми пояснювали нечисленністю підгруп, можна припустити, що клінічна симптоматика стрептококового ГТФ краще контролюється комбінацією Умкалор і Тонзилотрен, ніж стандартною терапією.

На 1-шу добу стаціонарного лікування дітям, які увійшли в дослідження, незалежно від гру-

Таблиця 2

Показники клініко-епідеміологічного ризику досягнення симптоматичної ефективності комбінації Умкалор і Тонзилотрен на 3-тю добу лікування (у балах)

Симптом ГТФ	Показник клініко-епідеміологічного ризику		
	СШ (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)	АР, %
Біль у горлі	2,3 (1,2–4,3)	1,5 (1,0–2,3)	20,7
Кашель	6,5 (3,4–12,1)	2,7 (2,0–3,6)	43,4
Набряк мигдаликів	12,3 (4,3–35,3)	2,2 (0,8–5,8)	49,1
Нашарування	25,1 (8,9–70,5)	2,8 (1,1–7,2)	59,7

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

Таблиця 3

Вміст окремих цитокінів та інтерлейкінів на 7-му добу лікування дітей груп і підгруп порівняння

Клінічна група, підгрупа	Кількість хворих	Цитокіни			
		ІЛ-6 (пг/мл)	ІЛ-8 (пг/мл)	ФНП-α (пг/мл)	ІФН-γ (пг/мл)
I група	28	14,1±3,4	15,2±5,4	2,1±0,5	21,8±2,3
II група	23	8,7±3,0	37,6±7,6	4,5±2,5	30,0±1,2
GABS+ підгрупа	20	9,2±2,8	37,9±7,2	2,1±0,7	25,4±2,7
GABS- підгрупа	31	13,3±3,4	16,6±5,1	4,2±1,2	25,4±1,8
Pt, Pφ		>0,05	I:II, GABS+:GABS- <0,05	>0,05	I:II<0,05

пової приналежності визначали рівень СРБ для поліпшення діагностичних процедур за різної етіології ГТФ. Дослідження вмісту в сироватці крові СРБ на момент госпіталізації дітей до стаціонару не дало змоги виявити статистично значущі розбіжності між групами і підгрупами порівняння, що, можливо, додатково підтвердило їхню зіставлюваність. Показано, що в I групі середній рівень СРБ у сироватці крові становив 5,18±0,9 мг/л, у II групі — 5,57±1,1 мг/л, а в підгрупах GABS+ і GABS- — 6,1±1,3 мг/л і 4,5±0,8 мг/л відповідно (в усіх випадках pt>0,05). Використовуючи розподільчу точку сироваткової концентрації СРБ ⩾10,0 мг/л, яка вважається критерієм бактеріальної інфекції, нами не встановлено статистично достовірних відмінностей за цим показником у клінічних групах і підгрупах порівняння. Водночас у підгрупі хворих із підтвердженою стрептококовою інфекцією зазначений вміст СРБ виявлено у 47,1% випадків, а в підгрупі GABS- — тільки у 24,2% спостережень, а отже, наявність GABS у мазках із поверхні мигдаликів асоціювалася зі зростанням вмісту СРБ у сироватці крові >10 мг/л: АР — 24,9%, ВР — 1,6 (95% ДІ: 1,1–2,4), СШ — 2,8 (95% ДІ: 1,5–5,1). Виходячи з цього, такий імунологічний маркер у перевищенні зазначеної розподільчої точки можна оцінювати з позиції ризику бактеріального запалення, спричиненого GABS.

Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури [34] щодо задовільної чутливості наведеного запального біомаркера, проте за обмеженої діагностичної цінності через його недостатню специфічність.

Для оцінки впливу запропонованої та впровадженої схеми лікування Умкалор + Тонзилотрен на запальний процес при ГТФ вивчався вміст окремих інтерлейкінів та цитокінів у сироватці крові дітей клінічних груп і підгруп порівняння на 7-му добу лікування в стаціонарі (табл. 3).

За даними таблиці 3, під впливом комплексного лікування з використанням комбінації препаратів Умкалор і Тонзилотрен у дітей I клінічної групи спостерігалися позитивні зрушення у вмісті основних прозапальних інтерлейкінів та цитокінів зі статистично вірогідними відмінностями стосовно ІЛ-8 та γ-ІФН. Водночас у підгрупі GABS+ на 7-му добу лікування спостерігався вищий вміст ІЛ-8, на противагу тенденціям із боку інших цитокінів, вміст яких, мабуть, відображав вплив антибактеріальної терапії на ерадикацію збудника і зменшення активності запального процесу.

Це узгоджується з результатами, отриманими дослідниками на прикладі гострих респіраторних інфекцій [16], де встановлено кореляційні зв'язки ІЛ-8 із клінічними показниками тяжкості інфекційно-запального процесу, з огляду на те, що цей інтерлейкін визначає рекрутинг та активацію нейтрофілів.

Отже, як маркер ефективного лікування, що не мало етіологічної селективності, середній вміст ІЛ-8 на 7-му добу лікування в представників I клінічної групи практично співпадав за аналогічним показником у підгрупі нестрептококових тонзилітів (GABS-), а для дітей, які отримували стандартне лікування (II група), відображав збереження активності запального процесу, аналогічного стрептокок-опосередкованому запаленню (підгрупа GABS+). З цієї точки зору призначений комплекс лікування з додаванням Умкалор і Тонзилотрен демонструє доведену високу протизапальну ефективність.

Це підтверджувалося статистично достовірним зменшенням середньогрупового показника сироваткової концентрації γ-ІФН і тенденцією до дворазового зниження концентрації ФНП-α під впливом призначеного лікування хворим I групи. Отримані результати видаються доволі важливими, оскільки ці хемокіни є потужними ініціаторами цитокінового шторму, зокрема при

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

COVID-19 [21], а отже, чітко та повно відображують активність запального процесу.

Слід зауважити, що вміст протизапального ІЛ-4 на 7-му добу лікування в дітей основних клінічних груп практично збігався і сягав у хворих I групи 1,1±0,5 пг/мл, а у II групі — 1,0±0,4 пг/мл (pt>0,05).

Комплексне використання вивчених цитокінів (СРБ, γ-ІФН, ІЛ-8) у значеннях, які перевищували розподільчі для вірусних і бактеріальних інфекцій (відповідно >10,0 мг/л для СРБ і >10,0 пг/мл для γ-ІФН та ІЛ-8), на 7-му добу лікування чітко відображувало зниження активності запального процесу під впливом комбінації препаратів Умкалор і Тонзилотрен, оскільки в дітей I клінічної групи мало місце статистично вірогідне зниження ризику збереження концентрації цих цитокінів, вище за наведене референтне значення. Так, щодо хворих II клінічної групи зниження АР даної події сягало 20,8%, зниження ВР — 32,3% при мінімально необхідній кількості хворих — 3,1.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури стосовно кращої ефективності комплексного застосування прозапальних маркерів із діагностичною і прогностичною метою при гострій респіраторній патології, зокрема, тонзилітах [41].

Важливо зазначити, що в нашому дослідженні перевищення референтних значень для комплексу вивчених прозапальних маркерів СРБ+ІЛ-8+γ-ІФН на 7-му добу лікування в підгрупі з підтвердженою стрептококовою інфекцією (GABS+) визначалось у 55,0% випадків, а при нестрептококових ГТФ — у 38,7% спостережень (p_{φ}>0,05). Отже, комплексне використання цієї діагностичної тріади, кожний із компонентів якої перевищував відповідне референтне значення, характеризувалася підвищенням шансів збереження бактеріального запалення на 7-му добу лікування у хворих підгрупи GABS+ щодо підгрупи GABS-: АР — 17,0%, ВР — 1,4 (95% ДІ: 1,0–1,9), СШ — 1,9 (1,1–3,5). З клінічної точки зору, це може бути відображенням певної рефрактерності запального процесу до призначеного лікування з приводу стрептококового ГТФ, і, мабуть, визначає доцільність посилення ефекту такої терапії шляхом введення препаратів комплексної протизапальної дії.

Виходячи з цього, з клінічної точки зору, важливим було провести порівняльний аналіз вмісту прозапальних імунологічних маркерів

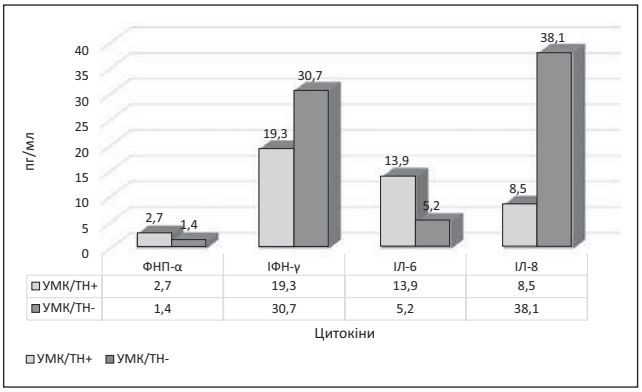

Рис. 2. Вміст окремих цитокінів та інтерлейкінів на 7-му добу лікування в дітей з GABS-тонзилофарингітом з урахуванням комплексного лікування

у представників підгрупи GABS+ залежно від призначеного лікування. Цікавим було оцінити, чи впливає комбінація Умкалор і Тонзилотрен на бактеріальне запалення, спричинене β-гемолітичним стрептококом (рис. 2).

Отже, лікування з використанням комбінації Умкалор і Тонзилотрен у дітей із ГТФ, спричиненим GABS, сприяє вірогідно нижчій сироватковій концентрації таких важливих прозапальних цитокінів, як ІФН-γ та ІЛ-8, проте не ІЛ-6.

Тривалість стаціонарного лікування в дітей I клінічної групи, які отримували в комплексі терапії препарати Умкалор і Тонзилотрен, була меншою в середньому на 2,8 доби, цих пацієнтів з ознаками клінічного одужання виписували в середньому на 9,0±0,8 доби. Важливо зазначити, що в подальшому катамнестичне опитування підтвердило кращу опірність респіраторним інфекціям у хворих, які отримали зазначене комплексне лікування. Зокрема, кількість епізодів респіраторних інфекцій за наступний календарний рік у цих дітей у середньому становила 2,0±0,1 епізод/рік, а у представників II клінічної групи — 2,6±0,3 епізод/рік (p>0,05).

Висновки

Застосування в комплексному лікуванні дітей, хворих на гострий стрептококовий і нестрептококовий тонзилофарингіт, комбінації стандартизованого екстракту Pelargonium sidoides EPs® 7630 (Умкалор) і комплексного гомеопатичного препарату Тонзилотрен показало достовірно кращу ефективність порівняно з аналогічним комплексним лікуванням, але без комбінації Умкалор і Тонзилотрен. Це підтверджується:

- легшим клінічним перебігом захворювання: за оцінкою на 3-тю добу лікування СШ — 25,6, ВР — 2,8, АР — 59,8%;

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

• зростанням клініко-епідеміологічного ризику швидшого полегшення симптомів на 3-тю добу лікування: підвищення АР — 49,2%, підвищення ВР — 91,9%, мінімальна кількість хворих — 1,0;

• сприятливішою клінічною динамікою захворювання, спричиненого GABS: середній бал тяжкості на 3-тю добу зменшувався в 1,3 разу;

• вірогідно нижчим вмістом у сироватці крові прозапальних маркерів ІЛ-8 (15,2±5,4 проти 37,6±7,6 пг/мл) та γ-ІФН (21,8±2,3 пг/мл проти 30,0±1,2 пг/мл) порівняно зі стандартним лікуванням, а також удвічі меншою концентрацією ФНП-α (2,1±0,5 пг/мл проти 4,5±2,5 пг/мл);

• статистично вірогідним зниженням ризику збереження на 7-му добу лікування сироваткової концентрації СРБ, ІЛ-8 та γ-ІФН вище за значення, які асоціюються з бактеріальною інфекцією щодо хворих групи порівняння: зниження АР — на 20,8%, зниження ВР — 32,3% при мінімально необхідній кількості хворих — 3,1;

• статистично достовірно нижчою концентрацією прозапальних цитокінів (ІФН-γ та ІЛ-8) на 7-му добу лікування у хворих зі стрептококовим ГТФ порівняно з дітьми, у яких роль β-гемолітичного стрептокока була спростована;

• скороченням тривалості госпіталізації на 2,8 доби, зменшенням кількості епізодів респіраторних інфекцій за наступний календарний рік (2,0±0,1 епізод/рік проти 2,6±0,3 епізод/рік).

За умови проживання в міських поселеннях зростає ризик стрептококової етіології ГТФ порівняно з дітьми, які проживають у сільській місцевості: СШ — 3,4, ВР — 1,8, АР — 30,0%.

Для оптимізації діагностичного процесу слід враховувати, що наявність GABS у мазках із поверхні мигдаликів дітей, хворих на ГТФ, супроводжується зростанням вмісту СРБ у сироватці крові >10 мг/л: АР — 24,9%, ВР — 1,6, СШ — 2,8.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anderson J, Paterek E. (2022). Tonsillitis. StatPearls Publishing. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335062/.
2. Arvind B, Ramakrishnan S. (2020). Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Children. Indian J Pediatr. 87 (4): 305–311.
3. Bartlett A, Bola S, Williams R. (2015). Acute tonsillitis and its complications: an overview. J R Nav Med Serv. 101 (1): 69–73.
4. Berger A, Meinel DM, Schaffer A, Ziegler R, Pitteroff J, Konrad R, Sing A. (2016). A case of pharyngeal diphtheria in Germany. Infection. 44 (5): 673–675.
5. Brouwer S, Jespersen MG, Ong CY, De Oliveira DMP, Keller B, Cork AJ, Djoko KY, Davies MR, Walker MJ. (2022). Streptococcus pyogenes Hijacks Host Glutathione for Growth and Innate Immune Evasion. mBio. 13 (3): 676–682.
6. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, Sable C, Steer A, Wilson N, Wyber R. (2016). Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nat. Rev. Dis. Primers. 2: 1–24.
7. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. (2005). The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect. Dis. 5: 685–694.
8. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. (2019). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Group A, Group C, and Group B beta-hemolytic streptococcal infections. The Netherlands: 813–822.
9. Cheung AY, Kan KY, Jang S, Cohen MB, Levi JR. (2020). Socioeconomic variables as a predictor of indication for pediatric adenotonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 136: 1101–1108.
10. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. (2021). Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Vedennia naibilsh poshyrenykh staniv u ditei vikom do 5-ty rokiv u konteksti intehrovanoho vedennia khvorob dytiachoho viku: 64. [Державний експертний центр МОЗ України. (2021). Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Ведення найбільш поширених станів у дітей віком до 5-ти років у контексті інтегрованого ведення хвороб дитячого віку. 2021. 64]. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/09/2021_1945_kn_ivhdv.pdf.
11. Di Mario S, Gagliotti C, Buttazzi R, Marchetti F, Dodi I, Barbieri L, Moro ML. (2021). Reducing antibiotic prescriptions in children is not associated with higher rate of complications. Eur. J. Pediatr. 180: 1185–1192.
12. ESCMID Sore Throat Guideline Group. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. (2012). Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect. 18 (1): 1–28.
13. González–Abad MJ, Alonso Sanz M. (2020). Invasive Streptococcus pyogenes infections (2011–2018): EMM-type and clinical presentation. An Pediatr (Engl Ed). 92 (6): 351–358.
14. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. (2018). Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Streptococcal Pharyngitis Mimics. J Emerg Med. 54 (5): 619–629.
15. Hansen NS, Leth S, Nielsen LT. (2020). Toxic shock syndrome. Ugeskr Laeger. 182 (20): 111–119.
16. Henriquez KM, Hayney MS, Xie Y, Zhang Z, Barrett B. (2015). Association of interleukin-8 and neutrophils with nasal symptom severity during acute respiratory infection. J Med Virol. 87 (2): 330–337.
17. Horbatiuk IB. (2019). Optymizatsiia diahnostyky ta likuvannia hostrykh nestreptokokovykh tonzylofarynhitiv u ditei. Avtoref.dys.kand.med.n. Chernivtsi: 22. [Горбатюк ІБ. (2019). Оптимізація діагностики та лікування гострих нестрептококових тонзилофарингітів у дітей. Автореф.дис.канд.мед.н. Чернівці: 22].
18. Ijaz M, Ameen F, Alfoteih YA, Shamim S, Alshehri WA, Murtaza G. (2020). Dissecting Streptococcus pyogenes interaction with human. Arch Microbiol. 202 (8): 2023–2032.

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

19. Kachroo P, Eraso JM, Olsen RJ, Zhu L, Kubiak SL, Pruitt L et al. (2020). New Pathogenesis Mechanisms and Translational Leads Identified by Multidimensional Analysis of Necrotizing Myositis in Primates. mBio. 11 (1): 3303–3319.
20. Kanda N. (2021). Psoriasis: Pathogenesis, Comorbidities, and Therapy Updated. Int J Mol Sci. 22 (6): 2979–2984.
21. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P et al. (2021). Synergism of TNF-α and IFN-γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. Cell. 184 (1): 149–168.
22. Kozlov RS, Veselov AV. (2015). Vnebolnychnыe ynfektsyy dykhatelnykh putei. Hlava 10. Tonzyllyt/farynhyt. Zdorovia Ukrainy. [Козлов РС, Веселов АВ. (2015). Внебольничные инфекции дыхательных путей. Глава 10. Тонзиллит/фарингит. Здоров'я України]. URL: https://health-ua.com/article/16227-vnebolnichnye-infektcii-dyhatelnyh-putejglava-10-tonzillitfaringit.
23. Kronman MP, Gerber JS, Grundmeier RW, Zhou C, Robinson JD, Heritage J, Stout J, Burges D, Hedrick B, Warren L. (2020). Reducing Antibiotic Prescribing in Primary Care for Respiratory Illness. Pediatrics. 146: 202–208.
24. Krüger K, Töpfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH. (2021). Clinical Practice Guideline: Sore Throat. Dtsch Arztebl Int. 118 (11): 188–194.
25. Little P, Stuart B, Hobbs FDR. (2014). Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. Lancet Infect Dis. 14: 213–219.
26. Matsubara K, Fukaya T. (2007). The role of superantigens of group A Streptococcus and Staphylococcus aureus in Kawasaki disease. Curr Opin Infect Dis. 20 (3): 298–303.
27. Meng M, Zhou Q, Lei W, Tian M, Wang P, Liu Y, Sun Y, Chen Y, Li Q. (2022). Recommendations on Off-Label Drug Use in Pediatric Guidelines. Front Pharmacol. 13: 89–97.
28. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA et al. (2019). Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). Otolaryngol Head Neck Surg. 160 (1): 1–42.
29. Palm J, Kishchuk VV, Ulied A, Fernandez JP, De Jaegere S, Jong MC et al. (2017). Effectiveness of an add-on treatment with the homeopathic medication SilAtro-5–90 in recurrent tonsillitis: An international, pragmatic, randomized, controlled clinical trial. Complementary Therapies in Clinical Practice. 28: 181–191.
30. Ralph AP, Noonan S, Wade V, Currie BJ. (2021). The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Med J Aust. 214 (5): 220–227.
31. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. J. Am. Coll. Cardiol. 76: 2982–3021.
32. Rwebembera J, Nascimento BR, Minja NW, de Loizaga S, Aliku T, Dos Santos LPA et al. (2022). Recent Advances in the Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease Continuum. Pathogens. 11 (2): 179–187.
33. Stelter K. (2014). Tonsillitis and sore throat in children. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 13: 1–24.
34. Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A. (2017). C-reactive protein (crp) measurement in geriatric patients hospitalized for acute infection. European Journal of Internal Medicine. 37: 7–12.
35. Todorović MM, Zvrko EZ. (2013). Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. Bosn J Basic Med Sci. 13 (4): 230–236.
36. Van Driel ML, De Sutter AI, Thorning S, Christiaens T. (2021). Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev. 3 (3): 44–56.
37. Wang Q, Du J, Jie C, Ouyang H, Luo R, Li W. (2017). Bacteriology and antibiotic sensitivity of tonsillar diseases in Chinese children. Eur Arch Otorhinolaryngol. 274 (8): 3153–3159.
38. Wessels MR. (2011). Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. N. Engl. J. Med. 364: 648–655.
39. Wessels MR. (2016). Pharyngitis and Scarlet Fever. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866221/.
40. Wi D, Choi SH. (2021). Positive Rate of Tests for Group a Streptococcus and Viral Features in Children with Acute Pharyngitis. Children (Basel). 8 (7): 599–607.
41. Yang X, Zhang Y, Lin H, Zhong H, Wu Z. (2022). Diagnostic Value of the Triple Combination of Serum Heparin-Binding Protein, Procalcitonin, and C-Reactive Protein in Children with Acute Bacterial Upper Respiratory Tract Infection. J Healthc Eng: 187–196.
42. Zhu L, Charbonneau ARL, Waller AS, Olsen RJ, Beres SB, Musser JM. (2017). Novel Genes Required for the Fitness of Streptococcus pyogenes in Human Saliva. mSphere. 2 (6): 6–17.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. https://orcid.org/0000-0002-8878-7041.

Косаковський Анатолій Лук'янович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої оториноларингології та аудіології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: +38(044) 2369448. https://orcid.org/000000017194420X.

Горбатюк Інна Борисівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. https://orcid.org/0000-0002-7985-3190.

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

Стаття надійшла до редакції 14.10.2022 р., прийнята до друку 10.12.2022 р.

УМКАЛОР® (EPs® 7630) – етіопатогенетичне лікування ГРЗ та гострого тонзилофарингіту

- Доведена противірусна, антибактеріальна, протизапальна та імуномодулююча дія[1]
- Сприяє швидкому одужанню та запобігає розвитку ускладнень[2]
- Зменшує потребу у використанні антибіотиків[2]

NB! Застосування в комплексному лікуванні дітей, хворих на гострий стрептококовий і нестрептококовий тонзилофарингіт, комбінації стандартизованого екстракту Pelargonium sidoides EPs® 7630 (Умкалор) і комплексного препарату Тонзилотрен продемонструвало достовірно кращу ефективність порівняно до тільки стандартного лікування.[6]

ТОНЗИЛОТРЕН – базисна терапія тонзиліту

- Знімає запалення та біль у горлі[3]
- Відновлює захисну функцію мигдаликів[4,5]
- Зменшує кількість та ризик повторних ангін[4,5]
- Зменшує потребу у застосуванні антибіотиків[5]

1. Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory Activity Studies of Pelargonium sidoides (EPs® 7630) in the Context of Health Promotion. Pharmaceuticals (Basel). 2011;4(10):1295-1314. Published 2011 Oct 10. doi:10.3390/ph4101295
2. Berezhnyi V.V. Hostri respiratorni zakhvoryuvannya u ditey: ranniy startovyy pidkhid do terapiyi. Dokazova baza danykh (ohlyad) [Acute Respiratory Infections in Children: an Early Start up Approach to Therapy. Evidence Database (review)] SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2019. №1. 89-100. [in Ukrainian]
3. Friese K.-H., Timen G., Zabalotnyi D.I. Homöopathie bei Kindern mit Streptokokken-freier Tonsillitis [Homeopathy in children with non-streptococcal tonsillitis]. Der Kassenarzt 2006; 6: 40-42. [in German]
4. Kryuchko T. O., et al. Rezul'taty klinicheskikh issledovaniy po primeneniyu Tonzilotrena u detey s khronicheskim tonzillitom [Results of clinical studies on the use of Tonsilotren in children with chronic tonsillitis]. Dytyachyy likar. 2010. 5(7). 54-58. [in Russian].
5. Palm J, Kishchuk VV, Ulied A, et al. Effectiveness of an add-on treatment with the homeopathic medication SilAtro-5-90 in recurrent tonsillitis: An international, pragmatic, randomized, controlled clinical trial. Complement Ther Clin Pract. 2017;28:181-191. doi:10.1016/j.ctcp.2017.05.005
6. Koloskova O.K., Kosakovskyi A.L. at all. Optymizatsiya likuvannya hostroho tonzylofarynhitu v dytyachomu vitsi [Optimization of the treatment of acute tonsillopharyngitis in childhood] Suchasna pediatriya. Ukrayina. 2022. №8. [in Ukrainian]

Інформація про лікарські засоби для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Інформацію подано скорочено. Ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, перш ніж застосовувати або призначати препарат. Засоби мають протипоказання та побічні реакції.
Умкалор® розчин оральний. РП UA/6691/01/01 термін дії необмежений з 16.08.2017. 1 г розчину містить 800 мг екстракту з коренів Pelargonium sidoides (пеларгонії очиткової) (1:8-10), екстрагент: етанол 11 % (м/м). Умкалор® сироп. РП UA/6691/02/01 термін дії необмежений з 02.04.2020. 100 г сиропу (93,985 мл) містять 0,2506 г екстракту рідкого з коріння пеларгонії очиткової (Pelargonium sidoides) (EPs® 7630) (1:8-10) висушеного (екстрагент - етанол 11 % (м/м)). Умкалор® таблетки. РП UA/6691/03/01 термін дії необмежений з 02.04.2020. 1 таблетка, містить 20 мг екстракту рідкого з коріння пеларгонії очиткової (Pelargonium sidoides) (EPs® 7630) (1:8-10), висушеного (екстрагент: етанол 11 % (м/м)). Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Виробник: Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина.
Тонзилотрен таблетки. РП UA/3781/01/01 термін дії необмежений з 30.07.2020. 1 таблетка містить Atropinum sulfuricum D5 12,5 мг; Hepar sulfuris D3 10 мг; Kalium bichromicum D4 50 мг; Silicea D2 5 мг; Mercurius bijodatus D8 25 мг. Комбінація з п'яти гомеопатичних монокомпонентів стимулює власні захисні механізми організму при вірусних і бактеріальних інфекціях глотки на різних стадіях запалення. Виробник: Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцнаймітель ГмбХ & Ко. КГ / Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина.
Ексклюзивний представник в Україні:«Альпен Фарма АГ», Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість лікарських засобів будь ласка, надсилайте листа на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com.

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

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреним круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, англійською та російською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначати, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: *«Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».*

Кількість ілюстрацій (рисунки, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті одразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Оформлення списку літератури. Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Titile of the book. Sity: Publisher: 256.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Titile of the book. Sity: Publisher: 256. [Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (https://orcid.org/register). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин и не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

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

Група компаній
МедЕксперт

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

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ

ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

«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.