

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

1(137)2024

Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



КИЇВ 2024



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER

#Ukraine_support WTD 2024

Шановний колего!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

**Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!**

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

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

Editor-in-Chief

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

Deputies Editor-in-Chief

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

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

Chief Scientific Adviser

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

Scientific Editor

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

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)

Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)

Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)

Labbe A. (Clermont–Ferrand, France)

Livi P. (Florence, Italy)

Linne T. (Stockholm, Sweden)

Mazur A. (Warsaw, Poland)

Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

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

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz–Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

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

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 25157-15097IIP, 26.01.2022, the Published since December 2003

Published with the scientific support of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

Publishing frequency – 8 Times/Year

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

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No. 02, 14.02.2024

Passed for printing 26.02.2024

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»

p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211

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

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

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

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. 27.02/01, 27.02.2024

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

printing house, Prichalnaya Str. 5,

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

Certificate A00No.777897, 06.07.2009

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2024

© Bakhtiyarova D.O., 2024

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

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

Kyiv 2024

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

Шеф-редактор

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

Головний редактор

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

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

Заступники головного редактора

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

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

Головний науковий консультант

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

Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Шербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)
Пузіевич-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)
Хаджипанайс А. (Нікосія, Кіпр)
Хусаїн Ш. (Лондон, Велика Британія)
Чернишов В.П. (Київ, Україна)
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)
Шунько Є.Є. (Київ, Україна)

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію ЗМІ 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 14.02.2024, протокол №02
Підписано до друку 26.02.2024

Адреса для листування:

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

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. 27.02/01 від 27.02.2024
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, 2024

© Бахтіярова Д.О., 2024

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

Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»

Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.

Передплатний індекс 09850

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

SHUPYK NATIONAL
HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE

**СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ.
УКРАЇНА**
Науковопрактичний педіатричний журнал
**MODERN PEDIATRICS.
UKRAINE**
Scientific and Practical Journal
1(137)/2024

ЗМІСТ

CONTENT

NOTA BENE

Чернишова Л.І., Чернишов А.В.
**Вірусні пневмонії в дітей:
сьогодення і майбутнє**

6 *Chernyshova L.I., Chernyshov A.V.*
**Viral pneumonia in children:
present and future**

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Марушко Ю.В., Московенко О.Д.,
Чміль А.І.*
**Структура сенсibilізації до риби
та морепродуктів у дітей**

14 *Marushko Yu.V., Moskoenko O.D.,
Chmil A.I.*
**Structure of sensitization to fish and
seafood in children**

*Воробйова Н.В., Усачова О.В.,
Сіліна Є.А., Колісник О.В.*
**Вікові особливості перебігу
ротавірусної інфекції в дітей
та внесок осмотичного компонента
в патогенез діарейного синдрому
залежно від віку**

23 *Vorobiova N.V., Usachova O.V.,
Silina E.A., Kolisnyk O.V.*
**Age characteristics of the course
of rotavirus infection in children and the
contribution of the osmotic component
in the pathogenesis of the diarrhea
syndrome depending on age**

*Колоскова О.К., Іванова Л.А.,
Тарнавська С.І., Марусик У.І., Гук Л.І.*
**Досвід застосування пробіотика *Bacillus
clausii* UBBC-07 при гострій водянистій
діареї в дітей раннього віку в умовах
стаціонарного відділення**

30 *Koloskova O.K., Ivanova L.A.,
Tarnavska S.I., Marusyk U.I., Huk L.I.*
**Experience of using the probiotic *Bacillus
clausii* UBBC-07 in children of early
age with acute watery diarrhea in the
conditions of a hospital department**

*Боярчук О.Р., Кошманюк М.В.,
Коваленко Р.О.*
**Оцінка знань, ставлення
та практик щодо вакцинації
пацієнтів зі *spina bifida*
в Україні (англійською)**

38 *Boyarchuk O.R., Koshmaniuk M.V.,
Kovalenko R.O.*
**Evaluation of Knowledge, Attitudes,
and Practices towards Vaccination
among Patients with Spina Bifida
in Ukraine (in English)**

- Лісецька І.С.*
Вплив паління на цитогенетичний статус слизової оболонки ротової порожнини в осіб підліткового та юнацького віку
- Лук'янчук С.М., Челпанова І.В., Адамович О.О., Чалий І.Т., Масна З.З., Дудок О.В., Пальтов Є.В., Онисько Р.М.*
Аналіз частоти маніфестації деяких ізольованих та поєднаних вад розвитку опорно-рухового апарату в дітей молодшого шкільного віку
- Марушко Ю.В., Єсипова С.І., Бовкун О.А.*
Досвід застосування засобу «Біоплазмікс спрей для горла» в комплексному лікуванні гострих вірусних фарингітів у дітей з atopічним фоном
- Курташ О.О., Прытула В.П., Рибальченко В.Ф., Хуссейні С.Ф.*
Клінічні прояви хвороби Гіршпрунга в дітей віком від 1 до 3 років
- Любарець С.Ф., Савичук О.В., Шаповалова Г.І.*
Ретроспективний аналіз каріозного ураження твердих тканин зубів у дітей з радіаційно забруднених унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС територій України
- Колоскова О.К., Тарнавська С.І.*
Клінічне значення деблокади носового дихання в дітей грудного і раннього віку на тлі гострих респіраторних вірусних інфекцій: переваги ізотонічного розчину морської води
- Овдій М.О., Кривоустов С.П., Салтикова Г.В., Письменний В.Д., Бойко Н.С., Ломака В.В., Копил Л.Г.*
Клінічні результати використання протоколу прискореного відновлення дітей після корекції лікоподібної деформації грудної клітки
- Сорокман Т.В., Черней Н.Я., Макарова О.В., Колеснік Д.І.*
Частота тривожно-депресивного синдрому в дітей, хворих на запальні захворювання кишечника
- 46** *Lisetska I.S.*
The influence of smoking on the cytogenetic status of the oral mucosa in teenagers and young adults
- 52** *Lukianchuk S.M., Chelpanova I.V., Adamovych O.O., Chalyi I.T., Masna Z.Z., Dudok O.V., Paltov Ye.V., Onysko R.M.*
Analysis of the frequency of manifestation of isolated and combined developmental defects of the musculoskeletal system of primery school-aged children
- 58** *Marushko Yu.V., Yesipova S.I., Bovkun O.A.*
Experience of using Bioplasmix throat spray in the complex treatment of acute viral pharyngitis in children with an atopic background
- 68** *Kurtash O.O., Prytula V.P., Rybalchenko V.F., Hussaini S.F.*
Clinical manifestations of Hirschsprung's disease in children aged 1 to 3 years
- 76** *Liubarets S.F., Savychuk O.V., Shapovalova G.I.*
Retrospective analysis of carious lesions of hard dental tissues in children from the territories of Ukraine contaminated by radiation as a result of the accident at the Chornobyl NPP
- 84** *Koloskova O.K., Tarnavska S.I.*
Clinical significance of deblocking of nasal breathing in infants and children of early age with acute respiratory viral infections: advantages of isotonic seawater solution
- 94** *Ovdii M.O., Kryvopustov S.P., Saltykova G.V., Pismennyi V.D., Boyko N.S., Lomaka V.V., Kopyl L.G.*
Clinical results of enhanced recovery after surgery in children after pectus excavatum repair
- 101** *Sorokman T.V., Cherney N.Ya., Makarova O.V., Koliesnik D.I.*
The frequency of anxiety-depressive syndrome in children with inflammatory bowel diseases

Пугач А.М., Бондаренко А.В., Лапій Ф.І.
Перебіг поствакцинального періоду після застосування комбінованих вакцин різних виробників протягом одного вакцинального циклу

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дорош О.І., Шеремет М.Р., Євтух В.П., Очеретна О.М., Дубей Л.Я., Бурак Т.В.
Складність діагностики рефрактерної хвороби Кавасакі під «маскою» гемобластозу: клінічний випадок із досвіду гематолога

Починок Т.В., Васюкова М.М.
Діагностика та лікування токсокарозу в дітей у сучасних умовах

Шадрін О.Г., Горянська М.Г., Арчакова Т.М., Мостовенко Р.В., Заєць В.В.
Хронічний коліт у дітей. Проблеми диференціальної діагностики

Стеценко Т.І., Федущка Г.М., Ребенков С.О., Іванова Т.П.
Випадок енцефалопатії Кінсбурна в дитини з нейробластою заднього середостіння (англійською)

ОГЛЯДИ

Грищенко С.В.
Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю в дітей віком 6-8 років як медико-соціальна проблема

Речкіна О.О.
Раціональна антибіотикотерапія при інфекціях дихальних шляхів у дітей: сучасні рекомендації

106 *Pugach A.M., Bondarenko A.V., Lapiy F.I.*
The course of the post-vaccination period when using combined vaccines from different manufacturers during one vaccination cycle

CLINICAL CASE

111 *Dorosh O.I., Sheremet M.R., Yevtukh V.P., Ocheretna O.M., Dubey L.Ya., Burak T.V.*
Difficulty in diagnosing refractory Kawasaki disease under the «mask» of hemoblastosis: a clinical case from the experience of a hematologist

124 *Pochynok T.V., Vasyukova M.M.*
Diagnosis and treatment of toxocariasis in children in modern conditions

132 *Shadrin O.G., Horianska M.H., Archakova T.M., Mostovenko R.V., Zayets V.V.*
Chronic colitis in children. Problems of differential diagnosis

138 *Stetsenko T.I., Fedushka H.M., Rebenkov S.O., Ivanova T.P.*
The case of Kinsburn's Encephalopathy in a child with neuroblastoma of posterior mediastinum (in English)

REVIEWS

143 *Hryshchenko S.V.*
Attention deficit hyperactivity disorder in children aged 6-8 as a medical and social problem

153 *Rechkina O.O.*
Rational antibiotic therapy for respiratory tract infections in children: modern recommendations

Л.І. Чернишова¹, А.В. Чернишов²

Вірусні пневмонії в дітей: сьогоднішня і майбутня

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

²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 6-13. doi: 10.15574/SP.2024.137.6

For citation: Chernyshova LI, Chernyshov AV. (2024). Viral pneumonia in children: present and future. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 6-13. doi: 10.15574/SP.2024.137.6.

Мета — привернути увагу і надати інформацію про сучасні підходи до діагностики вірусної пневмонії, що в майбутньому дасть змогу впевненіше ставити діагноз вірусної пневмонії і не всім пацієнтам призначати антибіотики.

У світі пневмонія є основною причиною захворюваності та смертності дітей раннього віку поза неонатальним періодом. Виявлений мікроорганізм або вірус у носоглотці не завжди є доказом того, що саме він є збудником цієї конкретної пневмонії, оскільки здорове носійство як бактерій, так і вірусів виявляється досить часто. Наприклад, за результатами обстеження здорових дітей віком до 5 років в Україні виявлене носійство пневмокока, визнаного серед бактерій провідною причиною позалікарняних пневмоній (ПП), у 21,3% — за результатами бактеріального дослідження мазків із носоглотки, у 53,8% — за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). На практиці діагноз вірусної пневмонії майже не встановлюється, і в разі встановлення діагнозу пневмонії передусім традиційно виникає думка про бактеріальну інфекцію. Після появи тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS), вірусу пташиного грипу А (H5N1) та вірусу пандемічного грипу А (H1N1) у 2009 р. особлива увага була привернута до важливої ролі респіраторних вірусів як причин тяжкої пневмонії. Останнім часом доступність мультиплексних тестів на основі ПЛР, які дають змогу одночасно ідентифікувати значну кількість вірусів, сприяє збільшенню кількості діагнозів вірусної пневмонії. Клінічно відрізнити вірусну пневмонію від бактеріальної складно. Наразі створюються нові протоколи щодо лікування ПП у дітей, де наводиться комплекс клінічних і лабораторних ознак, які дають змогу запідозрити вірусну етіологію пневмонії. Однак на сьогодні існує дисонанс: усі визнають переважання вірусної етіології ПП, але основним лікуванням здебільшого залишаються антибіотики. Після розширення впровадження універсальної вакцинації проти Ніб та пневмокока прогнозується зростання частки пневмонії вірусної етіології серед ПП, що стимулюватиме розроблення препаратів проти респіраторних вірусів. Можна сподіватися, що в найближчому майбутньому не всім дітям призначатимуть антибіотики, що сприятиме зменшенню вироблення резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вірусна позалікарняна пневмонія, діти, етіологія, діагностика, лікування.

Viral pneumonia in children: present and future

L.I. Chernyshova¹, A.V. Chernyshov²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²SI «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Purpose — to attract attention and provide information about modern approaches to the diagnosis of viral pneumonia, which in the future will make it possible to make a more confident diagnosis of viral pneumonia and not to prescribe antibiotics to all patients.

Pneumonia is the leading cause of morbidity and mortality among young children outside the neonatal period worldwide. Not always a detected microorganism or virus in the nasopharynx is proof that it is the causative agent of this particular pneumonia, since healthy carriers of both bacteria and viruses are found quite often. For example, during the examination of healthy children under the age of 5 years in Ukraine, pneumococcal carriers, which are recognized as the leading cause of community-acquired pneumonias (CAP), were found in 21.3% when bacterially examining swabs from the nasopharynx, and when using the PCR method — in 53.8%. However, on in practice, the diagnosis of viral pneumonias was almost never made, and when a diagnosis of pneumonia is made, the first thought about a bacterial infection traditionally arises. Following the emergence of severe acute respiratory syndrome (SARS), avian influenza A (H5N1) and pandemic influenza A (H1N1) viruses in 2009, the important role of respiratory viruses as causes of severe pneumonia has received special attention. Recently, the availability of multiplex PCR-based tests, which allow for the simultaneous identification of a large number of viruses, contributes to an increase in the number of diagnoses of viral pneumonia, increasing awareness of viruses as causative agents of respiratory lung diseases. Clinically, it is not easy to distinguish between viral and bacterial pneumonia. New protocols for the treatment of CAP in children are already being created, which include a set of clinical and laboratory signs that allow us to think about the viral etiology of pneumonia. However, today there is a dissonance: everyone recognizes the predominance of viral etiology of CAP, but at the same time, the main treatment for the most part remains antibiotics. With the expansion of universal vaccination against Hib and pneumococcus, an increase in the share of viral pneumonias among CAP is predicted, which will stimulate the development of drugs against respiratory viruses. We can hope that in the near future not all children will be prescribed antibiotics, which will contribute to reducing the development of resistance of microorganisms to antibacterial drugs.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: viral community-acquired pneumonia, children, etiology, diagnosis, treatment.

Пневмонія є провідною причиною смерті серед інфекційних захворювань, що має серйозні наслідки для систем охорони здоров'я в усьому світі. Це поширене захворювання, яке є основною причиною смерті дітей молодшого віку в країнах, що розвиваються, і людей похилого віку в розвинених країнах.

Пневмонія — інфекційне захворювання, етіологію якого не завжди можна точно визначити.

На пневмонію припадає 14% усіх смертей дітей віком до 5 років. У 2019 р. від неї загинуло 740 180 дітей, що становить 14% усіх смертей дітей віком до 5 років, але 22% усіх смертей дітей віком від 1 до 5 років [47].

У світі пневмонія є основною причиною захворюваності та смерті дітей раннього віку поза неонатальним періодом [36,42].

Пневмонія в дітей є важливою причиною захворюваності в багатих ресурсами країнах, а також захворюваності та смертності в країнах з обмеженими ресурсами [27].

Це одне з найпоширеніших захворювань і серед дорослого населення. В Європі на нього в середньому хворіють 15 осіб на 1000 населення, в Україні — 40–50 тис. осіб щороку [7].

За останніми даними Всесвітньої охорони здоров'я (ВООЗ), опублікованими у 2020 р., смертність від грипу та пневмонії в Україні досягла 6817, або 1,22% від загальної кількості смертей. Смертність від грипу та пневмонії в Україні становить 10,95 на 100 тис. населення (для порівняння: смертність від грипу та пневмонії у США — 8,86 на 100 тис. населення, у Сполученому Королівстві Великої Британії та Північній Ірландії — 20,37 на 100 тис. населення). Найвищий рівень смертності від грипу і пневмонії у світі зафіксований у Лесото (192,07 на 100 тис. населення), найнижчий — у Швейцарії (6,97 на 100 тис. населення) [49].

За даними Державної служби статистики України, до карантину з приводу COVID-19 від хвороб органів дихання щомісяця помирало близько 1000 осіб, у тому числі 500 від гострих респіраторних вірусних інфекцій та пневмонії [30].

Класифікація

Залежно від умов виникнення пневмонію поділяють на госпітальну і позагоспітальну (позалікарняну).

- Госпітальна (нозокоміальна) — запалення легень, симптоми якого виявилися під час перебування дитини в стаціонарі або протягом двох діб після виписки. Зазвичай збудниками цього виду є метицилінрезистентний стафілокок і синьогнійна паличка. Оскільки ці мікроорганізми не чутливі до більшості сучасних антибіотиків, госпітальна пневмонія складніше піддається лікуванню і має несприятливіший прогноз.

- Позагоспітальна (позалікарняна — *community-acquired pneumonia* — англ.) виникає у звичайних умовах життя поза лікарнею [9]. Позалікарняна пневмонія (ПП) є найпоширенішим типом пневмонії [26].

Згідно з останньою класифікацією ВООЗ, розглядають тільки дві категорії ПП — тяжка і нетяжка [48].

Етіологія

Пневмонія — це інфекційне захворювання, етіологію якого не завжди можна точно визначити. Лабораторна діагностика етіології пневмонії ґрунтується найчастіше на виявленні бактерій або вірусів (їхніх антигенів) у зразках верхніх дихальних шляхів (наприклад, аспіратах носоглотки) і нижніх дихальних шляхів (наприклад, індукованому мокротинні) [37].

Зразки з нижніх дихальних шляхів зазвичай складно отримати. Більш доступні зразки з носоглотки [25].

Однак не завжди виявлений мікроорганізм або вірус у носоглотці є доказом того, що саме він є збудником цієї конкретної пневмонії, оскільки здорове носійство як бактерій, так і вірусів виявляється досить часто. Наприклад, за результатами досліджень в Україні, у 1000 здорових дітей віком до 5 років пневмокок, визнаний провідною причиною ПП, у 21,3% виявляється за допомогою бактеріального дослідження мазків із носоглотки та у 53,8% — за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [6]. Це саме стосується і вірусів, які нерідко виявляються в здорових дітей.

У підручниках із педіатрії з 1970-х років у розділі «Етіологія пневмонії» вже згадувалися віруси. Однак на практиці діагноз вірусних пневмоній майже не встановлювався [14]. Тому в разі встановлення діагнозу пневмонії передусім традиційно виникає думка про бактеріальну інфекцію.

Серед бактеріальних причин ПП у всіх вікових групах *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок) є найпоширенішим патогеном [21].

Після впровадження універсальної вакцинації пневмоковою кон'югованою вакциною проведено багатоцентрове дослідження етіології пневмонії в США, яке являло собою проспективне популяційне епідеміологічне дослідження понад 2300 госпіталізацій дітей з приводу ПП у 2010–2012 рр. У ньому застосовано серологічні дослідження назофарингеальних зразків та ПЛР для ідентифікації 8 різних вірусів, культуральні методи та ПЛР цільної крові (пневмококовий IyA) для ідентифікації типових бактерій та ПЛР зразків із носоглотки для виявлення атипичних бактеріальних патогенів. При цьому віруси ідентифіковано в понад 70% дітей, тоді як бактерії — тільки в 15% дітей [16].

Після появи тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS), вірусу пташиного грипу А (H5N1) та вірусу пандемічного грипу А (H1N1)

у 2009 р. була повернута особлива увага до важливої ролі респіраторних вірусів як причин тяжкої пневмонії [37]. У подальші роки було багато досліджень, які показали, що віруси — поширена причина позалікарняної пневмонії, варіюючи від 13% до 50% [1,5].

Застосування тестів ПЛР сприяє частішому виявленню респіраторних вірусів у пацієнтів, госпіталізованих із ПП [15,16]. Частота діагностики вірусної пневмонії нині дедалі більше наближається до 60% серед дітей із виявленою ПП [31].

Впровадження ПЛР розширило можливості виявлення респіраторних вірусів, у тому числі тих, які складно культивувати. Принаймні 26 вірусів нині пов'язані з ПП [37].

За останні десятиліття виявлено нові респіраторні віруси, такі як метапневмовірус людини, коронавіруси NL63 та HKU1, SARS-CoV-2 та бокавірус людини.

Коронавіруси зазвичай ідентифікуються як етіологічні агенти «застиуди» (HCoV 229E та OC43), але протягом останніх десятиліть їх пов'язували з трьома новими тяжкими захворюваннями: із SARS, близькосхідним респіраторним синдромом (MERS) і COVID-19 [32,34].

Пандемія COVID-19 спричинила мільйони випадків вірусної пневмонії, одним із результатів якої стало більш тонке розуміння патофізіології та імунної відповіді, що лежить в її основі [46].

Метапневмовірус уперше описаний як збудник у дітей; однак він уражує і дорослих, але рівень захворюваності нижчий, ніж у дітей [43]. Дорослі можуть переносити вірус безсимптомно. Однак його визнали єдиним збудником ПП у 4% пацієнтів у США [15] і нещодавно пов'язували з тяжким перебігом ПП [43]. Подібно до інших вірусів метапневмовірус має сезонні коливання з піком після сезону грипу [1,5].

Є дані, що в госпіталізованих дітей ПП, швидше за все, має вірусну етіологію, причому найчастішим збудником є респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ), особливо в дітей віком до 2 років [40].

Однак не можна однозначно припустити, що наявність ізолятів вірусу в мазках із носоглотки (як це робиться в більшості досліджень) є достатньою для пояснення етіології ПП. Практично всі дослідження за допомогою ПЛР повідомляють про РСВ, грип, парагрип, метапневмовірус людини, аденовірус, риновірус, бокавірус і коронавірус як про найпоширеніші

в людей віруси, але питання про те, чи є вони істинними патогенами, залишається дискусійним [1,5].

У метааналізі етіології ПП 2015 року (включено 23 дослідження) наведено переконливі докази причинного зв'язку чотирьох вірусів: РСВ, грипу; парагрипу і метапневмовірусу людини з пневмонією в дітей молодшого віку [45].

Останнім часом доступність мультиплексних тестів на основі ПЛР, які дають змогу одночасно ідентифікувати значну кількість вірусів, сприяє збільшенню кількості діагнозів вірусної пневмонії, підвищенню поінформованості про віруси як збудники респіраторних захворювань легень [4,39].

Незважаючи на технічний прогрес, встановлення причини пневмонії залишається складним завданням [24].

У 2019 р. опубліковано результати мультицентрового дослідження **PERCH** (The **P**neumonia **E**tiology **R**esearch for **C**hild **H**ealth). До дослідження PERCH залучено 4232 дитини віком від 1 місяця до 5 років, госпіталізовані з тяжкою пневмонією. Також залучено із тих самих спільнот 5325 дітей без пневмонії. Дослідження проведено в 7 країнах Африки та Азії. Вакцину проти *Haemophilus influenzae* типу *b* (Hib) регулярно застосовували у всіх пунктах PERCH, крім одного, а пневмококові кон'юговані вакцини регулярно використовували в 4 із 7 країн. **Переважають більшість (61%) серед патогенів, які викликали пневмонію, становили віруси, причому у 31% — РСВ. Крім того, були віруси грипу, парагрипу, риновірус, метапневмовірус. Водночас аденовірус, бокавірус і коронавірус (не SARS!) часто виявлялися в безсимптомних дітей контрольної групи, тому не встановлено їхнього причинного зв'язку з ПП. Зроблено висновок, що віруси, особливо РСВ, є найчастішою причиною ПП в дітей віком до 5 років [8].**

Точна роль вірусів у ПП ще не встановлена, наприклад, патогени, копатогени, тригери або все в одному.

Отже, дані про етіологію ПП були змінені завдяки новим молекулярним діагностичним тестам, які перетворили віруси на патогени, що найбільш ідентифікуються, незважаючи на невизначеність щодо конкретної ролі кожного вірусу в патогенезі ПП [11,16].

Широке впровадження вакцин проти Hib і пневмокока (пневмококові кон'юговані вак-

цини) у програми імунізації привели до припущень про зростання переважання вірусів як причин дитячої пневмонії [37].

Клініка

Залежно від вірулентності мікроорганізму, а також віку і супутніх захворювань пацієнта вірусна пневмонія може варіювати від легкого самообмеження захворювання до небезпечного для життя захворювання. З найвищою ймовірністю можна запідозрити вірусну природу пневмонії, якщо остання виникає на тлі вірусної пандемії – грипу або SARS-CoV-2.

Тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS) – це висококонтагіозний і смертельний тип пневмонії, уперше виявлений у листопаді 2002 року після початкових спалахів у Китаї, викликаних SARS-CoV/SARS-CoV-1.

Нещодавній досвід пандемії нового коронавірусу (COVID-19) свідчить, що смертність від цієї хвороби в пацієнтів, які потребують інвазивної штучної вентиляції легень, становить 35–50% [33].

Водночас віруси, що належать до сімейств аденовірусів, метапневмовірусів, вірусів паргрипу, РСВ і вірусів грипу А та В, викликають більшість випадків вірусної пневмонії, які зазвичай характеризуються легкими симптомами та низьким рівнем смертності. Натомість вірус герпесу, цитомегаловірус і вірус Епштейна–Барра відповідальні за тяжкі та небезпечні для життя випадки серед пацієнтів з ослабленим імунітетом [2].

Клінічно відрізнити вірусну пневмонію від бактеріальної складно. Немає клінічного алгоритму, що дає змогу чітко визначити причину пневмонії. Відсутність загального алгоритму розмежування вірусної та бактеріальної пневмонії на сьогодні, можливо, пояснюється вірогідною взаємодією між вірусами та бактеріями в патогенезі пневмонії.

Діагностика вірусної пневмонії часто ґрунтується на виключенні бактеріальної етіології [31].

Наприклад, зазначено, що повільний початок більш характерний для вірусної пневмонії, а швидкий – для бактеріальної. Для вірусної пневмонії характерні переважно риніт і хрипи, а для бактеріальної – висока лихоманка і тахіпноє. Також допомагають диференціювати вірусну пневмонію від бактеріальної показники активності запального процесу. Так, у разі виявлення в загальному аналізі крові вмісту лейкоцитів $<10 \times 10^9$ у літрі слід запідозрити вірусну

пневмонію, тоді як при бактеріальній пневмонії їхній вміст, як правило, становить $>15 \times 10^9$ /л. Концентрація С-реактивного білка в сироватці <20 мг/л притаманна вірусній пневмонії, а >60 мг/л – бактеріальній. Концентрація прокальцитоніну в сироватці $<0,1$ мкг/л найчастіше фіксується при вірусній пневмонії, а $>0,5$ мкг/л – при бактеріальній [37].

Слід враховувати можливість коінфекції. Так, коінфекція спостерігається в 26% дітей, госпіталізованих із приводу ПП [29]. Причому діти з типовими бактеріальними інфекціями, ізольованими або ускладненими вірусною інфекцією, мають гірші результати за дітей, інфікованих тільки вірусом [38].

Вважається, що ознаки бронхіальної обструкції зазвичай пов'язані з вірусною інфекцією [35].

Рентгенодіагностика

Рентгенообстеження певною мірою допомагає відрізнити вірусну пневмонію від бактеріальної.

Рентгенографія грудної клітки залишається важливим компонентом обстеження пацієнта з підозрою на пневмонію і зазвичай проводиться в першу чергу. Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності дає змогу краще за рентгенограму виявити картину та поширення пневмонії, але зрідка потрібна в пацієнтів із підозрою на бактеріальну пневмонію або підтвердженою бактеріальною пневмонією. При бактеріальних пневмоніях інфекція нижніх дихальних шляхів зазвичай проявляється рентгенологічно осередковою сегментарною чи часточковою пневмонією або мультифокальною бронхопневмонією чи вогнищевою пневмонією [12].

Наявність часточкової консолідації зазвичай свідчить про бактеріальну коінфекцію. Однак серед вірусних пневмоній дольова консолідація може також спостерігатися при аденовірусній пневмонії [10]. На рентгені альвеолярні інфільтрати бувають значно рідше при вірусній пневмонії (49%), ніж при бактеріальній (72%) [44]. Поодинокі інтерстиціальні інфільтрати з обох боків легень – ознака вірусної пневмонії, а часточкові альвеолярні інфільтрати – ознака бактеріальної пневмонії [37].

Для більшості вірусних пневмоній характерний рентген-симптом матового скла, мультифокальна консолідація [19].

Симптом «матового скла» (англ. *ground-glass opacity symptom*) – неспецифічний рентге-

нологічний симптом, візуалізується як туманне, матове зниження прозорості легеневої тканини з диференційованим малюнком судин і бронхів на цьому тлі. При вірусній пневмонії багатоглишеві тіні або субплевральні фокуси ущільнення **типу «матового скла» виявляються частіше** по периферії легень.

Описано, що помутніння на кшталт «матового скла» трапляється у 91% пневмоній при COVID-19 та в 68% випадків інших вірусних пневмоній [3].

При COVID-19 у критичних випадках може виявитися подальше розширення консолідації, при цьому вся щільність легень демонструє підвищену непрозорість, яку називають «біла легеня» [19].

Лікування/управління

Етіологічне лікування вірусної пневмонії можливе лише в незначному відсотку випадків. Так, на сьогодні фактично існують препарати проти вірусу грипу [31], а також розробляються та вже застосовуються препарати проти SARS-CoV-2 [28,41].

Хоча віруси є основною причиною дитячої пневмонії, однак у зв'язку з тим, що в більшості випадків бактеріальну та вірусну пневмонію неможливо надійно розрізнити за клінічними ознаками, на практиці більшості дітям із пневмонією призначають антибіотики емпірично [21].

Пневмонія пов'язана з частішим застосуванням антибіотиків у педіатричних лікарнях США, ніж будь-яке інше захворювання [18].

Тим часом у протоколах (guidelines) останніх років деяких країн щодо лікування ПП звернуто увагу на можливість вірусних пневмоній, при яких антибіотики не ефективні.

Наприклад, у керівництві німецького товариства дитячих інфекційних хвороб зазначено, що не кожний пацієнт із ПП потребує лікування антибіотиками. Принципове рішення — за або проти такого лікування дітей та підлітків з ПП — базується на оцінюванні клінічної картини, передбачуваних збудників та існуючих факторів ризику. Вважається, що ознаки бронхіальної обструкції зазвичай пов'язані з вірусною інфекцією. Вірусно-вірусні або вірусно-бактеріальні коінфекції трапляються у 30% усіх пневмоній, тому виявлення вірусу не виключає додаткової бактеріальної інфекції.

Відповідно пацієнти з тяжкою формою ПП і лихоманкою мають отримувати антибактеріальну терапію принаймні до виключення

бактеріального генезу з високою ймовірністю. У цьому протоколі зазначено, що вирішальним фактором обмеження необґрунтованих доз антибіотиків є те, що антибіотикотерапія за наявності ознак вірусної етіології (наприклад, позитивна вірусна ПЛР, постійно низький С-реактивний білок/можливо, прокальцитонін, розвиток бронхіальної обструкції) або за відсутності ознак бактеріальної етіології може бути припинена будь-коли. При цьому наголошено: оскільки не існує єдиного надійного прогностичного клінічного або лабораторного параметра, то призначення антибіотикотерапії залишається медичним рішенням, яке приймається на основі всієї сукупності клінічних даних [35].

У стандартах медичної допомоги 2022 р., затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України, та в українській клінічній настанові 2022 року з ведення ПП у дітей (заснованих на вищенаведеному німецькому протоколі) зазначено, що в дітей раннього віку нетяжка форма ПП без лихоманки або з ознаками бронхіальної обструкції характеризується високою ймовірністю вірусної етіології [22,23]. Підкреслено, що не кожний пацієнт із ПП потребує антибіотикотерапії. Принципове за або проти антибіотикотерапії в дітей та підлітків із ПП має базуватися на оцінюванні клінічної картини, передбачуваних причиннозначущих збудників і наявності факторів ризику. Вказано, що за наявності в немовлят із ПП ознак обструкції бронхів основною причиною зазвичай є вірусна інфекція. Отже, пацієнти з нетяжкою формою ПП без лихоманки, а також пацієнти з клінічно переважною бронхіальною обструкцією не потребують лікування антибіотиками.

За наявності ознак вірусної етіології ПП (або за відсутності ознак бактеріальної етіології ПП) можна відмовитися від призначення антибактеріального препарату як першої лінії терапії або відмінити будь-яку вже розпочату антибіотикотерапію. За умови виявлення вірусу грипу в дітей з ПП специфічну противірусну терапію слід призначати невідкладно [23].

Аби обмежити необґрунтоване застосування антибіотиків, украй важливо, щоб розпочата антибактеріальна терапія після отримання доказів вірусної етіології (наприклад, позитивний результат ПЛР на вірус, постійно низький рівень С-реактивного білка, можливо, прокальцитоніну, розвиток бронхіальної обструкції) або за відсутності доказів бактеріальної етіології могла бути припинена в будь-який час. Оскільки

ки не існує єдиного, надійно передбачуваного параметра, що піддається клінічному або лабораторно-хімічному виміру, зрештою антибіотикотерапія залишається медичним рішенням, що ґрунтується на сукупності результатів і клінічної картини пацієнта та складається індивідуально [22].

У Філіппінському протоколі (guidelines) 2021 року зазначено, що емпіричну антибіотикотерапію слід призначати пацієнтам із клінічними ознаками та симптомами ПП з БУДЬ-ЯКИМ із наведених нижче параметрів, що вказують на бактеріальну етіологію як при нетяжкій, так і при тяжкій пневмонії (умовна рекомендація, докази низького ступеня):

1. Підвищення кількості лейкоцитів.
2. Підвищений рівень С-реактивного білка.
3. Підвищений рівень прокальцитоніну.
4. Результати візуалізації, такі як:

4.1 Альвеолярні інфільтрати на рентгенограмі грудної клітки; або

4.2 Однобічна консолидація одиночної легені і/або плевральний випіт за результатами ультразвукового дослідження легень.

У разі відсутності вищезазначених допоміжних параметрів рішення про емпіричне застосування антибіотиків ґрунтується на оцінюванні клініциста, і судження приймається ним.

Однак низький або нормальний рівень біомаркерів не виключає наявності бактеріальної пневмонії [17].

Водночас у рекомендаціях ВООЗ 2022 року зазначено, що пневмонію слід лікувати антибіотиками [47]. Згідно з останньою класифікацією ВООЗ, розглядають тільки дві категорії пневмонії: «пневмонія» з прискореним диханням і/або втягненням грудної клітки, яка потребує домашньої терапії пероральним амоксициліном; «тяжка пневмонія», пневмонія з будь-якими загальними небезпечними ознаками, що потребує госпіталізації до стаціонару та ін'єкційної терапії [48].

Зважаючи на те, що ВООЗ дає глобальні рекомендації, спрямовані передусім на Африканський континент, де спостерігається найвищий рівень смертності від ПП, у цих рекомендаціях залишаються препаратами першого вибору ан-

тибіотики, тобто апріорі мається на увазі бактеріальна етіологія пневмонії.

У Британському протоколі, у якому враховано класифікацію ПП, згідно з ВООЗ, також рекомендують починати лікування антибіотиками якомога раніше після встановлення діагнозу. При нетяжкій пневмонії в дітей та лікуванні в домашніх умовах призначають пероральні антибіотики [20].

На сьогодні «наріжним» каменем лікування вірусної пневмонії є підтримувальна терапія. Першочерговим завданням такої терапії є підтримання оксигенації за необхідності; другим пріоритетом є підтримання гідратації; третім пріоритетом є підтримання спокою та зниження потреби в кисні; останнім пріоритетом є задоволення підвищених потреб пацієнта в калоріях, надмірна втрата яких пацієнтом є вторинною щодо підвищених дихальних зусиль [13].

Висновки

На сьогодні існує дисонанс: усі визнають переважання вірусної етіології ПП, але водночас основним лікуванням здебільшого залишаються антибіотики. Чітка відмова від призначення антибіотиків зазначена в рекомендаціях щодо лікування пневмонії тільки при пандемічному грипі та COVID-19.

Після пандемії COVID-19 у рекомендаціях і протоколах лікування ПП, хоча з обережністю, зазначено, що не при всіх типах пневмонії слід призначати антибіотики, а рішення про призначення або непризначення антибіотиків (доки відсутні чіткі критерії для підтвердження вірусної етіології) залишається за лікарем-клініцистом.

Після розширення впровадження універсальної вакцинації проти Ніб та пневмокока прогнозується зростання частки пневмонії вірусної етіології серед ПП, що стимулюватиме розроблення препаратів проти респіраторних вірусів.

Можна сподіватися, що в найближчому майбутньому не всім дітям із ПП призначатимуть антибіотики, що сприятиме зменшенню вироблення резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. (2017). Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J Clin Virol.* 95: 26–35.
2. Almeida A, Boattini M, Christaki E et al. (2021, Jun). Comparative virulence of seasonal viruses responsible for lower respiratory tract infections: a southern European multi-centre cohort study of hospital admissions.

- Infection. 49(3): 483–490. doi: 10.1007/s15010-020-01569-3.
3. Amanullah S. (2020). Viral Pneumonia Imaging (Medscape). URL: <https://emedicine.medscape.com/article/360254-overview>.
 4. Brittain–Long R, Nord S, Olofsson S, Westin J, Anderson LM, Lindh M. (2008). Multiplex real-time PCR for detection of respiratory tract infections. *J Clin Virol.* 41: 53–56. doi: 10.1016/j.jcv.2007.10.029.
 5. Burk M, El–Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. (2016). Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 25 (140): 178–188.
 6. Chernyshova LI, Gilfanova AM, Bondarenko AV, Yakimovitch SA, Rabosh OV, Yanovskaya VV et al. (2014). Effect of early social activity in *S. pneumoniae* nasopharyngeal carriage and distribution of pneumococcus serotypes in children of the first five years of life. *Sovremennaya pediatriya.* 2(58): 58–63. [Чернишова ЛІ, Гільфанова АМ, Бондаренко АВ, Якимович СА, Рабош ОВ, Яновська ВВ і співавт. (2014). Вплив ранньої соціальної активності на назофарингеальне носійство *S. pneumoniae* та розподіл серотипів пневмокока у дітей перших п'яти років життя. *Современная педиатрия.* 2(58): 58–63]. URL http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2014_2_13. doi 10.15574/SP.2014.58.58.
 7. Dnipropetrovskiy oblasnyi CKPH. (2021). Vsesvitnii den borotby z pnevmoniiu. 6–12 lystopada 2021 r. [Дніпропетровський обласний ЦКПХ. (2021). Всесвітній день боротьби з пневмонією. 6–12 листопада 2021 р.]. URL: <http://www.dolc.dp.ua>.
 8. Duke T. (2019, Aug 31). What the PERCH study means for future pneumonia strategies. COMMENT. *The Lancet.* 394; 10200: 714–716. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31512-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31512-0).
 9. Dunn L. (2005). Pneumonia: classification, diagnosis and nursing management. *Nurs Stand.* 19 (42): 50–54. doi: 10.7748/ns2005.06.19.42.50.c3901. PMID 16013205.
 10. Febbo J, Revels J, Ketai L. (2022, May). Viral Pneumonias. *Radiol Clin North Am.* 60(3): 383–397. doi: 10.1016/j.rcl.2022.01.010. PMID: 35534126.9.
 11. Ferreira–Coimbra J, Sarda C, Rello J. (2020, Apr). Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther.* 37(4): 1302–1318. Epub 2020 Feb 18. doi: 10.1007/s12325-020-01248-7. PMID: 32072494; PMCID: PMC7140754.
 12. Franquet T. (2018, Sep). Imaging of Community-acquired Pneumonia. *J Thorac Imaging.* 33(5): 282–294. doi: 10.1097/RTI.0000000000000347. PMID: 30036297.
 13. Freeman AM, Leigh, Jr TR. (2022, Jul 4). Viral Pneumonia. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 30020658.
 14. Hudzenko PM, Rudniev IM. (1973). *Detskiye bolezni. Pod red. prof. P.N. Hudzenko i I.M. Rudneva. K.: «Vyshcha shkola»: 536.* [Гудзенко ПМ, Руднев ІМ. (1973). *Детские болезни. Под ред. проф. П.Н. Гудзенко и И.М. Руднева. К.: «Вища школа»: 536*].
 15. Jain S, Self WH, Wunderink RG et al. (2015). Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med.* 373(5): 415–427.
 16. Jain S, Williams DJ, Arnold SR. (2015). Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 372(9): 835–845.
 17. Jalandoni–Cabahug V et al. (2021). Clinical Practice Guidelines in the Evaluation and Management of Pediatric Community-Acquired Pneumonia. Philippine Academy of Pediatric Pulmonologists, Inc. Pediatric Infectious Disease Society of the Philippines, Inc. URL: <http://www.pidsphil.org/home/wp-content/uploads/2022/03/1646542268113574.pdf>.
 18. Katz SE, Williams DJ. (2018, Mar). Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research. *Infect Dis Clin North Am.* 32(1): 47–63. Epub 2017 Dec 18. doi: 10.1016/j.idc.2017.11.002. PMID: 29269189; PMCID: PMC5801082.
 19. Koo HJ, Choi SH, Sung H, Choe J, Do KH. (2020, Jul–Aug). Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics.* 40(4): E8–E15. Epub 2020 Jun 5. doi: 10.1148/rg.2020200097. PMID: 32501740; PMCID: PMC7336757.
 20. Lazner M, Chetty K, McEvoy S, Ruffles T et al. (2022). Paediatric Clinical Practice Guideline. The Alex Paediatric Clinical Practice Guideline – Community Acquired Pneumonia Page 1 of 4 Community Acquired Pneumonia (CAP) Approved by: UHS Antimicrobial Stewardship Group May 2022 & UHS Medicines Governance Committee June 2022 Publication date: June 2022. Version 3. URL: <https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2022/06/Paediatric-Guidelines-community-acquired-pneumonia-2022.pdf>.
 21. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. (2018). Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 12(2): 136–144. doi: 10.2174/1872213X12666180621163821. PMID: 29932038.
 22. Ministry of Health of Ukraine. (2022). Pneumonia in children. Evidence-based clinical practice. Order of Ministry of Health of Ukraine dated 02.08.2022 No. 1380. [МОЗ України. (2022). Пневмонії у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах від 02.08.2022 № 1380]. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1380_kn_pnevmoniyi_u_ditej.pdf.
 23. Ministry of Health of Ukraine. (2022). Standarty medychnoi dopomohy «Pozalikarniani pnevmonii u ditej». Nakaz MOZ Ukrainy vid 02.08.2022 No. 1380 (chast 2). [МОЗ України. (2022). Стандарти медичної допомоги «Позалікарняні пневмонії у дітей». Наказ МОЗ України від 02.08.2022 № 1380 (частина 2)]. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1380_smd_pnevm_dity.pdf.
 24. Murdoch DR, Jennings LC, Bhat N, Anderson TP. (2010). Emerging advances in rapid diagnostics of respiratory infections. *Infect Dis Clin North Am.* 24: 791–807.
 25. Murdoch DR, O'Brien KL, Scott AG. (2009). Breathing new life into pneumonia diagnostics. *J Clin Microbiol.* 47: 3405–3408.
 26. Nair GB, Niederman MS. (2021, Jan). Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *PharmacolTher.* 217: 107663. Epub 2020 Aug 15. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107663. PMID: 32805298; PMCID: PMC7428725.
 27. NguyenPTK, TranHT, FitzgeraldDA, TranTS, GrahamSM, Marais BJ. (2019, Jul 11). Characterisation of children hospitalised with pneumonia in central Vietnam: a prospective study. *Eur Respir J.* 54(1): 1802256. doi: 10.1183/13993003.02256-2018. PMID: 30956212.
 28. NIH. (2022). Therapeutic Management of Nonhospitalized Children With COVID-19. Last Updated: December 28, 2022. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-children/nonhospitalized-children-therapeutic-management/>.
 29. Nolan VG, Arnold SR, Bramley AM et al. (2018). Etiology and Impact of Coinfections in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis.* 218: 179.
 30. Opendatabot. (2020). Mortality structure. URL: <https://opendatabot.ua/en/open/death-statistics>.
 31. Pagliano P, Sellitto C, Conti V, Ascione T, Esposito S. (2021, Aug). Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update. *Infection.* 49(4): 607–616. Epub 2021 Mar 29. doi: 10.1007/s15010-021-01603-y. PMID: 33782861; PMCID: PMC8006879.
 32. Perlman S. (2020). Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med.* 382: 760–762. doi: 10.1056/NEJMe2001126.
 33. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. (2020, May 26). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 323(20): 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2098. PMID: 32320003; PMCID: PMC7177629.

34. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA et al. (2020). History is repeating itself: probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel coronavirus epidemic. *Infez Med.* 28: 3–5.
35. Rose M. (2022). S2k-Leitlinie „Management der ambulanten erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP)“ Federführend herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) Erstellungsdatum: 03/2017 Nächste Überprüfung geplant: 03/2022.
36. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. (2008). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 86: 408–416.
37. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. (2011, Apr 9). Viral pneumonia. *Lancet.* 377(9773): 1264–1275. Epub 2011 Mar 22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61459-6. PMID: 21435708; PMCID: PMC7138033.
38. Shah SS, Bradley JS. (2018). Pediatric community-acquired pneumonia. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL et al (Eds). Elsevier, Philadelphia: 208.
39. Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H. (2015, Jun). Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 5(1): 010408. doi: 10.7189/jogh.05.010408. PMID: 26445672; PMCID: PMC4593292.
40. Smith DK, Kuckel DP, Recidoro AM. (2021, Dec 1). Community-Acquired Pneumonia in Children: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 104(6): 618–625. PMID: 34913645.
41. Tatar M, Shoorekchali JM, Faraji MR, Wilson FA. (2021, Jul 3). International COVID-19 vaccine inequality amid the pandemic: Perpetuating a global crisis? *J Glob Health.* 11: 03086. doi: 10.7189/jogh.11.03086. PMID: 34221356; PMCID: PMC8252691.
42. Troeger C, Blacker B, Khalil IA et al. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 18: 1191–1210.
43. Vidaur L, Totorika I, Montes M, Vicente D, Rello J, Cilla G. (2019). Human metapneumovirus as cause of severe community-acquired pneumonia in adults: insights from a ten-year molecular and epidemiological analysis. *Ann Intensive Care.* 9(1): 86.
44. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedström E, Mertsola J, Ruuskanen O. (2002, May). Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax.* 57(5): 438–441. doi: 10.1136/thorax.57.5.438. PMID: 11978922; PMCID: PMC1746322.
45. Wang M, Cai F, Wu X et al. (2015). Incidence of viral infection detected by PCR and real-time PCR in childhood community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respirology.* 20: 405–412.
46. Watkins RR. (2022, Jul). Using Precision Medicine for the Diagnosis and Treatment of Viral Pneumonia. *Adv Ther.* 39(7): 3061–3071. Epub 2022 May 21. doi: 10.1007/s12325-022-02180-8. PMID: 35596912.
47. WHO. (2022). Pneumonia in children. 11 November 2022. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
48. WHO. (2014.) Revised WHO Classification and Treatment of Pneumonia in Children at Health Facilities: Evidence Summaries. Geneva: World Health Organization. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK264164/>.
49. World Health Rankings (2020). Ukraine: Influenza and Pneumonia. URL: <https://www.worldlifeexpectancy.com/ukraine-influenza-pneumonia>.

Відомості про авторів:

Чернишова Людмила Іванівна — д.мед.н., проф. НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. +38 (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0002-9980-250X>.

Чернишов Андрій Вікторович — к.мед.н., с.н.с. ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології і онкології НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 53; тел. +38 (044) 483-94-49. <https://orcid.org/0000-0002-9564-759X>.
Стаття надійшла до редакції 10.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.321-002-022.6-053.2-08:615.451.35

Ю.В. Марушко, О.Д. Московенко, А.І. Чміль
Структура сенсibilізації до риби
та морепродуктів у дітей

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 14-22. doi: 10.15574/SP.2024.137.14

For citation: Marushko YuV, Moskovenko OD, Chmil AI. (2024). Structure of sensitization to fish and seafood in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 14-22. doi: 10.15574/SP.2024.137.14.

У світі харчова алергія на рибу та морепродукти спостерігається останніми роками в середньому в близько 4% дітей та 1% дорослих. Близько 40% дітей, сенсibilізованих до риби та морепродуктів, мають високий ризик загрози системних реакцій. Узагальнено літературні дані щодо поширеності ХА на рибу та морепродукти у світі, визначено принципи сучасної діагностики з урахуванням можливостей молекулярної компонентної діагностики молекул алергенів риби та морепродуктів.

Мета – Проаналізувати поширеність алергії на рибу та морепродукти в дітей; визначити структуру сенсibilізації до основних алергенів цих продуктів за допомогою молекулярної компонентної діагностики.

Матеріали та методи. Обстежено 29 дітей віком від 3 до 18 років із клінічними проявами та сенсibilізацією до риби та морепродуктів, підтвердженою методом молекулярної компонентної діагностики ALEX-2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія). Визначено рівні специфічних IgE до алергенів риби та морепродуктів.

Результати. Серед обстежених переважали діти віком від 3 до 6 років (41,4%) з проявами алергії на рибу та морепродукти. Алергологічний сімейний анамнез у 18 (62,1%) дітей був обтяжений. Орально-алергічний синдром спостерігався у 19 (65,5%) дітей, папульозний висип із виразним свербіжком виявлявся в кожному випадку вживання риби та морепродуктів у 18 (62,1%) обстежених. Утруднене шумне дихання спостерігалось у 16 (55,2%) дітей. У половині обстежених відзначалася сенсibilізація до алергенів риби з переважанням сенсibilізації до β -парвальбумінів. Тільки 4 (13,8%) дітей були сенсibilізовані до енolази та альдолази риби. З морепродуктів переважувала сенсibilізація до кальмара — у 18 (62,1%) дітей, рідше до тропоміозину — в 1 (3,4%) випадку.

Висновки. Проблема алергії на рибу та морепродукти є актуальною, особливо серед дітей віком від 3 до 6 років (41,4%). У дітей з алергією на рибу переважувала сенсibilізація до β -парвальбумінів різних видів риб, зокрема, до лосося (у 51,7%), скумбрії (51,7%), оселедця (48,3%), карпа (48,3%), тунця (48,3%), тріски (41,4%). У структурі сенсibilізації до морепродуктів найчастіше реєструвалися sIgE до екстрактів кальмара (62,1%), устриці (27,6%), лобстера (20,7%), мідії (20,7%), молюска (17,2%).

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: харчова алергія, респіраторна алергія, алергія на рибу та морепродукти, клініка, анафілаксія, структура сенсibilізації, специфічні IgE, парвальбумін, тропоміозин, діти.

Structure of sensitization to fish and seafood in children

Yu. V. Marushko, O. D. Moskovenko, A. I. Chmil

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In recent years, about 4% of children and 1% of adults in the world have suffered from food allergies to fish and seafood. About 40% of children have a high level of threat of systemic reactions. Literature data on the prevalence of FA on fish and seafood in the world are summarized, the principles of modern diagnostics are defined, taking into account the possibilities of molecular component diagnostics of fish and seafood allergen molecules.

Purpose – To analyze the prevalence of allergies to fish and seafood in children; determine the structure of sensitization to the main allergens of these products using molecular component diagnostics.

Materials and methods. 29 children aged from 3 to 18 years with clinical signs of allergies to fish and seafood were examined, with confirmation of sensitization to them using the ALEX-2 molecular component diagnostic method (Macro Array Diagnostics GmbH, Austria). Levels of specific IgE were determined.

Results. Among those examined, children with food allergies to fish and seafood aged 3–6 years predominated (41.4%). 18 (62.1%) children had a severe allergy history. 19 (65.5%) children had oral allergy syndrome; 18 (62.1%) children had a papular rash with itching. Difficulty breathing was observed in 16 (55.2%) children. About half of the subjects were sensitized to fish allergens, most often to β -parvalbumin. Only 4 (13.8%) children were sensitized to fish enolase and aldolase. Among seafood, sensitization to squid predominated in children — in 18 (62.1%) children, while sensitization to tropomyosin was low — 1 (3.4%) case.

Conclusions. The problem of the appearance of fish and seafood is relevant today, especially among children aged 3–6 years (41.4%). In children with fish allergy, sensitization to β -parvalbumin of different fish species predominated, namely to salmon (51.7%), mackerel (51.7%), herring (48.3%), carp (48.3%), tuna (48.3%), cod (41.4%). As a result of sensitization to seafood, sIgE was more often recorded to extracts of squid (62.1%), oyster (27.6%), lobster (20.7%), mussels (20.7%), clam (17.2%).

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: food allergy, respiratory allergy, allergy to fish and seafood, clinic, anaphylaxis, structure of sensitization, specific IgE, parvalbumin, tropomyosin, children.

Вступ

Останніми роками суттєво зростають прояви харчової алергії (ХА) як серед дітей, так і серед дорослих. Це стає проблемою для пацієнтів і для системи охорони здоров'я практично в усіх країнах світу. Статистичні показники поширеності ХА в різних країнах дещо різняться. Це пов'язано зі складністю реєстрації випадків ХА IgE-залежного типу через подібність симптомів, пов'язаних із непереносимістю харчових продуктів. Рівень поширеності ХА, за даними літератури, на сьогодні становить у середньому близько 4% серед дітей та 1% серед дорослих [9]. Спостерігається певна тенденція до зростання випадків ХА серед дітей і дорослих, що може бути пов'язано не тільки зі станом соматичного здоров'я популяції, але й зі збільшенням можливостей тестування на алергію [37].

Діагностика ХА в дітей та дорослих на сьогодні залишається досить складним завданням для клініцистів. Детально вивчений алергологічний анамнез, шкірні прик-тести, провокаційні проби з підозрілими продуктами харчування на сьогодні доповнюються новими сучасними методами діагностики алергії [16]. Поширеність алергії з урахуванням тільки даних анамнезу значно перебільшує кількість пацієнтів із підтвердженою сенсibilізацією до риби та морепродуктів. Тенденцію до підвищення рівня сенсibilізації до риби та морепродуктів пов'язують зі збільшенням світового виробництва і споживання риби в харчовому раціоні. Так, станом на 2015 р. річне споживання риби на душу населення в Європейському Союзі становило близько 25 кг, тоді як в Азійсько-Тихоокеанському регіоні воно перевищувало 100 кг на рік [25,26]. Популяризація раціонального харчування призводить до збільшення вживання в їжу риби та морепродуктів, оскільки вони є дієтичними продуктами з низьким вмістом жиру і цінним джерелом багатьох корисних речовин, багаті на макро- та мікроелементи, особливо білки, поліненасичені жирні кислоти омега-3 і омега-6, такі мінерали, як кальцій, йод, цинк, залізо, селен тощо. Водночас риба містить малоненасичені жири, вуглеводи, холестерин та пурини, що характеризує її як дієтичний продукт [4].

Алергічна реакція на рибу та морепродукти є імунною відповіддю на специфічні білки — алергени у вигляді IgE-залежної реакції негай-

ного типу, зокрема, специфічної сенсibilізації, Т-хелперної відповіді 2-го типу (Th₂), індукції sIgE. Клінічно IgE-опосередковані реакції на білки риби та морепродуктів проявляються у вигляді синдрому оральної алергії, діареї, болю в животі, риніту, бронхоспазму, ангіоневротичного набряку, анафілаксії [5]. Алергія на рибу та морепродукти в дітей може проявлятися після потрапляння алергену в ротову порожнину та шлунково-кишковий тракт, у разі контакту зі шкірою або вдихання антигенів під час приготування риби. Найчастішим шляхом сенсibilізації є травна система, коли рибні антигени швидко всмоктуються, тому порушення денатураційної функції шлункового соку може призводити до часткового перетравлення і підвищення рівня антигенних пептидів [24]. У працівників рибнопереробних підприємств алергія проявляється в разі контакту з рибою у вигляді кропив'янки, екземи або анафілаксії [30,40]. Існує зв'язок між порушенням бар'єрної функції шкіри через зниження синтезу філагрину в дітей з atopічним дерматитом (АД) та ризиком розвитку ХА на рибу та морепродукти [3,23].

Підвищений інтерес науковців до вивчення ХА на рибу та морепродукти пов'язаний з тим, що останніми роками значно збільшується кількість випадків системних реакцій на ці продукти харчування. За даними R.S. Gupta та співавт., близько 40% дітей із ХА із загрозою системних реакцій мають сенсibilізацію до морепродуктів, що збігається з результатами досліджень інших авторів [14]. У літературі описано клінічні випадки, коли вживання в їжу риби та морепродуктів, навіть у незначній кількості, у поєднанні з фізичним навантаженням, призводить до швидкого розвитку анафілактичної реакції в дітей та дорослих [47].

Зростання рівня алергії до риби та морепродуктів потребує виявлення джерел сенсibilізації. На сьогодні існує значна біорізноманітність риби і морепродуктів. Термін «морепродукти» означає риба, ракоподібні (креветки, краби, омари, раки) та молюски (кальмари, равлики, гребінці, мідії, устриці). Термін «молюски» в деяких джерелах описано як підвид морепродуктів, який означає ракоподібні і молюски. На сьогодні відомо понад 32 400 видів риби. Також існують значні відмінності в споживанні риби у всьому світі. У різних країнах через різні географічні та національні особливості в їжі надають перевагу різним видам риби [35].

Для спрощення ідентифікації риби її класифікують за місцем існування: океанічна (зубатка, тунець); морська (тріска, камбала, палтус); прісноводна (короп, стерлядь); прохідна (осетрові, лососеві, судак). За будовою скелету рибу поділяють на два класи: костиста (*Osteichthyes*) і хрящова (*Chondrichthyes*) [34]. Значна частка їстівної риби — це костиста риба, більшість якої належить до обмеженої кількості родин: родина тріскових (*Gadiformes*), родина окуневих (*Perciformes*), родина лососевих (*Salmoniformes*), родина оселедцевих (*Clupeiformes*), родина коропових (*Cypriniformes*), родина сомових (*Siluriformes*), родина камбалових (*Pleuronectiformes*). До хрящової риби належать акули, скати, химери [24].

Вивчаючи анамнез у дітей із ХА на рибу та морепродукти, можна тільки виявити ознаки алергії і деталізувати імовірні джерела сенсibilізації. У більшості пацієнтів з алергією на рибу виникають алергічні реакції на декілька видів риби та морепродукти [8,31,33].

Часто в плані лікування харчової алергії на рибу та морепродукти рекомендують повне вилучення цих продуктів із меню харчування. Уникнути непотрібних обмежень у харчуванні і визначення істинної причини сенсibilізації в дітей з ХА на рибу та морепродукти можна за допомогою діагностичного алерготестування. Для підтвердження ХА на рибу та морепродукти можливі шкірні прик-тести (якщо не має загрози системної реакції). Екстракти риби та молюсків застосовують у тестуванні як *in vivo*, так і *in vitro*. Однак наявність перехресно реактивних реакцій на алергени в екстрактах може призводити до помилок у діагностуванні причин істинної алергії. Часто виявляють сенсibilізацію до екстрактів декількох видів риби. Так, дослідження Р. Turner та співавт., проведене серед 167 дітей в Австралії з алергії на рибу, показує, що 93% із них сенсibilізовані до декількох видів риби, в одній п'ятій реєструється анафілактична реакція на різні морепродукти. Понад 50% дітей з алергією на ракоподібні можуть переносити рибу, у 16% обстежених проявляються респіраторні симптоми від парів риби під час її приготування, 21% дітей з алергією на тунець і/або лосось добре переносять цю рибу в консервованому вигляді. Описано випадки, коли пацієнти з алергією на рибу з костистими плавцями переносять хрящову рибу, таку як акула і скат. β -парвальбуміни можуть викликати респіраторні симптоми алергії, у тому числі

бронхіальну астму, можуть спричинити розвиток системних реакцій [44,48].

На сьогодні за допомогою МКД визначено близько 40 клінічно значущих алергенів риби відповідно до підкомітету за номенклатурою WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee, EAACI (www.allergenonline.org, версія 21), досліджено 83 види риби, які частіше вживають в їжу. Ідентифікація алергенів риби за допомогою МКД (ImmunoCAP, Thermo Fisher, ALEX-2) значно полегшує діагностування специфічної сенсibilізації до алергенів риби та морепродуктів. На сьогодні комерційні діагностичні тести з використанням МКД обмежуються діагностуванням алергенів костистої риби. МКД дає змогу деталізувати джерела алергії та елімінувати алергенні продукти з раціону харчування [36].

За допомогою МКД на сьогодні виявлено і вивчено такі алергени риби, як парвальбуміни, енолаза, альдолаза, тропоміозин, колаген риби. Найпоширенішим є основний алерген риби парвальбумін. Цей алерген уперше виявлено в балтійській трісці *Gad c 1* у 1969 р. У подальшому парвальбумін ідентифіковано в інших видах риби — карпі, лососі, сардині, тунці та скумбрії. На основі амінокислотних послідовностей парвальбумінів ідентифіковано дві лінії лізоформ: α - та β -парвальбуміни. Усі види риби містять ці алергени, але відносна маса β -парвальбумінів значно більша. Цей білок міститься в м'ясі та шкірі костистої риби. Загально визначено, що рівень поширеності сенсibilізації до β -парвальбумінів становить понад 90% серед людей, сенсibilізованих до риби. За хімічною структурою, це кальцієзв'язуючий білок із молекулярною масою 12 kDa, який бере участь у скороченні м'язових волокон, є термостабільним та стійким до ферментативного розщеплення в шлунково-кишковому тракті [38]. Ідентичність послідовностей β -парвальбумінів може варіювати в межах 46–99%, що пояснює можливість моносенсibilізації до окремих видів риби [42]. β -парвальбуміни зберігають IgE-зв'язуючі властивості за термічного оброблення, мають високу перехресну реактивність між β -парвальбумінами костистої риби. β -парвальбумін атлантичної тріски *Gad m 1*, *Cyp c 1* карпа, *Sal s 1* атлантичного лосося є мажорними алергенами цієї риби, і виявлення сенсibilізації хоч до одного з них може свідчити про сенсibilізацію до β -парвальбумінів багатьох видів риби. Виявлено перехресну реактивність β -парваль-

бумінів у риб і тварин. Так, у дітей з алергією на β -парвальбуміни риби можлива алергічна реакція на м'ясо курки (*Gald 8*), крокодила (*Crop 1*, *Crop 2*), їстівної жаби (*Ran e 2*) [2]. В обстеженні 40 пацієнтів з ХА на рибу та куряче м'ясо А. Kuehn та співавт. виявлено високу ступінь перехресної реактивності на алергени риби та курки: на парвальбуміни, енолазу та альдолазу. Джерелом сенсibilізації до енолази та альдолази єстали термічно оброблені курячі грудки, а парвальбумін виявлений у курячих ніжках і крильцях [22].

На сьогодні МКД дає змогу виявляти новий вид парвальбумінів — β -парвальбуміни. β -парвальбуміни мають низьку перехресну реактивність з β -парвальбумінами хрящової риби. β -парвальбуміни переважно містяться в м'язах хрящової риби і мають менший алергічний потенціал. Т. Kalic і співавт. вивчено реакції активації базофілів (РАБ) в 11 дітей, сенсibilізованих до риби, і виявлено вірогідно нижчу здатність активації базофілів до β -парвальбумінів ската, акули та лосося, ніж до β -парвальбумінів тріски, карпа і лосося [17]. На сьогодні комерційне діагностування β -парвальбумінів обмежене. Виявлення сенсibilізації цього алергену можливе за допомогою алерготесту ALEX-2 у м'ясі морської лисиці *Raj c α -Parvalbumin*. У разі виявлення моносенсibilізації до α -парвальбумінів не слід повністю вилучати рибу з раціону харчування [32].

У дітей з алергією на рибу часто виявляють сенсibilізацію до інших алергенів риби — енолази та альдолази. Ці алергени також містяться в м'язах риби і відіграють важливу роль у метаболізмі глюкози. Вони мають відносно велику молекулярну масу — 40 kDa та 50 kDa, відповідно. Для них характерна обмежена міжвидова перехресна реактивність, описані рідкісні випадки моносенсibilізації. Енолаза та альдолаза є мінорними алергенами риби, на сьогодні їх діагностують методом МКД ALEX-2: енолаза тріски *Gad m 2*, карпа *Cyp c 2*, тунця *Thu a 2*, лосося *Sal s 2*, сома *Pan h 2*; альдолаза тріски *Gad m 3*, тунця *Thu a 3*, лосося *Sal s 3*, сома *Pan h 3*. Термостійкість енолази та альдолази в рибних консервах значно нижча порівняно з парвальбумінами [3]. Поява алергічної реакції на рибу та куряче м'ясо може обумовлюватися також сенсibilізацією до альдолази і енолази.

У країнах, у яких традиційно вживають багато риби та морепродуктів, зафіксовано алергічні реакції на риб'ячий колаген і желатин. У

тканинах риби міститься колаген I типу, який уперше описаний як причина алергічної реакції у 2000 р. Дослідження, проведені в Японії, у якій у раціоні харчування риба посідає значне місце, свідчать, що сироватка пацієнтів, сенсibilізованих до риби, зберігає реактивність sIgE до рибного колагену навіть після нагрівання до 100°C протягом 320 хвилин і за 140°C упродовж 10 хвилин. Дослідження, проведені в Австралії, за результатами обстеження 100 сенсibilізованих до риби дітей, доводять високий рівень сенсibilізації до колагену лосося, тунця, азійського морського окуня з високим рівнем активації базофілів [28,39]. В алерготесті ALEX-2 можливе визначення сенсibilізації до колагену азійського морського окуня *Lat c 6* та лосося *Sal s 6* [20].

У рибі міститься значна кількість желатину, особливо в шкірі. Желатин міститься в багатьох видах гідролізатів риби, у рибних напівфабрикатах і консервах. За амінокислотним складом він відрізняється від тваринного желатину, тому перехресних алергічних реакцій на рибний та тваринний желатин не виявлено. Описано випадок анафілаксії в дитини з моносенсibilізацією до рибного желатину після вживання таблеток у желатинових облатках. Це важливо, оскільки рибний желатин входить до складу рибних консервів, харчових добавок, лікарських засобів [11,27,43].

Певне клінічне значення має сенсibilізація до тропоміозину в пацієнтів з алергією на рибу. Тропоміозин риби має низьку перехресну здатність, є термостабільним [2,10]. Рибний гемін та інші білки сироватки крові також можуть спричиняти алергічні реакції та спричиняти професійну астму в працівників рибнопереробних підприємств [16,28,39].

Ікра риби може спричиняти сенсibilізацію в 3,7% випадків у пацієнтів з алергією на рибу та морепродукти. У пацієнтів з алергією на рибну ікру спостерігається папульозний висип зі свербіжем, респіраторні симптоми, блювання, біль у ділянці живота, диспепсичні явища, системні реакції. За допомогою МКД ідентифіковано основний алерген рибної ікри — вілогенін. Він превалує в біомасі ікри і має високу перехресну реактивністю серед різних видів ікри костистої риби. У літературі описано випадки перехресної реактивності на рибну ікру серед лососевої риби, минтая, камбали, корюшки та інших видів риби. Виявлення сенсibilізації до вілогеніну на сьогодні доступне в ікрі лосося *Onc k 5* і може бути маркером алергії на рибну ікру [15].

Окремої уваги потребує вивчення алергічних реакцій на рибних паразитів. Так, анізакіс — найвідоміший морський паразитичний хробак, нематода, який уражує м'язи риби. Людина є проміжним хазяїном після зараження. Анізакіс поширений по всьому світу і може уражувати споживачів сирової, недовареної, соленої, копченої та маринованої риби, особливо тріски, путаса, хека, скумбрії, тунця, палтуса, лосося, сардини, оселедця і камбали. Живі личинки анізакіса гинуть за термічного оброблення, але термостабільні алергени, які залишаються в м'ясі риби, можуть спричинити алергічні реакції [7]. Найпоширенішими симптомами алергії є біль у животі, нудота, блювання, диспепсичні явища, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок [1]. На сьогодні ідентифіковано і найбільш вивчено 14 алергенів *A. simplex* [13]. Алерген *Ani s 1* визначений як мажорний алерген *A. simplex* і є маркером сенсibilізації до анізакіса. Мінорний алерген анізакіса тропоміозин *Ani s3* є термостабільним, стійким до заморожування та кулінарного оброблення, потребує повного вилучення риби та морепродуктів із раціону харчування. Описано перехресну реактивність з іншими нематодами, особливо з аскаридою [18].

Останніми роками збільшується вживання в їжу моллюсків і ракоподібних. За даними оцінювання ряду досліджень встановлено, що в деяких країнах близько 3% населення страждають від алергії на моллюсків і ракоподібних. Алергія на моллюски, особливо на креветки, є однією з найпоширеніших причин харчової анафілаксії — майже у 42% дорослих та у 12–20% дітей [6,41]. У Європі, за результатами системного обзору та метааналізу, рівень поширеності алергії на моллюски в дітей віком 2–17 років становить 1,3%, а точкова поширеність підтвердженої харчової алергії на моллюски в дітей віком 14–17 років — 0,8% випадків [29]. Результати анкетного дослідження серед дітей у Франції свідчать, що точкова поширеність алергії на моллюски віком 2–5 років, 6–10 років і 11–14 років становить 0,2%, 1,8% та 1,2%, відповідно [45].

Термін «моллюски» стосується безхребетних, які належать до двох різних типів: членистоногі та моллюски. Ракоподібні — їстівні членистоногі, які належать до підтипу *Crustacea* і класу *Decapoda*. До цієї групи входять креветки, краби, омари, кролі, раки, мокриці, устриці та рапани. Ракоподібні тісно пов'язані із сімейством павукоподібних, до яких належать кліщі домашнього пилу (КДП), таргани тощо. Другий тип

Animalia — Mollusca, їстівні види якого належать до трьох таксономічних класів: *Cephalopoda* (кальмари, восьминоги, каракатиці), *Bivalvia* (мідії, устриці) і *Gastropoda* (морське вупшко, равлики) [19,31]. Методи термічного оброблення цих продуктів здебільшого не денатурують алергенів моллюсків і ракоподібних, а навіть можуть підсилювати їхні алергічні властивості [21,27]. Алергічні реакції можуть проявлятися як у вигляді анафілаксії, так і бронхіальної астми, кропив'янки, шлунково-кишкових розладів. На сьогодні за допомогою МКД ідентифіковано алергенні білки сімейства тропоміозинів, які мають високу перехресну реактивність як серед ракоподібних і моллюсків, так і серед комах, кліщів і нематод [7,46]. Також ідентифіковано алерген моллюсків — аргінінкіназу, виявлену у м'язах чорної креветки *Pen m 2* із високою гомологією до багатьох ракоподібних (крабів, восьминогів), тарганів, кліщів. Аргінінкіназа належить до сімейства фосфаттрансфераз, може спричинити респіраторні симптоми і професійну астму [12].

За допомогою МКД виявлено нові алергени. Алергенлегкий ланцюг міозину (*Myosin, light chain*) — мінорний, стійкий до термічного оброблення, трапляється в 36,2% сенсibilізованих до креветки пацієнтів, доступний в ALEX-2 тільки як *Pen m 3* чорної тигрової креветки [27]. Саркоплазматичний кальцієзв'язуючий білок також є мінорним алергеном, високостійкий, має високу ідентичну послідовність серед ракоподібних. Частіше сенсibilізація до нього трапляється в дітей (у 73%) порівняно з дорослими (у 10%), що свідчить про його значення в дитячій алергології [13]. Тропонін С як мінорний алерген ідентифіковано в креветок і тарганів. Тропонін С зеленого краба і лобстера приблизно на 50–60% ідентичні з тропоніном С креветок [12,27].

Клінічне значення алергенів риби та морепродуктів потребує подальшого вивчення в дітей з ХА.

Мета дослідження — узагальнити дані літератури та навести результати власних досліджень щодо поширеності алергії на рибу та морепродукти в дітей; визначити структуру сенсibilізації до основних алергенів цих продуктів за допомогою молекулярної компонентної діагностики (МКД).

Матеріали та методи дослідження

Досліджено 29 дітей віком від 3 до 18 років із різними проявами ХА на рибу та морепродук-

ти, яких обстежено в алергологічному центрі «VITAE» та в Міській дитячій клінічній лікарні № 1 в м. Києві. Серед них було 12 (41,4%) дітей віком від 3 до 6 років, 3 (10,3%) дитини віком від 7 до 10 років, 8 (27,6%) дітей віком від 11 до 14 років, 6 (20,7%) дітей віком від 15 до 18 років; 19 (65,5%) хлопчиків і 10 (34,5%) дівчаток. Усі діти мали клінічні симптоми алергії на рибу та морепродукти з підтвердженою сенсibilізацією до них за допомогою МКД ALEX-2. З групи спостереження вилучено дітей з підтвердженою сенсibilізацією до алергенів КДП і тарганів, щоб виключити, оцінюючи результати обстеження, можливість перекресних реакцій із тропоміозином КДП.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених дітей віком від 3 до 6 років прояви ХА на рибу та морепродукти спостерігалися у 12 (41,1%) дітей, що превалювало порівняно з кількістю сенсibilізованих в інших вікових групах. Очевидно, це пов'язано з виникненням уперше симптомів ХА в цей віковий період, що змусило батьків одразу звернутися до алерголога. У віці від 7 до 10 років ХА виявлялася у 3 (10,3%) дітей. У старших вікових групах зростала кількість дітей з алергією на рибу та морепродукти – у 8 (27,6%) дітей віком від 11 до 15 років та в 6 (20,7%) дітей віком від 15 до 18 років.

У 18 (62,1%) дітей реєструвався обтяжений сімейний алергологічний анамнез. З них у 10 (34,5%) дітей спостерігався поліноз у родичів, у 4 (13,8%) – алергія на тварин, у 3 (10,3%) дітей в одного з батьків були прояви алергічного риніту без підтвердження алергічної природи алерготестуванням. Лише

в 1 (3,4%) дитини в батька відмічалася алергія на рибу у вигляді кропив'янки та утрудненого дихання.

В обстежених дітей на момент першого огляду алергологом виявлялися основні скарги після вживання або контакту з рибою та морепродуктами: орально-алергічний синдром, нудота, блювання, папульозний висип, утруднене дихання, бронхоспазм, загострення перебігу АД, анафілактична реакція. Частоту скарг наведено в таблиці 1.

Обстежені діти частіше скаржилися на нудоту, яка супроводжувалася блюванням після вживання риби та морепродуктів і приносила полегшення загального стану. Орально-алергічний синдром спостерігався у 19 (65,5%) дітей, папульозний висип із вираженим свербіжем при кожному випадку вживання в їжу риби та морепродуктів виявлявся у 18 (62,1%) обстежених. Утруднене шумне дихання виявлялося в 16 (55,2%) дітей. Загострення АД відмічалася у 8 (27,6%) дітей переважно у віці від 3 до 6 років. У 3 (10,3%) дітей відзначався розвиток анафілактичної реакції з госпіталізацією до реанімаційного відділення, в 1 (3,4%) дитини віком 15 років анафілактична реакція на рибу відмічалася двічі.

Для підтвердження сенсibilізації та визначення її структури кожній дитині проведено МКД методом ALEX-2. Використання цього методу було вирішальним поряд із даними анамнезу для підтвердження ХА на рибу та морепродукти.

Структуру сенсibilізації до алергенів риби та морепродуктів в обстежених наведено в таблиці 2.

За даними тестування, наведеними в таблиці 2, у всіх дітей із групи спостереження виявлялася сенсibilізація до риби та морепродуктів. Близько половини обстежених мали сенсibilізацію до алергенів риби з превалюванням сенсibilізації до β -парвальбумінів, що підтверджує літературні дані про високу перекрес-

Таблиця 1

Частота скарг у дітей з харчовою алергією на рибу та морепродукти (абс., %)

Скарга	Абс.	%
Орально-алергічний синдром	19	65,5
Нудота	27	93,1
Блювання	25	86,2
Папульозний висип	18	62,1
Утруднене дихання. Бронхоспазм	16	55,2
Атопічний дерматит	8	27,6
Анафілаксія	3	10,3

Таблиця 2

Структура сенсibilізації до алергенів риби та морепродуктів (абс., %)

Джерело	Екстракт (Е) / молекула (М)	Сімейство білків	Абс.	%
Лосось	<i>Sal s (E)</i>	–	8	27,6
	<i>Sal s 1 (M)</i>	β -Parvalbumin	15	51,7
Скумбрія	<i>Sco s (E)</i>	–	5	17,2
	<i>Sco s 1 (M)</i>	β -Parvalbumin	15	51,7
Оселедець	<i>Clu h (E)</i>	–	9	31,0
	<i>Clu h 1 (M)</i>	β -Parvalbumin	14	48,3
Карп	<i>Cyp c 1 (M)</i>	β -Parvalbumin	14	48,3
Тунець	<i>Thu a (E)</i>	–	14	48,3
	<i>Thu a 1 (M)</i>	β -Parvalbumin	13	44,8
Тріска	<i>Gad m (E)</i>	–	11	37,9
	<i>Gad m 1 (M)</i>	β -Parvalbumin	12	41,4
	<i>Gad m 2+3 (M)</i>	β -Enolase & Aldolase	4	13,8
Кальмар	<i>Lol spp. (E)</i>	–	18	62,1
Лобстер	<i>Hom g (E)</i>	–	6	20,7
Устриця	<i>Ost e (E)</i>	–	8	27,6
Мідія	<i>Myt e (E)</i>	–	6	20,7
Молюск	<i>Rud spp. (E)</i>	–	5	17,2
Краб	<i>Chi spp. (E)</i>	–	3	10,3
Гребінець	<i>Pec spp (E)</i>	–	1	3,4
Тигрова креветка	<i>Pen m 1 (M)</i>	Tropomyosin	1	3,4
	<i>Pen m 2 (M)</i>	Arginine Kinase	3	10,3
	<i>Pen m 3 (M)</i>	Myosin, light chain	0	0
	<i>Pen m 4 (M)</i>	Sarcoplasmic Calcium Binding Protein	0	0
Північна креветка	<i>Pan b (E)</i>	–	1	3,4
Піщана креветка	<i>Cra c 6 (M)</i>	Тропонін С	1	3,4
Anisakis simplex	<i>Ani s 1 (M)</i>	Kunitz Serin Protease Inhibitor	0	0
	<i>Ani s 3 (M)</i>	Tropomyosin	1	3,4
Морська лисиця	<i>Raj c (E)</i>	–	0	0
	<i>Raj c (M)</i>	α -Parvalbumin	1	3,4

ну реактивність цих алергенів серед різних видів риб, зокрема, до лосося – у 15 (51,7%) дітей, скумбрії – у 15 (51,7%) дітей, оселедця – у 14 (48,3%) дітей, карпа – у 14 (48,3%) дітей, тунця – у 14 (48,3%) дітей, тріски – у 12 (41,4%) дітей. Тільки 4 (13,8%) дитини були сенсibilізовані до енолази та альдолази паралельно з сенсibilізацією до β -парвальбумінів. Сенсibilізація до α -парвальбумінів морської лисиці спостерігалася лише в 1 (3,4%) дитини, сенсibilізованої також до β -парвальбумінів лосося, карпа, оселедця та тріски.

Сенсibilізація до кальмара превалювала в дітей з алергією на морепродукти і відмічалася у 18 (62,1%) дітей. Сенсibilізація до екстракту устриць спостерігалася у 8 (27,6%) обстежених, до екстракту лобстера – у 6 (20,7%) дітей. Сенсibilізація до тропоміозину тигрової креветки *Pen m 1* виявлялася в 1 (3,4%) дитини, до тропоміозину *Anisakis simplex Ani s 3* – в 1 (3,4%) дитини, до тропоніну С піщаної креветки *Cra c 6* – в 1 (3,4%) дитини.

Отже, у дітей із сенсibilізацією до риби та морепродуктів у клінічній картині превалюють нудота, блювання, орально-алергічний синдром, папульозний висип, утруднене дихання. У дітей з алергією на рибу превалює сенсibilізація до β -парвальбумінів різних видів риби (від 57,% до 27,6%), в 1 (3,7%) дитини – до α -парвальбумінів. У дітей з алергією на морепродукти частіше виявляється сенсibilізація до екстракту кальмара, устриці, лобстера, мідії та молюска (від 62,1% до 17,2%), рідше – сенсibilізація до екстракту краба та алергенів креветки; в 1 (3,4%) дитини – сенсibilізація до тропоміозину піщаної креветки.

Висновки

Проблема ХА на рибу та морепродукти на сьогодні є актуальною проблемою в педіатричній практиці.

У структурі сенсibilізації до риби в дітей найчастіше реєстрували sIgE до мажорного алергену риби β -парвальбуміну, зокрема, до

лосося (у 51,7%), скумбрії (у 51,7%), оселедця (у 48,3%), карпа (у 48,3%), до тунця (у 48,3%), до тріски (у 41,4%). Спостерігали високу перехресну реактивність між β -парвальбумінами різних видів риби. Сенсibiliзацію до енолази та альдолази тріски фіксували у 13,8% обстежених.

У структурі сенсibiliзації до морепродуктів найчастіше реєстрували sIgE до екстрактів кальмара (у 62,1%), устриці (у 27,6%), лобстера (у 20,7%), мідії (у 20,7%), молюска

(у 17,2%). Дещо рідше виявляли сенсibiliзацію до краба (у 10,3%) та алергену тигрової креветки *Pen m 2* (у 10,3%). Низький рівень сенсibiliзації спостерігали до тропоміозину тигрової креветки *Pen m 1* (у 3,4%), *Anisakis simplex Ani s 3* (у 3,4%), до тропоніну С піщаної креветки *Cra c 6* (у 3,4%) та до α -парвальбуміну морської лисиці (у 3,4%).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Aibinu IE, Smooker PM, Lopata AL. (2019). Anisakis Nematodes in Fish and Shellfish- from infection to allergies. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 9: 384–393. Published 2019 Jun 6. doi: 10.1016/j.ijppaw.2019.04.007.
- Ballardini N, Nopp A, Hamsten C et al. (2017). Anaphylactic reactions to novel foods: Case report of a child with severe crocodile meat allergy. *Pediatrics.* 139(4): e20161404. doi: 10.1542/peds.2016-1404.
- Buyukiryaki B, Masini M, Mori F, Barni S, Liccioli G, Sarti L et al. (2021). IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *Medicina.* 57(1): 76. <https://doi.org/10.3390/medicina57010076>.
- Čelakovská J, Bukač J, Vaňková R, Krejsek J, Andrýs C, Krcmova I. (2020). Food allergy to shrimps and fish in patients suffering from atopic dermatitis, the results of ISAC Multiplex examination. *Food and Agricultural Immunology.* 31; 1: 1061–1078. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540105.2020.1826911>.
- Cermakova E, Lencova S, Mukherjee S, Horka P, Vobruba S, Demnerova K, Zdenkova K. (2023, Jan 3). Identification of Fish Species and Targeted Genetic Modifications Based on DNA Analysis: State of the Art. *Foods.* 12(1): 228. doi: 10.3390/foods12010228. PMID: 36613444; PMCID: PMC9818732.
- Chokshi NY, Maskatia Z, Miller S et al. (2015). Risk factors in pediatric shrimp allergy. *Allergy Asthma Proc.* 36(4): 65–71. doi: 10.2500/aap.2015.36.3852.
- Debenedetti AL, Madrid E, Trelis M et al. (2019). Prevalence and risk of anisakid larvae in fresh fish frequently consumed in Spain: An overview. *Fishes.* 4: 1–16. doi: 10.3390/fishes4010013.
- Dijkema D, Emons JAM, Van de Ven AAJM, Oude Elberink JNG. (2022, Feb). Fish Allergy: Fishing for Novel Diagnostic and Therapeutic Options. *Clin Rev Allergy Immunol.* 62(1): 64–71. doi: 10.1007/s12016-020-08806-5.
- Elghoudi A, Narchi H. (2022, May 9). Food allergy in children: the current status and the way forward. *World J Clin Pediatr.* 11(3): 253–269. doi: 10.5409/wjcp.v11.i3.253. PMID: 35663006; PMCID: PMC9134150.
- Faber MA, Pascal M, El Kharbouchi O et al. (2017). Shellfish allergens: tropomyosin and beyond. *Allergy.* 72: 842.
- Feldweg AM. (2017). Food-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis: Diagnosis and Management in the Outpatient Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 5: 283.
- Giuffrida MG, Villalta D, Mistrello G, Amato S, Asero R. (2014). Shrimp allergy beyond Tropomyosin in Italy: Clinical relevance of Arginine Kinase, Sarcoplasmic calcium binding protein and Hemocyanin. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 46: 172–177.
- González-Fernández J, Rivas L, Luque-Ortega JR et al. (2017). Recombinant vs native Anisakis haemoglobin (Ani s 13): Its appraisal as a new gold standard for the diagnosis of allergy. *Exp Parasitol.* 181: 119–129. doi: 10.1016/j.xppara.2017.08.010.
- Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM et al. (2019). Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Network Open.* 2(1): e185630-e.
- Hanaoka K, Takahagi S, Ishii K et al. (2020). Type-I hypersensitivity to 15 kDa, 28 kDa and 54 kDa proteins in vitellogenin specific to *Gadus chalcogrammus roe*. *Allergol Int.* 69(2): 253–260. doi: 10.1016/j.ait.2019.09.007.
- Hoffmann-Sommergruber K, de las Vecillas L, Dramburg S, Hilger C, Santos A. (2022). EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. URL: https://hub.eaaci.org/resources_documents/molecular-allergy-users-guide-2-0/.
- Kalic T, Morel-Codreanu F, Radauer C, Ruethers T, Taki AC, Swoboda I et al. (2019, Feb). Patients Allergic to Fish Tolerate Ray Based on the Low Allergenicity of Its Parvalbumin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 7(2): 500–508.e11. Epub 2018 Nov 22. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.011. PMID: 30471362; PMCID: PMC7060078
- Kalic T, Radauer C, Lopata AL, Breiteneder H, Hafner C. (2021). Fish Allergy Around the World—Precise Diagnosis to Facilitate Patient Management. *Front Allergy.* 2: 732178. Epub 2021 Oct 13.
- Klueber J, Schrama D, Rodrigues P et al. (2019). Fish allergy management: From component-resolved diagnosis to unmet diagnostic needs. *Curr Treat Options Allergy.* 6(4): 322–337. doi: 10.1007/s40521-019-00235-w.
- Kobayashi Y, Kuriyama T, Nakagawara R, Aihara M, Hamada-Sato N. (2016). Allergy to fish collagen: Thermostability of collagen and IgE reactivity of patients' sera with extracts of 11 species of bony and cartilaginous fish. *Allergol Int.* 65: 450–458.
- Koeberl M, Clarke D, Lopata AL. (2014). Next generation of food allergen quantification using mass spectrometric systems. *J Proteome Res.* 13(8): 3499–3509. doi: 10.1021/pr500247r.
- Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehnert-Weber C et al. (2016). Crossreactivity to fish and chicken meat – a new clinical syndrome. *Allergy.* 71(12): 1772–1781. doi: 10.1111/all.12968.
- Linneberg A, Fenger RV, Husemoen LLN, Thuesen BH, Skaaby T, Gonzalez-Quintela A et al. (2013). Association between loss-of-function mutations in the flaggrin gene and self-reported food allergy and alcohol sensitivity. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 161: 234–242.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S et al. (2016). EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 27: 1–250.
- Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C, Kilburn S, Turner P, Weir K et al. (2016). Prevalence of fish and shellfish allergy: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 117: 264–272.e4.
- Moonesinghe H, Patil VK, Dean T, Arshad SH, Glasbey G, Grundy J, Venter C. (2016, Feb). Association between healthy eating in pregnancy and allergic status of the offspring in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 116(2): Epub 2015 Dec 17. 163–165. doi: 10.1016/j.anai.2015.11.005. PMID: 26706295.
- Muraro A. (2023). IgE-Mediated Shellfish Allergy in Children. *Nutrients.* 15(12): 2714. <https://doi.org/10.3390/nu15122714>.
- Nugraha R, Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Karnaneedi S, Kamath SD, Lopata AL. (2022). Recombinant Tropomyosin from the Pacific Oyster (*Crassostrea gigas*) for Better Diagnosis. *Foods.* 11: 404.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. (2014). The EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in

- Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 69: 992–1007.
30. Pali-Schöll I, Untersmayr E, Klems M, Jensen-Jarolim E. (2018). The effect of digestion and digestibility on allergenicity of food. *Nutrients*. 10: 1129.
31. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB et al. (2018). Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol*. 100: 28–57. doi: 10.1016/j.molimm.2018.04.008.
32. Ruethers T, Taki AC, Karnaneedi S et al. (2021). Expanding the allergen repertoire of salmon and catfish. *Allergy*. 76(5): 1443–1453. doi: 10.1111/all.14574.
33. Savage J, Sicherer S, Wood R. (2016). The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 4: 196.
34. Sharp MF, Lopata AL. (2014). Fish allergy: In review. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 46: 258–271.
35. Sicherer SH, Sampson HA. (2018). Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 141: 41.
36. Sorensen M, Kuehn A, Mills ENC, Costello CA, Ollert M, Smabrekke L et al. (2017). Cross-reactivity in fish allergy: a double-blind, placebo-controlled food-challenge trial. *J Allergy Clin Immunol*. 140: 1170–1172.
37. Spolidoro GCI, Amara YT, Ali MM, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A et al. (2023, Feb). Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 78(2): 351–368. Published online 2022 Nov 7. doi: 10.1111/all.15560.
38. Stephen JN, Sharp MF, Ruethers T, Taki A, Campbell DE, Lopata AL. (2017). Allergenicity of bony and cartilaginous fish – Molecular and immunological properties. *Clin. Exp. Allergy*. 47: 300–312.
39. Taki AC, Johnston E, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, McLean T et al. (2018). Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol. Immunol*. 100: 28–57.
40. Tamura M, Matsui K, Kobayashi Y, Ogita C, Tsuboi K, Kusakabe M et al. (2018). A case of eel collagen allergy. *Allergol. Int*. 67: 138–140.
41. Thivalapill N, Andy-Nweye AB, Bilaver LA et al. (2022). Sensitization to house dust mite and cockroach may mediate the racial difference in shellfish allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 33: e13837.
42. Tong WS, Yuen AW, Wai CY, Leung NY, Chu KH, Leung PS. (2018, Oct 8). Diagnosis of fish and shellfish allergies. *J Asthma Allergy*. 11: 247–260. doi: 10.2147/JAA.S142476. PMID: 30323632; PMCID: PMC6181092.
43. Ueno R, Takaoka Y, Shimojo N et al. (2020). A case of pediatric anaphylaxis caused by gummy tablets containing fish collagen. *Asia Pac Allergy*. 10(4): e35. Published 2020 Oct 5. doi: 10.5415/apallergy.2020.10.e35.
44. Viñas M, Pineda F, Izquierdo-Domínguez A et al. (2018). Allergy To *Limanda aspera* (Yellowfin Sole): Report of a Case of Food Allergy in a Child. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 28: 137.
45. Wai CY, Leung NYH, Leung ASY et al. (2022). Comprehending the allergen repertoire of shrimp for precision molecular diagnosis of shrimp allergy. *Allergy*. 77: 3041.
46. Wang HT, Warren CM, Gupta RS, Davis CM. (2020). Prevalence and Characteristics of Shellfish Allergy in the Pediatric Population of the United States. *Allergy Clin Immunol Pract*. 8(4): 1359. Epub 2020 Jan 7.
47. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. (2020). Epidemiology and burden of food allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 20: 6. doi: 10.1007/s11882-020-0898-7.
48. Xepapadaki P, Christopoulou G, Stavroulakis G et al. (2021). Natural History of IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 9: 3147.

Відомості про авторів:

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

Московенко Олена Дмитрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-9582-9027>.

Чміль Альона Ігорівна — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5407-254X>.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.98:578.823.91]:616.34-008.314.4]-053.2

Н.В. Воробйова¹, О.В. Усачова¹, Є.А. Сіліна¹, О.В. Колісник²
**Вікові особливості перебігу ротавірусної інфекції
в дітей та внесок осмотичного компонента
в патогенез діарейного синдрому залежно від віку**

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна
²КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 23-29. doi: 10.15574/SP.2024.137.23

For citation: Vorobiova NV, Usachova OV, Silina EA, Kolisnyk OV. (2024). Age characteristics of the course of rotavirus infection in children and the contribution of the osmotic component in the pathogenesis of the diarrhea syndrome depending on age. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 23-29. doi: 10.15574/SP.2024.137.23.

Мета — виявити вікові особливості перебігу ротавірусної інфекції (РВІ) у дітей; з'ясувати роль осмотичного компонента в патогенезі діарейного синдрому в дітей раннього віку.

Матеріали та методи. Обстежено 100 дітей раннього віку з РВІ, яких поділено на три вікові підгрупи: 1–6 міс, 7–12 міс і 13–24 міс. У підгрупах проведено порівняльний аналіз маніфестації та особливостей клінічного перебігу хвороби. Здійснено порівняльну оцінку рівня неперетравлених цукрів у фекаліях і концентрації коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) у динаміці хвороби. Загальний рівень вуглеводів у фекаліях визначено на II–III, V, VII та X доби РВІ за допомогою проби Бенедикта. Концентрацію КЖК (ацетату, пропіонату, бутирату) визначено на II–III, V і X доби методом рідинної хроматографії. За фізіологічні показники загальної кількості вуглеводів у фекаліях і фекальних концентрацій КЖК прийнято показники 30 відносно здорових дітей. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму «STATISTICA for Windows 13». Оскільки кількісні величини, які аналізувалися, мали розподіл, що відрізнявся від нормального, застосовано непараметричні статистичні методи.

Результати. Діти віком 1–6 міс із РВІ рідше мали лихоманку та блювання ($p < 0,05$), тривалішу діарею ($p < 0,05$), яка частіше супроводжувалася метеоризмом, кишковими кольками ($p < 0,05$), ніж діти віком 13–24 міс. Діти віком 1–6 міс мали найвищі рівні вуглеводів у фекаліях у гострий період РВІ ($p > 0,05$ на II–III, V доби відносно дітей віком 6–12 міс та 13–24 міс) та в період реконвалесценції ($p < 0,05$ на X добу відносно дітей 13–24 міс). В усіх підгрупах були знижені концентрації КЖК у гострий період РВІ ($p > 0,05$ відносно референтних значень на III–V доби). Найвиразніше зниження сумарної концентрації КЖК ($p < 0,01$ відносно референтних значень) протягом усього періоду РВІ було в дітей віком 1–6 міс.

Висновки. У дітей віком 1–6 міс РВІ характеризується тривалішою діареєю, що частіше супроводжується метеоризмом і кишковими кольками, тоді як у дітей віком 13–24 міс частіше спостерігаються лихоманка і синдром блювання. Найбільш виразні порушення метаболізму вуглеводів у кишечнику та зміни функціональної активності кишкової мікрофлори при РВІ виявляються в дітей віком 1–6 міс. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінкської 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: вірусна інфекція, ротавірусний гастроентерит, діти, вікові особливості, клініка, мікрофлора кишечника, коротколанцюгові жирні кислоти.

Age characteristics of the course of rotavirus infection in children and the contribution of the osmotic component in the pathogenesis of the diarrhea syndrome depending on age

N. V. Vorobiova¹, O. V. Usachova¹, E. A. Silina¹, O. V. Kolisnyk²

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

²Municipal institution «Regional Infectious Clinical Disease Hospital» of the Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine

Purpose — to identify the age-specific features of the course of rotavirus infection (RVI) in children and to clarify the role of the osmolar component in the pathogenesis of diarrheal syndrome in young children.

Materials and methods. 100 young children with RVI were examined. Children were divided into 3 age subgroups: 1–6 months, 6–12 months and 13–24 months. A comparative analysis of the manifestation and features of the clinical course of the disease was carried out in the subgroups. A comparative assessment of the level of undigested sugars in feces and concentrations of short-chain fatty acids (SCFA) in the dynamics of the disease were carried out. The total level of carbohydrates in feces was determined on the 2nd, 5th, 7th and 10th day of RVI using the Benedict test. Concentrations of SCFA (acetate, propionate, butyrate) were determined on 2nd, 5th and 10th days by liquid chromatography. As physiological indicators of the total amount of carbohydrates in the feces and fecal concentrations of SCFA, the indicators of 30 relatively healthy children were taken. The «STATISTICA for Windows 13» program was used for statistical processing of the obtained data. Since the quantitative values that were analyzed had a distribution that differed from normal, non-parametric statistical methods were applied.

Results. Children 1–6 months of age with RVI less often had fever and vomiting ($p < 0.05$), had longer diarrhea ($p < 0.05$), which was more often accompanied by flatulence, intestinal colic ($p < 0.05$), than children 13–24 months of age. Children of this subgroup had the highest levels of carbohydrates in feces in the acute period of RVI ($p > 0.05$ on the 2nd and 5th day relative to children 6–12 months and 13–24 months of age) and in the period of convalescence ($p < 0.05$ on 10th day for children 13–24 months of age). In all subgroups of children, reduced concentrations of SCFA were noted in the acute period of RVI ($p > 0.05$ relative to the reference values from the 3rd to the 5th day). The most pronounced decrease in the total concentrations of SCFA ($p < 0.01$ relative to the reference values) during the entire period of RVI were observed in children 1–6 months of age.

Conclusions. RVI is characterized by longer diarrhea which is more often accompanied by flatulence and intestinal colic in children 1–6 months of age, while children 13–24 months of age more often have fever and vomiting. The most pronounced disturbances of carbohydrate metabolism in the intestines and changes in the functional activity of the intestinal microflora during RVI occur in children 1–6 months of age.

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: viral infection, rotavirus gastroenteritis, children, age characteristics, clinic, intestinal microflora, short-chain fatty acids.

Вступ

Останніми роками в етіологічній структурі збудників гострих гастроентеритів у дітей значно зростає частка вірусів, серед яких превалує ротавірус [2,5,16,20]. За даними Глобальної мережі епідагляду за ротавірусною інфекцією (РВІ), в Україні серед дітей віком до 5 років, госпіталізованих до стаціонару з гострою діареєю, ротавірусну етіологію захворювання підтверджено в 34% випадків, тобто в кожній третій дитині [12]. На частку цієї етіології серед усіх випадків госпіталізації дитячого населення з приводу гострих кишкових інфекцій у різних регіонах України припадає 34–63,1% [2,20].

За даними літератури, у 43–75% госпіталізованих дітей спостерігається тяжкий перебіг РВІ (понад 15 балів за шкалою Vesikari), 27–45,6% дітей потребують проведення парентеральної регідратації [3,6,9]. За даними низки досліджень, тяжкість перебігу захворювання здебільшого обумовлена виразністю і тривалістю діарейного синдрому [6,14,15,20]. Проте на сьогодні недостатньо вивчені особливості маніфестації та перебігу ротавірусного гастроентериту в дітей різних вікових груп, а також основні симптоми, що обумовлюють тяжкість перебігу хвороби в дітей різного віку.

Доведено, що ротавірус спричиняє діарею через ураження зрілих ентероцитів проксимальних відділів тонкої кишки, які забезпечують процеси мембранного травлення, індукцію NSP4-ентеротоксином кишкової секреції, активацію кишкової нервової системи [4].

Розвиток осмотичної діареї при РВІ пов'язаний з дицукридазною недостатністю та порушенням абсорбції моносахаридів у тонкому кишечнику. Доведено, що NSP4-протеїн ротавірусу інгібує фермент лактазу-флоризин гідролазу щіткової облямівки ентероцитів, що забезпечує гідроліз лактози до глюкози й галактози [11]. Абсорбційна функція кишкового епітелію знижується внаслідок втрати інфікованих ентероцитів та опосередкованого ротавірусним ентеротоксином NSP4 зменшення активності SGLT-1 котранспортера Na⁺-D-глюкози. Неперетравлені олігосахариди накопичуються в просвіті тонкої кишки і зумовлюють подальшу екстравазацію тканинної рідини в порожнину кишечника, спричиняючи розвиток осмотичної діареї [11,12]. Проте кишкова мікрофлора реагує на дицукридазну недостатність гіперреактивацією різних груп бактерій, які можуть повні-

стю метаболізувати надлишок простих цукрів до коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) і газів, що є важливим механізмом зниження осмотичного навантаження. Цукролітична кишкова мікробіота володіє високою метаболічною активністю. За ферментації кишковими бактеріями 50–60 г вуглеводів на добу утворюється 500–600 ммоль КЖК. Після перетворення лактози на КЖК кишковими бактеріями осмотичне навантаження зростає у 8 разів. Проте вважається, що КЖК швидко всмоктуються через слизову оболонку товстої кишки [7,13].

На сьогодні доведена висока частота розвитку осмотичного компонента діарейного синдрому при РВІ, що варіює в діапазоні 67,0–98,3% [8,18]. За даними наших попередніх досліджень, цей компонент спостерігається в дітей раннього віку вже з перших діб хвороби та має максимальну виразність на п'яту-сьому її добу, реалізуючись переважно за рахунок лактазної недостатності. З перших діб РВІ та до періоду реконвалесценції виразність його проявів корелює зі ступенем порушення ферментації олігоцукридів кишковими бактеріями [17,18]. Проте досі не вивчено ступінь виразності процесів порушення метаболізму олігоцукридів у кишечнику та відхилення ферментативної активності кишкової мікробіоти в дітей різного віку, що дало б змогу зрозуміти вікові особливості внеску цих патогенетичних механізмів у формування ротавірусної діареї.

Мета дослідження — виявити вікові особливості перебігу РВІ в дітей та клінічні прояви, що обумовлюють його тяжкість за шкалою Vesikari, у різних вікових підгрупах; з'ясувати роль осмотичного компонента в патогенезі діарейного синдрому в дітей раннього віку.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 100 дітей віком 1–24 міс з РВІ, які протягом перших трьох діб початку хвороби госпіталізовані до дитячого кишкового відділення № 4 КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (КНП «ОІКЛ» ЗОР), де отримували стаціонарне лікування.

Критерії залучення хворих на РВІ до дослідження: вік дітей до 2 років, госпіталізація не пізніше III доби захворювання, лабораторно підтверджена РВІ імунохроматографічним методом (тест-системи «СІТО TEST ROTA»), відсутність виділення з фекалій патогенної кишкової флори, інформована згода батьків на дослідження.

Критерії вилучення з дослідження хворих на РВІ: вік дітей від 2 років, штучне вигодовування, госпіталізація пізніше III доби захворювання, вроджена та хронічна патологія шлунково-кишкового тракту, вроджений та набутий імунodefіцит, виділення з фекалій патогенної кишкової флори, відсутність інформованої згоди батьків на дослідження.

На першому етапі дослідження проведено порівняльний аналіз маніфестації хвороби та її клінічного перебігу залежно від віку. Для цього дітей поділено на три вікові підгрупи: 1–6 міс – 24 (24%), 7–12 міс – 30 (30%) та 13–24 міс – 46 (46%).

На другому етапі проведено порівняльний аналіз динамічних змін рівня неперетравлених цукрів у фекаліях, який оцінювали за результатами проби Бенедикта, та концентрації основних метаболітів цукролітичної кишкової мікрофлори – КЖК. Через відсутність необхідної кількості зразків фекалій для дослідження в ряді випадків, до другого етапу увійшли 60 дітей, з яких сформовано основну групу. У цих дітей основної групи визначено в динаміці хвороби загальний рівень вуглеводів у фекаліях (на II–III, V, VII та X доби) та основних метаболітів цукролітичних кишкових бактерій – КЖК (ацетату (C2), пропіонату (C3) та бутирату (C4)) методом рідинної хроматографії (на II–III, V та X доби) з подальшим обчисленням сумарної концентрації КЖК (C2+C3+C4), що відображає інтегральну метаболічну активність кишкової мікробіоти відносно вуглеводів.

За фізіологічні показники загальної кількості вуглеводів у фекаліях і фекальних концентрацій КЖК прийнято показники 30 відносно здорових дітей групи порівняння. Оскільки, за даними літератури, концентрації КЖК та їхній профіль, а також загальний рівень вуглеводів у фекаліях прямо залежать від віку, для уникнення спотворень результатів та висновків групу порівняння сформовано у суворій відповідності за віком до основної групи, із дотриманням пропорційних співвідношень кількості дітей у кожній із вікових підгруп: 1–6 міс, 7–12 міс, 13–24 міс.

Коротколанцюгові жирні кислоти визначено в лабораторії рідинної хромато-мас-спектрометрії Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на базі кафедри фізколоїдної хімії (зав. каф. – Каплаушенко А.Г.). Дослідження проведено у два етапи: підготовка проб

біоматеріалу та безпосередньо хроматографічний аналіз. Аналіз виконано з використанням високоефективної рідинної хроматографічної системи із мас-спектрометричною детекцією (ВЕРХ-МС), що складається з дегазатора (Agilent Technologies, Japan), бінарного насоса (Agilent Technologies, Germany), автосамплера (Agilent Technologies, Germany), термостата колонки (Agilent Technologies, Germany), діодноматричного детектора (Agilent Technologies, Germany), згідно з інструкцією до приладу. Програмне забезпечення – OpenLAB CDS.

Для статистичної обробки отриманих даних у програмі «Microsoft Excel 2010» сформовано базу даних, на основі якої здійснено подальший аналіз результатів із використанням пакетів програми «STATISTICA for Windows 13» (StatSoft Inc., №JPZ804I382130ARCN10-J). Характер розподілу даних визначено за допомогою критерію Шапіро–Вілка (нульова гіпотеза про нормальність розподілу відхилялася за $p < 0,05$). Оскільки кількісні величини, які аналізувалися, мали розподіл, що відрізнявся від нормального, застосовано непараметричні методи. Дані описової статистики виражено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (IQR: Q25–Q75). Кількісні показники у двох незалежних групах порівняно за допомогою критерію Манна–Вітні, у декількох незалежних групах – критерію Краскела–Волліса. Достовірність різниці показників у динаміці хвороби оцінено за критерієм Вілкоксона. Статистичну значущість різниці між групами для порівняння частотних характеристик визначено за допомогою критерію χ^2 . Статистично значущою прийнято різницю за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведений порівняльний аналіз клінічних проявів РВІ у дітей різних вікових підгруп виявив вікові особливості перебігу хвороби (табл.). Так, лише в дітей віком 1–6 міс ротавірусний гастроентерит починався поступово з появи розріджених випорожнень (12 (50%) хворих). У дітей цієї вікової підгрупи рідше за інших спостерігалось підвищення температури тіла протягом РВІ, а лихоманка відмічалася лише у 58,3% (проти 83,3% хворих віком 7–12 міс ($\chi^2=4,15$, $p=0,0415$) та 95,7% дітей віком 13–24 міс ($\chi^2=12,95$, $p=0,0003$)). Також РВІ в них рідше супроводжувалася синдромом блювання (або зригуваннями – його еквівалентами в дітей віком 1–6 міс), що виявлялося лише в

Вікові особливості частоти реєстрації провідних клінічних симптомів у динаміці ротавірусної інфекції в дітей раннього віку

Клінічний симптом	Вікова категорія дітей						Хі-квадрат (χ^2)		
	1–6 міс (n=24)		7–12 міс (n=30)		13–24 міс (n=46)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	%	абс.	%	абс.	%	абс.			
Лихоманка	58,3	14	83,3	25	95,7	44	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Блювання	33,3	8	76,7	23	67,4	31	p<0,05	p<0,05	p>0,05
Діарея	100	24	93,3	28	100	46	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Абдомінальний біль	50	12	26,7	8	21,7	10	p>0,05	p<0,05	p>0,05

Примітки: P₁₋₂ — різниця показників між віковими категоріями дітей 1–6 міс та 7–12 міс за критерієм χ^2 ; P₁₋₃ — різниця показників між віковими категоріями дітей 1–6 міс та 13–24 міс за критерієм χ^2 ; P₂₋₃ — різниця показників між віковими категоріями дітей 6–12 міс та 13–24 міс за критерієм χ^2 .

третини (8 осіб; 33,3%) пацієнтів цієї вікової групи ($\chi^2=12,18$, p=0,0005 відносно хворих віком 7–12 міс; $\chi^2=9,29$, p=0,0023 відносно дітей віком 13–24 міс).

Слід зазначити, що в дітей віком 1–6 міс ротавірусний гастроентерит перебігав із діарейним синдромом, що за ступенем виразності статистично не відрізнявся від хворих більш старших вікових підгруп, проте його тривалість була вірогідно довшою, ніж у дітей віком 13–24 міс, — відповідно 9,00 діб проти 7,00 діб (p<0,05). Крім того, явища метеоризму та флатуленції, що супроводжували діарейний синдром, спостерігалися в них в 1,5 раза частіше (19 (79,2%) випадків) порівняно з дітьми віком 13–24 міс ($\chi^2=4,16$, p=0,0414). Кишкові кольки також із вірогідно вищою частотою траплялися в дітей наймолодшої вікової категорії — у 12 (50%) хворих проти 10 (21,7%) дітей у віковій категорії 13–24 міс ($\chi^2=5,84$, p=0,0156).

Виявлено, що залишкові явища РВІ, такі як нестійкі випорожнення 2–3 рази на добу, метеоризм і флатуленція, на момент виписки зі стаціонару також переважно спостерігалися в дітей віком 1–6 міс — у 15 (62,5%) хворих проти 13 (28,3%) дітей віком 13–24 міс ($\chi^2=7,70$; p=0,0055).

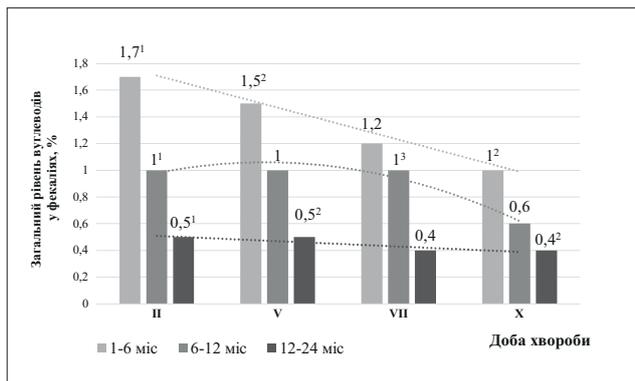
Характеризуючи особливості перебігу РВІ в дітей найстаршої вікової категорії (13–24 міс), слід зазначити, що в них був гострий початок хвороби. Майже в усіх цих пацієнтів, на відміну від дітей молодших вікових підгруп, спостерігалася лихоманка (44 дитини; 95,7%). При цьому статистично значущих відмінностей щодо виразності й тривалості основних клінічних проявів РВІ між дітьми віком 7–12 міс та хворими віком 13–24 міс не виявлено.

Для оцінювання в дітей різних вікових підгруп наявності, ступеня виразності та тривалості однієї з основних патогенетичних ланок ротавірусного гастроентериту — синдрому

мальабсорбції вуглеводів — на наступному етапі проаналізовано динамічні зміни основного лабораторного маркера цього синдрому — загального рівня неперетравлених цукрів у фекаліях.

За результатами порівняльного оцінювання виразності порушень метаболізму вуглеводів у кишечнику в динаміці РВІ, саме у віковій категорії 1–6 міс спостерігалася найістотніше підвищення показників проби Бенедикта вже з перших діб хвороби (p<0,05 порівняно з дітьми віком 7–12 міс та 13–24 міс на II–III доби), що мали незначну тенденцію до зниження й залишалися на високому рівні в реконвалесцентний період (на X добу) без статистично значущої різниці між показниками в динаміці (p>0,05 на II–III, V, VII, X доби хвороби за критерієм Вілкоксона) (рис. 1). У дітей віком 7–12 міс також спостерігалася істотне підвищення загального рівня вуглеводів калу в ранні терміни хвороби (проте він був в 1,7 раза нижчим за такий у дітей віком 1–6 міс на II–III доби), який досягав 1,00% та залишався майже без змін протягом тижня (p>0,05 на II–III, V, VII доби хвороби за критерієм Вілкоксона) і далі повільно знижувався в динаміці лише на початку другого тижня хвороби до 0,62% (p<0,05 порівняно з показниками на II–III доби за критерієм Вілкоксона). Лише в дітей віком 13–24 міс підвищення загального рівня вуглеводів у фекаліях у гострий період хвороби (з II–III до V доби) було помірним — до 0,50%. Уже наприкінці першого тижня РВІ і до X доби включно показник проби Бенедикта в них не перевищував клінічно значущого рівня $\geq 0,5\%$ та був у 2,5 раза й 1,6 раза нижчим за показники дітей вікових підгруп 1–6 міс та 7–12 міс, відповідно, у реконвалесцентний період (p<0,05 на X добу).

Для виявлення вікових особливостей порушень функціонального стану кишкової мікрофлори у хворих на РВІ проаналізовано рівні



Примітки: 1 — $p < 0,05$ — різниця показників вірогідна в підгрупах 1–6 міс, 7–12 міс і 13–24 міс; 2 — $p < 0,05$ — різниця показників вірогідна в підгрупах 1–6 міс та 13–24 міс; 3 — $p < 0,05$ — різниця показників вірогідна порівняно з X добою за критерієм Вілкоксона.

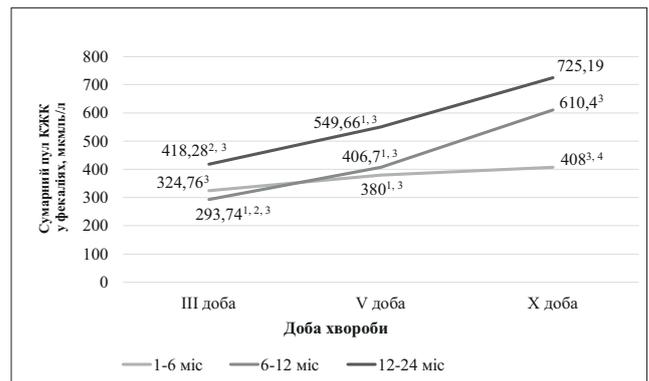
Рис. 1. Порівняльна характеристика динамічних змін загальної рівня вуглеводів у фекаліях залежно від віку

КЖК у дітей різних вікових підгруп. Оскільки попередньо виявлено у здорових дітей достовірну різницю значень сумарного пулу КЖК у фекаліях, що становили 1333,29 (1112,70; 1535,01) мкмоль/л у віці 1–6 міс, 906,71 (878,11; 950,21) мкмоль/л — у 7–12 міс, 741,65 (590,54; 1099,18) мкмоль/л — у 13–24 міс ($p < 0,05$ за критерієм Краскела–Волліса), ступінь відхилення всіх показників у хворих на РВІ оцінено відносно нормальних значень для відповідної вікової категорії.

Виявлено, що найбільші зміни функціональної активності кишкової мікрофлори відбувалися в дітей віком 1–6 міс, сумарна концентрація КЖК в яких була аж в 4,5 раза нижчою за норму вже на II–III доби хвороби, дорівнюючи 324,76 мкмоль/л проти 1333,29 мкмоль/л, відповідно ($p < 0,01$), підвищуючись у динаміці РВІ дуже повільно ($p < 0,05$ між V і X добами) та навіть у реконвалесцентний період становлячи менше за $1/3$ рівня КЖК здорових дітей ($p < 0,01$) (рис. 2).

У дітей віком 7–12 міс сумарна кількість КЖК знижувалася протягом усього періоду РВІ ($p < 0,05$ відносно здорових дітей), проте менш виразно, ніж у дітей віком 1–6 міс. Крім того, прогресивно підвищувалися рівні кишкових метаболітів у динаміці РВІ. З рисунку 2 видно, що загальна кількість КЖК, дорівнюючи в перші доби хвороби менш ніж третину показників дітей відповідного віку, зростала в 1,4 раза вже в період розпаду ($p < 0,05$ за критерієм Вілкоксона), досягаючи на X добу $2/3$ рівня здорових дітей.

Найменш виразні порушення метаболічної функції кишкової мікробіоти спостерігалися в дітей віком 13–24 міс. У перші доби РВІ загальна кількість КЖК була лише в 1,8 раза нижчою за вікову норму ($p < 0,05$). Крім того, лише в цій



Примітки: 1 — $p < 0,05$ порівняно з X добою; 2 — $p < 0,05$ порівняно з V добою; 3 — $p < 0,01$ порівняно зі здоровими дітьми відповідного віку; 4 — $p < 0,05$ відносно дітей віком 13–24 міс.

Рис. 2. Порівняльна характеристика динамічних змін концентрації коротколанцюгових жирних кислот у дітей з ротавірусною інфекцією різних вікових підгруп

віковій групі сумарний пул летких кислот, прогресивно зростаючи в динаміці хвороби, досягав нормальних значень у період реконвалесценції ($p > 0,05$ відносно здорових дітей), відображаючи відновлення інтегральної цукролітичної активності кишкових бактерій.

Слід зазначити, що за наявності статистично значущої різниці в сумарній кількості метаболітів цукролітичних кишкових бактерій у здорових дітей різних вікових категорій ($p = 0,0114$ за критерієм Краскела–Волліса) діти усіх вікових підгруп при РВІ мали знижені сумарні показники КЖК як у перші доби хвороби, так і в період розпаду (на V добу) ($p > 0,05$ між підгрупами за критерієм Краскела–Волліса). Це підкреслює наявність порушень мікробіоценозу кишечника зі зниженням його метаболічної активності в ці терміни ротавірусного гастроентериту незалежно від віку. Лише на X добу реєструвалася достовірна різниця показників сумарного пулу КЖК у дітей віком 1–6 міс, у яких були монотонно низькі рівні кишкових метаболітів, та у хворих віком 13–24 міс, у яких поступово відновлювався функціональний стан мікробіоти кишечника ($p < 0,05$).

Публікація відображає результати порівняльного аналізу вікових особливостей перебігу РВІ в дітей раннього віку. Додатковою перевагою можна вважати визначення рівня метаболітів кишкової мікрофлори та неперетравлених вуглеводів у фекаліях, що дало змогу встановити ступінь порушень кишкового мікробіому та виразність осмолярного компонента у формуванні діарейного синдрому в різних вікових підгрупах дітей.

Результати проведеного дослідження свідчать, що в дітей раннього віку перебіг ротавірус-

ного гастроентериту має відмінності в підгрупах 1–6 міс, 7–12 міс та 13–24 міс. Встановлено, що в дітей віком 1–6 міс порівняно з хворими вікових підгруп 7–12 міс і 13–24 міс рідше спостерігалася лихоманка (в 1,4 та 1,6 раза, відповідно), а також удвічі рідше РВІ супроводжувалася синдромом блювання. Натомість, на перший план у клінічній картині хвороби виходила триваліша діарея, метеоризм і кишкові кольки, які виникали в 1,5 та 2,4 раза частіше, ніж у хворих більш старших вікових підгруп. Такі клінічні дані свідчать про більш виразні та тривалі прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів, який є основою осмотичного компонента діареї, у дітей віком 1–6 міс.

На сьогодні доведено, що мікробіота дітей, її популяційний склад, експресія генів, відповідальних за ферментацію тих чи інших субстратів, критично відрізняється від такої в дітей різного віку [1]. Значні відмінності стосуються й величини продукції КЖК, а також їхніх співвідношень [19]. Динамічний розвиток дитячої мікрофлори відбувається з двома критичними етапами – у 6 міс, після введення прикорму, та після 12 міс, із розширенням раціону харчування та зниженням у ньому частки молока, відлученням від грудей. Тобто мікробіота дітей раннього віку розвивається поетапно залежно від характеру харчування та дозрівання імунної системи, а також під впливом колонізації бактеріями і вірусами внаслідок розширення контактів дитини [1,19]. Зазначені дані підтверджено й результатами нашого дослідження, у якому виявлено статистично значущі відмінності між сумарними концентраціями КЖК в здорових дітей віком 1–6 міс, 7–12 міс та 13–24 міс групи порівняння ($p < 0,05$). Відповідно для оцінювання порушень метаболізму олігоцукридів кишковою мікрофлорою в дітей з РВІ у різних вікових підгрупах нами проаналізовано їхні показники відносно значень здорових дітей відповідного віку.

Встановлено, що найбільші зміни функціональної активності кишкової мікрофлори відбувалися в дітей віком 1–6 міс, у яких виявлялося найістотніше зниження сумарної концентрації КЖК протягом усього періоду РВІ з найменшою динамікою. Саме в цій віковій категорії хворих фіксувалися монотонно високі фекальні концентрації вуглеводів із перших діб РВІ і до періоду реконвалесценції, що може свідчити

не лише про зниження в них ферментативної активності кишечника, але й про недостатню утилізацію накопичених цукрів кишковими бактеріями.

Натомість у дітей віком 13–24 міс спостерігалася істотна позитивна динаміка сумарних фекальних концентрацій КЖК в реконвалесцентний період РВІ, що відображає відновлення метаболічної спроможності кишкової мікробіоти щодо олігоцукридів у товстому кишечнику. Відповідно саме в цій віковій підгрупі дітей вже наприкінці першого – на початку другого тижня хвороби фіксувалися мінімальні рівні неперетравлених цукрів у фекаліях.

Висновки

У дітей віком 1–6 міс у клінічній картині РВІ на перший план виходить тривала діарея ($p < 0,05$), що частіше супроводжується метеоризмом ($p < 0,05$) і кишковими кольками ($p < 0,05$), ніж у дітей віком 13–24 міс, у яких частіше спостерігається максимальна виразність і тривалість блювання ($p < 0,05$), а також тенденція до більш виразної гіпертермії ($p > 0,05$).

В усіх вікових підгрупах дітей раннього віку з РВІ знижується ферментативна активність кишкових бактерій у гострий період ротавірусного гастроентериту, про що свідчить зменшення сумарної кількості КЖК ($p > 0,05$ відносно здорових дітей відповідного віку) з II–III до V доби включно, без достовірної різниці у вікових підгрупах ($p > 0,05$ за критерієм Краскала–Волліса). Вікова різниця показників проявляється лише в період реконвалесценції (на X добу) між дітьми віком 1–6 міс, що мають монотонно низькі рівні всіх кишкових метаболітів, та хворими віком 13–24 міс, у яких у цей період хвороби вже поступово відновлюється функціональний стан мікробіоти кишечника ($p < 0,05$).

Найбільш виразні порушення метаболізму олігоцукридів у кишечнику та найглибші зміни функціональної активності кишкової мікрофлори при РВІ відбуваються в дітей віком до 6 міс життя, що проявляється найвищими показниками неперетравлених цукрів у калі та більшим зниженням у них сумарної концентрації КЖК ($p < 0,01$ відносно здорових дітей відповідного віку) протягом усього періоду РВІ порівняно з іншими віковими категоріями дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bridgman SL, Azad MB, Field CJ, Haqq AM, Becker AB, Mandhane PJ et al. (2017). Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations. *Frontiers in nutrition*. 4: 11. <https://doi.org/10.3389/frut.2017.00011>.
2. Chernyshova LI, Teslenko MYu, Radionova NM et al. (2016). Longitudinal observation on rotavirus infection in children aged under 5 years old hospitalized in 2 hospitals of Ukraine in 2006–2015. *Child's Health*. 7 (75): 117–123. [Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ, Радіонова НМ та інш. (2016). Лонгitudинальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізували в два центри України в 2006–2015 роках. *Здоров'я ребенка*. 7: 117–123]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86736>.
3. Chernyshova LI, Teslenko MYu, Radionova NM, Kasyan OI. (2017). Clinical course of rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years in recent times. *Sovremennaya pediatriya*. 4 (84): 96–100. [Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ, Радіонова НМ, Касьян ОІ. (2017). Перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей до п'яти років на сучасному етапі. *Современная педиатрия*. 4 (84): 96–100].
4. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M et al. (2017). Rotavirus infection. *Nature reviews. Disease primers*. 3: 17083. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>.
5. Fischer TK, Rasmussen LD, Fonager J. (2019). Taking gastro-surveillance into the 21st century. *Journal of clinical virology*. 117: 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.05.013>.
6. Goel AK, Chawla S, Dhingra A, Thiyagarajan V, Nair NP. (2021). Rotavirus Diarrhea and its Determinants Among Under-Five Children Admitted in a Tertiary Care Hospital of Southern Haryana, India. *Indian journal of paediatrics*. 88 (1): 16–21. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03616-1>.
7. He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, Brummer RJ, Vonk RJ. (2008). The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *European journal of clinical investigation*. 38 (8): 541–547. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.01966.x>.
8. Hu Y, Gui L, Chang J, Liu J, Xu S, Deng C et al. (2016). The incidence of infants with rotavirus enteritis combined with lactose intolerance. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 29 (1): 321–323.
9. Ivanova LA, Haras MN. (2021). Optimization of pathogenetic treatment of rotavirus gastroenteritis in infants. *Medicine of Ukraine*. 5: 37–40. [Іванова ЛА, Гарас МН. (2021). Оптимізація патогенетичного лікування ротавірусних гастроентеритів у дітей раннього віку. *Ліки України*. 5(211):37–40]. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.5\(211\).222062](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.5(211).222062).
10. Kramaryev SA, Zakordonets LV. (2019). Rotavirus infection: prevention and treatment. *Child's Health*. [Крамарев СА, Закардонєць ЛВ. Ротавірусная інфекция: эпидемиология и профилактика. *Здоровье ребенка*.]. <http://www.mif-ua.com/archive/article/47813>
11. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. (2019). Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 68 (11): 2080–2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>.
12. Nedelcuță R, Călin G, Șerban RC, Iana O. (2020). Acute diarrhea with rotavirus in children. *Research and Science Today*. 1: 147–153. <https://doi.org/10.38173/RST.2020.19.1.14:147-153>.
13. Nogal A, Valdes AM, Menni C. (2021). The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut microbes*. 13(1): 1–24. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897212>.
14. Satter SM, Gastanaduy PA, Islam K, Rahman M, Rahman M, Luby SP et al. (2017). Hospital-based Surveillance for Rotavirus Gastroenteritis Among Young Children in Bangladesh: Defining the Potential Impact of a Rotavirus Vaccine Program. *The Pediatric infectious disease journal*. 36 (2): 168–172. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001381>.
15. Teslenko MYu. (2021). Etiological structure of acute gastrointestinal infections in children and analysis of their clinical features depending on etiology. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 1 (113): 22–27. [Тесленко МЮ. (2021). Етіологічна структура гострих кишкових інфекцій у дітей та аналіз тяжкості клінічних проявів захворювання залежно від збудника. *Сучасна педіатрія, Україна*. 1 (113): 22–27]. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.113.22>.
16. Trykhlіb VI. (2018). Outbreaks of acute viral intestinal infections in the world (part 1). *Actual infectology*. 6 (5): 217–226. [Трихліб ВІ. (2018). Спалахи гострих кишкових інфекцій вірусної етіології в країнах світу (частина I). *Актуальна інфектологія*. 6 (5): 217–226]. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.5.2018.146769>.
17. Vorobiova NV, Usachova OV. (2021). Features of the intestinal microbiota functional status in early-aged children with rotavirus infection. *Journal of Education, Health and Sport*. 11 (10): 157–172. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.014>.
18. Vorobiova NV, Usachova OV. (2021). Laboratory signs of carbohydrate malabsorption in early age children with rotavirus infection. *Pathologia*. 18 (1): 72–79. [Воробйова НВ, Усачова ОВ. (2021). Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Патологія*. 18 (1): 72–79]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925>.
19. Wang X, Li J, Li N, Guan K, Yin D, Zhang H et al. (2021). Evolution of Intestinal Gases and Fecal Short-Chain Fatty Acids Produced in vitro by Preterm Infant Gut Microbiota During the First 4 Weeks of Life. *Frontiers in paediatrics*. 9: 726193. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.726193>.
20. Yushchenko LO, Oniskova OV, Tikholaz VO, Odnorogova GG, Gordiychuk OO, Bulavenko VI. (2018). Clinical and epidemiological features of the course of rotavirus infection and the justification of its prevention in children. *Actual infectology*. 6 (6): 327–332. [Ющенко ЛО, Ониськова ОВ, Тихолаз ВО, Одророгова ГГ, Гордійчук ОО, Булавенко ВІ. (2018). Клініко-епідеміологічні особливості перебігу ротавірусної інфекції та обґрунтування її профілактики у дітей. *Актуальна інфектологія*. 6 (6): 327–332]. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.6.2018.151481>.

Відомості про авторів:

Воробйова Наталія Володимирівна — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0001-7610-8067>.

Усачова Олена Віталіївна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-8413-027>.

Сіліна Єлизавета Андріївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-3199-9297>.

Колісник Ольга Вадимівна — лікар-інфекціоніст дитячий 1-го відділення КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької ОДА. Адреса: м. Запоріжжя, бул. Гвардійський, 142.

Стаття надійшла до редакції 14.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.34-008.314.4-053.4-07-085.27:579.864:614.21

О.К. Колоскова¹, Л.А. Іванова¹, С.І. Тарнавська¹, У.І. Марусик¹, Л.І. Гук²

Досвід застосування пробіотика *Bacillus clausii* UBBC-07 при гострій водянистій діарейі в дітей раннього віку в умовах стаціонарного відділення

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 30-36. doi: 10.15574/SP.2024.137.30

For citation: Koloskova OK, Ivanova LA, Tarnavska SI, Marusyk UI, Huk LI. (2024). Experience of using the probiotic *Bacillus clausii* UBBC-07 in children of early age with acute watery diarrhea in the conditions of a hospital department. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 30-36. doi: 10.15574/SP.2024.137.30.

Гостра водяниста діарея в дітей залишається актуальною проблемою педіатрії через значний рівень поширеності і високі показники летальності в ранньому віці. Сучасні протоколи лікування передбачають комплексний підхід до лікування пацієнтів. Водночас основний метод лікування діарейі — пероральна регідрація — не дає змоги зупинити прогресування гастроентериту, а також усунути дисбаланс мікрофлори та кишкову дисфункцію. Такі завдання можуть бути вирішені завдяки пробіотикам, що рекомендовані як складова допоміжної терапії дітям із гострою інфекційною діареєю.

Мета — провести клініко-епідеміологічний аналіз результатів застосування спороутворювального пробіотика *Bacillus clausii* (*B. clausii*) штам UBBC-07 (Лактіале Жерміна) у комплексному лікуванні госпіталізованих дітей раннього віку із синдромом гострої інфекційної водянистої діарейі.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстежено 85 дітей, хворих на гостру інфекційну незапальну діарею. Сформовано дві клінічні групи. I група — 50 госпіталізованих дітей (середній вік — 3,1±0,4 року, частка хлопчиків — 64,0%), які в комплексному лікуванні отримували Лактіале Жерміна по 1 флакону 1 раз/добу (5 мл=2×10⁹ КУО *B. clausii* ендоспор). До складу II групи увійшло 35 хворих (середній вік — 2,4±0,4 року (p>0,05), частка хлопчиків — 54,3% (p>0,05)), які отримували стандартне лікування відповідно до чинних стандартів. За основними клінічними характеристиками групи спостереження можуть вважатися зіставними.

Результати. Встановлено, що застосування Лактіале Жерміна привело до триразового зменшення кратності випорожнень на 4-ту добу (зростання абсолютного ризику (ЗАР) — 27,0%, зростання відносного ризику (ЗВР) — 34,6 (95% ДІ: 25,4–44,8) при мінімальній кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату (МКХ) — 2,9 (95% ДІ: 0,5–8,6), зникнення симптому блювання вже на 3-тю добу стаціонарного лікування (ЗАР — 9,0%, ЗВР — 37,5 (95% ДІ: 28,0–47,7) при МКХ — 2,7 (95% ДІ: 0,4–8,1), а також зменшило потребу тривалої (≥3 діб) парентеральної регідрації (ЗАР — 12,9%, ЗВР — 13,7% (95% ДІ: 7,6–22,1) при МКХ — 7,3 (95% ДІ: 2,9–14,3) та знизило ризик необхідності застосування протидіарейних засобів (відносний ризик — 3,2 (95% ДІ: 2,6–3,9), при відношенні шансів — 7,1 (95% ДІ: 3,4–14,7)).

Висновки. Пробіотик Лактіале Жерміна (штам *B. clausii* UBBC-07) у комплексному лікуванні дітей з гострою водянистою діареєю є ефективним і безпечним із гарною переносимістю та швидкими темпами клінічного одужання дітей.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: Лактіале Жерміна, *B. clausii*, водяниста діарея, діти.

Experience of using the probiotic *Bacillus clausii* UBBC-07 in children of early age with acute watery diarrhea in the conditions of a hospital department

O.K. Koloskova¹, L.A. Ivanova¹, S.I. Tarnavska¹, U.I. Marusyk¹, L.I. Huk²¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine²RCnPE «Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital», Ukraine

Acute watery diarrhea in children remains an urgent problem in pediatrics due to its high prevalence and high mortality rates at an early age. Modern treatment protocols provide for a comprehensive approach to the treatment of patients. However, the main method of treatment of diarrhea — oral rehydration, does not allow for the stoppage of the progression of gastroenteritis, of the elimination of the imbalance of microflora and intestinal dysfunction. Such tasks can be solved thanks to the use of probiotics, which are recommended as a component of auxiliary therapy for children with acute infectious diarrhea.

Purpose — to conduct a comprehensive clinical and epidemiological analysis of the results of the use of the spore-forming probiotic *Bacillus clausii* (*B. clausii*) strain UBBC-07 (Lactiale Germina) in the complex treatment of hospitalized young children with acute infectious watery diarrhea syndrome.

Materials and methods. 85 children with acute infectious non-inflammatory diarrhea were comprehensively examined. 2 clinical groups were formed. The Group I — 50 hospitalized children (average age 3.1±0.4 years, the proportion of boys — 64.0%), who received 1 bottle of Lactiale Germina 1 time/day in complex treatment (5 ml=2×10⁹ CFU *B. clausii* endospores). The Group II included 35 patients (average age 2.4±0.4 years (p>0.05), the share of boys — 54.3% (p>0.05)); who received standard treatment according to existing standards. According to the main clinical characteristics, the comparison groups can be considered comparable.

Results. The analysis of the conducted studies established that the use of Lactiale Germin increased the chances of a three-fold reduction in the frequency of bowel movements on the 4th day (absolute risk increase (ARI) — 27.0%, relative risk increase (RRI) — 34.6 (95% CI: 25.4–44.8) with the minimum number of patients who need to be treated to obtain a positive result (MNP) — 2.9 (95% CI: 0.5–8.6), led to the absence of the symptom of vomiting already for the 3rd day of inpatient treatment (ARI — 9.0%, RRI — 37.5 (95% CI: 28.0–47.7) with MNP — 2.7 (95% CI: 0.4–8.1), increased the chances of a lower need for long-term (≥3 days) parenteral rehydration (ARI — 12.9%, RRI — 13.7% (95% CI: 7.6–22.1) with MNP — 7.3 (95% CI: 2.9–14.3) and reduced the risk of needing to use antidiarrheal agents (relative risk — 3.2 (95% CI: 2.6–3.9) with an odds ratio — 7.1 (95% CI: 3.4–14.7)).

Conclusions. Food supplement Lactiale Germina (probiotic strain *B. clausii* strain UBBC-07) in the complex treatment of children with acute watery diarrhea is effective and safe with good tolerability and rapid rates of clinical recovery.

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: Lactiale Germina, *B. clausii*, watery diarrhea, children.

Гостра діарея залишається актуальною проблемою системи охорони здоров'я через значний рівень поширеності та високі показники летальності, зокрема, у дітей до 5-річного віку [9], а у всьому світі на діарею припадає 8% з 5,2 млн смертей [17].

Незважаючи на те, що цьому захворюванню можна запобігти [10], синдром гострої діареї у світовому масштабі спричиняє до 525 тис. смертельних наслідків на рік у популяції дітей віком до 5 років [5]. Водночас не більше ніж у 80% випадків батьки хворих дітей звертаються по допомогу до медичних працівників, обираючи лікарів лише в 40% основним джерелом інформації про захворювання дитини [2]. При цьому серед госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії пацієнтів близько 50% дітей мають ознаки гіповолемічного шоку і тяжкої дегідратації внаслідок гострої інфекційної діареї.

Гостра діарея зумовлює значний економічний тягар, оскільки, за різними даними, витрати на лікування одного епізоду гострої інфекційної діареї в дитини становлять від 1% до 5,8% річного доходу сім'ї [4,15]. Гостра діарея визначається як аномально часте виділення напівтвердих або рідких калових мас із кишечника, що триває менше 14 днів (частіше менше 7 днів).

Персистувальна діарея триває понад 14 днів, а поява діареї через 2 і більше днів клінічного благополуччя свідчить про новий епізод гастроентериту.

Відомо, що ентеропатогенні віруси, зокрема, ротавіруси, кишкові аденовіруси, астровіруси, віруси групи *Norwalk*, каліцивіруси, зумовлюють близько 70–80% епізодів гострої інфекційної діареї [14]. Натомість ентеропатогенні бактерії спричиняють не більше 15% епізодів гострої інфекційної діареї в дітей, хоча більшість цих збудників здатні викликати як запальну, так і незапальну діарею. Зокрема, клінічну картину гострої водянистої діареї здатні викликати ентеропатогенні та ентеротоксигенні штами *E. coli*, та *Vibrio cholerae*.

Збудниками гострих інвазивних інфекційних діарей зазвичай є *Aeromonas*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, ентероінвазивні штами *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*.

При цьому вірусні патогени спричиняють тільки водянисту діарею з підвищенням частоти воєни та взимку (ротавірусна зимова блювотна хвороба), що супроводжується лихоманкою (у межах субфебрилітету), вираженим зневодненням унаслідок рясних водянистих ви-

порожнень, блюванням і відсутністю виразної інтоксикації. Проведене в шести клініках Пекіну впродовж жовтня 2015 року — березня 2017 року дослідження особливостей клінічного перебігу гострих вірусних діарейних захворювань у дітей віком до 5 років показало, що діти, інфіковані ротавірусом, порівняно з дітьми з астровірусом частіше мали діарею ≥ 5 днів, блювання ≥ 3 разів/добу та виразнішу клінічну тяжкість захворювання. Клінічна картина діареї, викликані норовірусом, вирізнялася такими симптомами, як блювання ≥ 3 разів/добу, а в разі інфікування аденовірусом траплялася схильність до діареї ≥ 5 днів. Діти з ротавірусним гастроентеритом мали меншу ймовірність розвитку лихоманки $\geq 38,4^\circ$ порівняно з пацієнтами, інфікованими норовірусом або аденовірусом [13].

Медична допомога дітям із синдромом гострої інфекційної діареї в Україні надається згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 10.12.2007 № 803, що передбачає комплексний підхід до усунення основних симптомів захворювання (дієтотерапія та регідратація), а також застосування етіотропних препаратів (зокрема, антибіотиків при інвазивній діареї). Стосовно вірусної діареї етіотропна терапія наразі не розроблена, а зменшення ризику тяжкого перебігу ротавірусного гастроентериту досягається шляхом вакцинації до 6-місячного віку. Водночас основний метод лікування діареї — пероральна регідратація — не дає змоги зупинити прогресування гастроентериту, а також усунути дисбаланс мікрофлори та кишково дисфункцію [13]. Такі завдання можуть бути вирішені завдяки пробіотикам, що рекомендовані як складова допоміжної терапії дітям із гострою інфекційною діареєю. Ці рекомендації щодо застосування пробіотичних препаратів базуються на потужній доказовій базі ефективності та безпечності лікувальної тактики [1].

Так, Кокранівський огляд, який охоплював 63 дослідження із загальною кількістю 8014 учасників (до 56 випробувань залучалися немовлята та діти раннього віку), показав скорочення тривалості діареї (середня різниця — 24,76 год; 95% ДІ: 15,9–33,6 год), зниження шансів перебігу діареї ≥ 4 днів (співвідношення ризиків — 0,41 (95% ДІ: 0,32–0,53) і відсутність побічних ефектів від пробіотичних штамів у комплексному лікуванні гострої інфекційної діареї [1].

В іншому Кокранівському огляді, що базувався на результатах 82 досліджень із загальною

кількістю 12127 учасників (із них 11526 дітей віком до 18 років), проведених у країнах з альтернативними показниками дитячої смертності, отримали аналогічні результати без значних відмінностей між групами пробіотиків. Жодних серйозних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням пробіотиків, не виявлено.

Отже, застосування разом із регідратацією пробіотиків є безпечним, має очевидний позитивний ефект щодо скорочення тривалості гострої інфекційної діареї [6].

Метааналіз, що охоплював 23 рандомізовані клінічні дослідження, засвідчив захисну роль пробіотиків у запобіганні антибіотико-асоційованій діареї (відносний ризик — 0,46 (95% довірчий інтервал: 0,35–0,61), при мінімальній кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату (МКХ) — 10) [8].

На сьогодні особлива увага дослідників прикута до пробіотичних штамів виду *Bacillus*, зокрема, *Bacillus subtilis*, *Bacillus clausii* (*B. clausii*), *Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans* і *Bacillus licheniformis* [3]. Відомо, що види *Bacillus* повсюдно присутні в здоровому кишечнику, що становить близько 2×10^9 ендоспор. Терапевтичні переваги цих штамів полягають в їхній термостабільності, оскільки можуть зберігатися за кімнатної температури у висушеному вигляді, не втрачаючи життєздатності. Спори здатні виживати за низького рН, чого не можуть неспоруютьовачі.

Зокрема *B. clausii* — це аеробна спороутворювальна бактерія, здатна переживати транзит через кисле середовище шлунка та колонізувати кишечник навіть у присутності антибіотиків. Штами *B. clausii* стійкі до низки антибіотиків, зокрема, до еритроміцину, цефалоспоринов і циклосерину, канаміцину, тобраміцину та амікацину.

У сукупності більшість комерційно доступних пробіотиків *B. clausii* стійкі до антибіотиків, і одночасне споживання з антибіотиками може не впливати на життєздатність пробіотиків, що містять *B. clausii*. Пробіотики, що містять *Bacillus clausii*, містять кілька класів бета-лактамаз, стійких до пеніцилінів, ампіциліну [11].

Штам *B. clausii* UBBC-07 вирізняють легка колонізація, невразливість до зовнішніх агресивних факторів, що робить його кращим пробіотичним варіантом.

Так, за даними плацебо контрольованих досліджень [8,16] встановлено, що застосування

B. clausii зменшує тяжкість, тривалість і частоту діареї в дітей віком до 5 років.

Ці дані також підтверджені результатами рандомізованого подвійного сліпого контрольованого дослідження [12] щодо ефективності та безпечності застосування *B. clausii* в поєднанні з пероральною регідратацією та цинком при гострій інфекційній діареї в дітей, а також можна погодитися з рекомендаціями щодо застосування цього пробіотика як допоміжної терапії, що дає змогу скоротити тривалість захворювання.

Мета дослідження — провести клініко-епідеміологічний аналіз результатів застосування спороутворювального пробіотика *B. clausii* штаму UBBC-07 (Лактіале Жерміна) у комплексному лікуванні госпіталізованих дітей раннього віку із синдромом гострої інфекційної водянистої діареї.

Матеріали та методи дослідження

В умовах інфекційного відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» обстежено 85 дітей, хворих на гостру інфекційну незапальну діарею. Дітей рандомізовано випадковим методом на дві клінічні групи після отримання інформованої згоди батьків на залучення дитини до дослідження.

Так, 50 госпіталізованих дітей (I група) у комплексному лікуванні отримували Лактіале Жерміна по 1 флакону 1 раз/добу (5 мл= 2×10^9 КУО *B. clausii* ендоспор), а 35 дітей II групи отримували стандартне лікування згідно з чинними стандартами. Загальну клінічну характеристику груп хворих наведено в таблиці.

Отже, за основними клінічними характеристиками групи спостереження можуть вважатися зіставними.

Обсяг обстежень відповідав наказу Міністерства охорони здоров'я України від 10.12.2007 № 803. Для верифікації ротавірусної етіології гострої неінвазивної діареї використано CitoTestRota (виробник — ТОВ «Фармаско», Україна). Оцінено в динаміці стаціонарного лікування частоту і тривалість діареї, блювання, тривалість перебування на стаціонарному ліжку, а також обсяг медикаментозної підтримувальної терапії.

Отримані результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерного пакету «Statistica 10» StatSoft і ExcellXP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів

Таблиця

Загальна клінічна характеристика груп спостереження

Клінічна група	Вік дитини	Хлопчики, %	Мешканці міста, %
I (n=50)	3,1±0,4	64,0±2,4	42,0±0,4
II (n=35)	2,4±0,4	54,3±2,5	37,1±0,5
p	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: p — критерій Стюдента.

обчислення. Правильність нульової гіпотези визначено з урахуванням рівня значущості p_t (за Стюдентом), p_f (метод кутового перетворення Фішера) з імовірністю помилки менше 5%. Ризик реалізації події вивчено з урахуванням атрибутивного (АР) та відносного (ВР) ризиків та відношення шансів (ВШ) події з визначенням їхніх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ).

Ефективність лікування гострої діареї оцінено з позицій клініко-епідеміологічного аналізу за зниженням абсолютного (ЗАР) і відносного (ЗВР) ризику з урахуванням мінімальної кількості хворих, яких слід пролікувати для отримання одного позитивного результату (МКХ).

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

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами комплексного обстеження пацієнтів груп порівняння не встановлено вірогідних розбіжностей щодо вказівок в анамнезі захворювання. Так, діарея в амбулаторних умовах спостерігалася у 94% пацієнтів I групи та у 95,7% ($p>0,05$) хворих II групи; блювання — у 84% та 91,5% ($p>0,05$) хворих I та II груп, відповідно; біль у животі — у 84% та 94,3% ($p>0,05$) пацієнтів, відповідно. Лихоманка в амбулаторних умовах у дітей I групи утримувалася в середньому на рівні $38,1\pm 0,1^\circ\text{C}$, а у хворих II групи — $37,8\pm 0,2^\circ\text{C}$ ($p>0,05$).

Дослідження епідеміологічного анамнезу показали, що у 72% представників I групи та у 80% хворих II групи не вдалося встановити контакт з інфекційними хворими в амбулаторних умовах. Водночас у I групі у 18% випадків був контакт із хворими на діарею в межах сім'ї, а в 10% спостережень — поза межами сім'ї. У II групі аналогічні вказівки епіданамнезу траплялися відповідно у 2,8% ($p<0,05$) та 17,2% ($p>0,05$) спостережень. Отже, для представників I клінічної групи внутрішньосімейний контакт з інфекційним хворим мав статистично більшу значущість.

Частка дітей I групи, які відвідують дитячі дошкільні заклади, дорівнювала 36%, а у представників II групи — 85,7% ($p>0,05$), що додатково підкреслювало роль внутрішньосімейного інфікування в дітей I групи. Тривалість лікування в амбулаторних умовах до госпіталізації до стаціонару не відрізнялася в групах спостереження і становила $2,3\pm 0,2$ доби в I групі та $2,2\pm 1,4$ доби в II клінічній групі ($p>0,05$).

Майже у всіх (98%) дітей I групи на момент госпіталізації були ознаки порушення загального стану середньої тяжкості, що в середньому збігалось з результатами оцінювання загального стану пацієнтів II групи ($p>0,05$).

Характеристику середньогрупової частоти водянистої діареї в групах спостереження в динаміці стаціонарного лікування в госпіталізованих хворих наведено на рисунку 1.

За наведеними даними, вже на 4-ту добу стаціонарного лікування в дітей I групи виявлено значне зменшення симптомів діареї на 38%, а у хворих II клінічної групи — лише на 13%.

На рисунку 2 наведено динаміку частоти епізодів випорожнень у пацієнтів груп спостереження.

Слід зазначити, що на 4-ту добу стаціонарного лікування кратність випорожнень у I групі зменшилася втричі і достовірно була меншою, ніж у II клінічній групі.

Отже, у групі дітей з гострою водянистою діареєю, які отримували Лактіале Жерміна, спостерігалось зменшення частоти діареї та кратності випорожнень на 4-ту добу стаціонарного лікування. Зокрема, застосування Лактіале Жерміна привело до триразового зменшення кратності випорожнень на 4-ту добу: зростання абсолютного ризику (ЗАР) — 27,0%, зростання відносного ризику (ЗВР) — 34,6 (95% ДІ: 25,4–44,8) при МКХ — 2,9 (95% ДІ: 0,5–8,6).

Водночас, незважаючи на збігання вихідних даних частоти симптому блювання в клінічних групах (70% — у I групі, 77,2% — у II групі), вже на 3-тю добу стаціонарного лікування в групі хворих, які застосовували Лактіале Жерміна, частота цього симптому становила лише 2% ви-

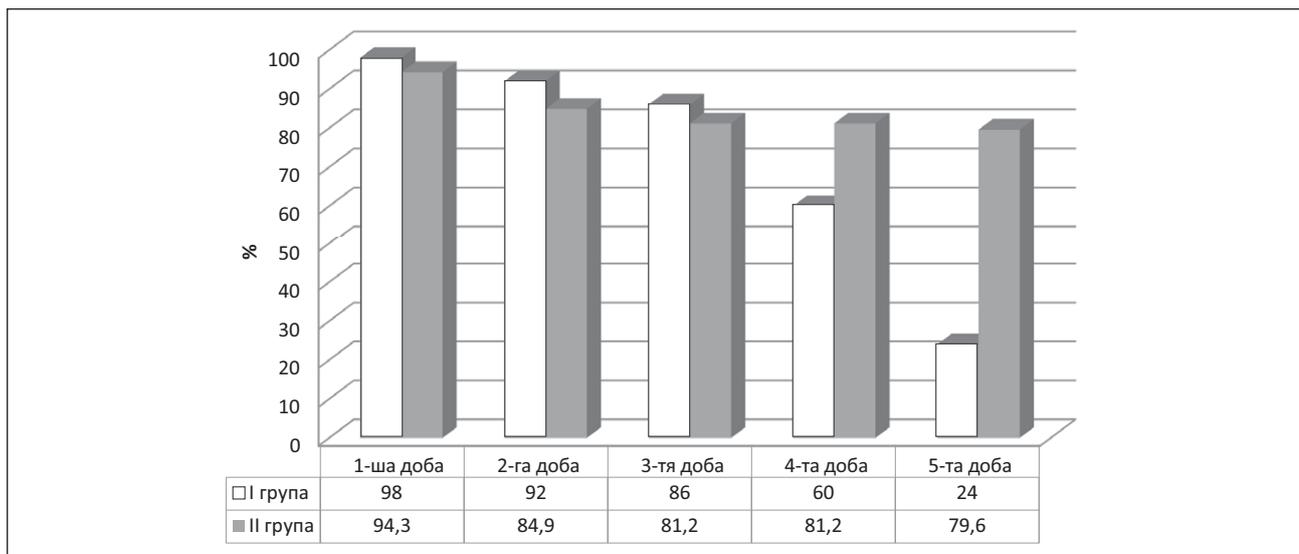


Рис. 1. Частка пацієнтів (%) груп спостереження із симптомами діареї впродовж 5 днів стаціонарного лікування

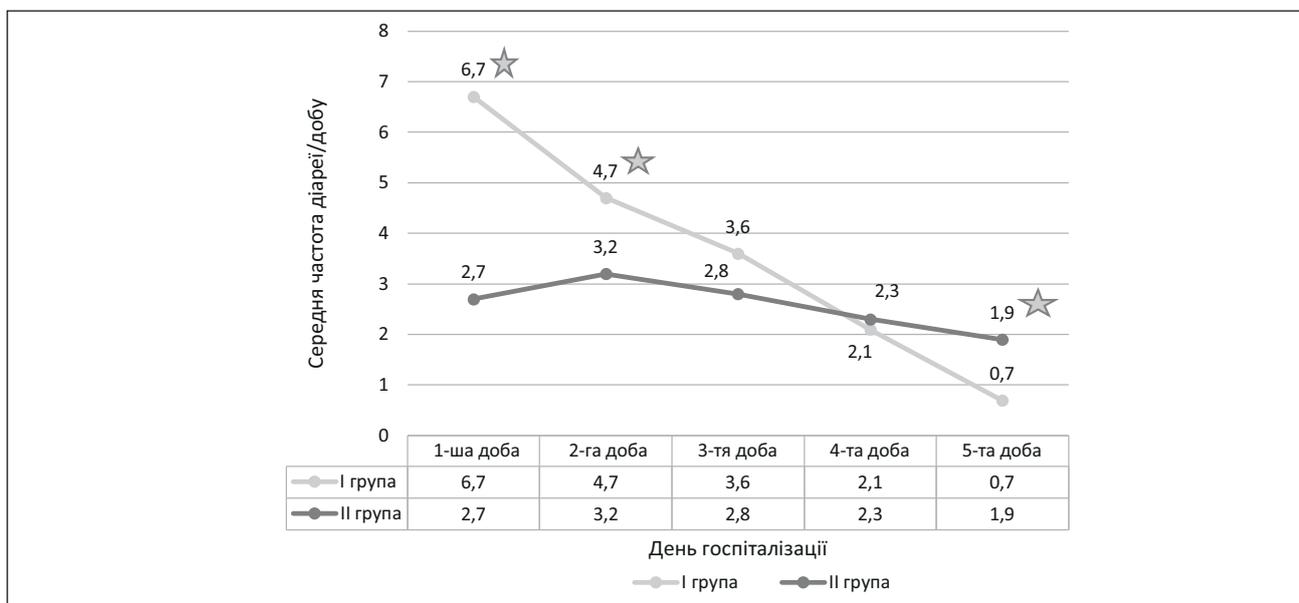


Рис. 2. Динаміка частоти випорожнень у пацієнтів груп спостереження впродовж 5 днів стаціонарного лікування

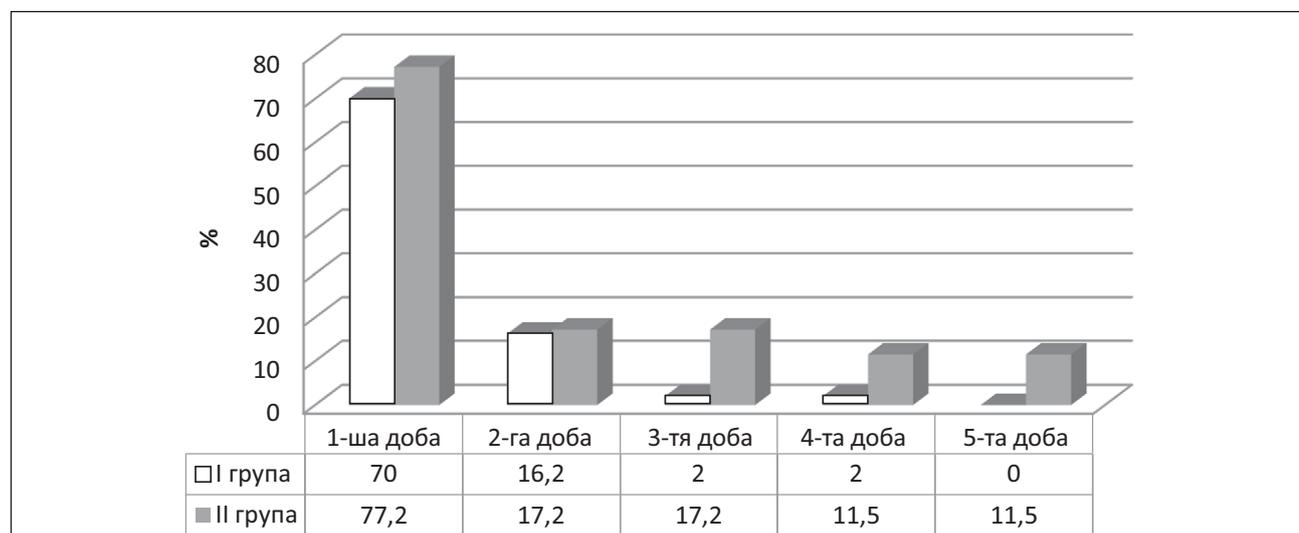


Рис. 3. Частота блювання (%) у пацієнтів груп спостереження впродовж 5 днів стаціонарного лікування

падків проти 17,2% спостережень у II клінічній групі ($p < 0,01$) (рис. 3).

Отже, на тлі застосування Лактіале Жерміна в представників I групи порівняно з пацієнтами II групи майже не було симптому блювання на 3-тю добу стаціонарного лікування: ЗАР — 9,0%, ЗВР — 37,5 (95% ДІ: 28,0–47,7) при МКХ — 2,7 (95% ДІ: 0,4–8,1).

Отримані результати клінічної ефективності застосування в комплексному лікуванні дітей з гострою водянистою діареєю пробіотика *B. clausii* штаму UBVC-07 (Лактіале Жерміна), на думку лікарів, супроводжувалося гарною переносимістю і відсутністю побічних ефектів у пролікованих хворих.

Нами також виявлено зменшення фармакологічного навантаження на організм хворих дітей у разі застосування цього пробіотика. Зокрема, інфузійну терапію отримували 68% пацієнтів I групи та 45,8% ($p > 0,05$) хворих II групи, проте частка пацієнтів, які її потребували ≥ 3 діб, серед пацієнтів I групи становила 5,9%, а серед дітей II групи — 18,8% ($p < 0,05$). Таким чином, застосування Лактіале Жерміна в комплексному лікуванні хворих дітей підвищувало шанси в меншій потребі тривалої (≥ 3 діб) парентеральної регідратації: ЗАР — 12,9%, ЗВР — 13,7% (95% ДІ: 7,6–22,1) при МКХ — 7,3 (95% ДІ: 2,9–14,3).

Сорбенти застосовували у 6,0% випадків I групи та у 62,8% спостережень II групи ($p < 0,05$), а отже, вживання Лактіале Жерміна втричі зменшувало необхідність призначення сорбентів у пролікованих пацієнтів порівняно з дітьми II групи: ВР — 3,2 (95% ДІ: 1,4–7,1).

Похідні рацекадотрилу використовували у 52,0% хворих I групи та у 88,5% пацієнтів II групи ($p < 0,05$), тобто застосування Лактіале Жерміна достовірно зменшувало необхідність призначення протидіарейних засобів: ВР —

3,2 (95% ДІ: 2,6–3,9) при ВШ — 7,1 (95% ДІ: 3,4–14,7).

Насамкінець слід відзначити, що застосування Лактіале Жерміна сприяло скороченню тривалості стаціонарного лікування, зокрема ≥ 5 діб, у 22,0% хворих I групи та у 40% пацієнтів II групи з відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику цієї події: ВР — 1,5 (95% ДІ: 1,0–2,3) при ВШ — 2,4 (95% ДІ: 1,3–4,4).

Отже, застосування в комплексному лікуванні Лактіале Жерміна сприяє зменшенню потреби в призначенні додаткових препаратів дітям із гострою водянистою діареєю, що має позитивний фармако-економічний ефект і зменшує медикаментозне навантаження на хворих.

Слід зазначити, що оцінка клінічної ефективності застосування препарату була схвальною у 100% випадків.

Висновки

Пробіотик Лактіале Жерміна (*B. clausii* штаму UBVC-07) у комплексному лікуванні дітей з гострою водянистою діареєю є ефективним та безпечним, з гарною переносимістю і швидшим одужанням дітей.

Хворі раннього віку з ознаками гострої водянистої діареї, які застосовували Лактіале Жерміна, демонстрували швидші темпи клінічного одужання та скорочення терміну перебування в стаціонарі, потребували меншого обсягу ад'ювантної терапії, скорочення часу парентеральної регідратації.

Лікувальний комплекс із застосуванням Лактіале Жерміна отримав схвальну оцінку лікарів-інфекціоністів через гарну переносимість хворими дітьми та відсутність побічних ефектів, тому може бути рекомендований для широкого застосування як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. (2010). Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Data base Syst Rev. 11: CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2020;12:CD003048.
2. Alrafiah AS, Albraikan A, AlJaafari A, AlAbbad A, Alfahaid H, Alqueffie S, Omair A. (2022). Assessment of Maternal Knowledge and Practices Regarding Acute Diarrheal Illnesses in Children in Saudi Arabia: A Tertiary Care Center Survey. Cureus. 14 (12): e33116. doi: 10.7759/cureus.33116.
3. Bolla VL, Jyothi M, Mettu SR, Manoj Kumar MG, Rao KN, Reddy MS, Koppolu P. (2023). Effectiveness of three mouth rinsing agents against mutans Streptococcus and Lactobacillus species – A comparative study. Ann Afr Med. 22 (3): 365–372. doi: 10.4103/aam.aam_95_22.
4. Burke RM, Rebolledo PA, Embrey SR, Wagner LD, Cowden CL, Kelly FM, Smith ER, Iñiguez V, Leon JS. (2013). The burden of pediatric diarrhea: A cross-sectional study of incurred costs and perceptions of cost among Bolivian families. BMC Public Health. 13: 708. doi: 10.1186/1471-2458-13-708.

5. Chen J, Wan CM, Gong ST, Fang F, Sun M, Qian Y, Huang Y, Wang BX, Xu CD, Ye LY, Dong M, Jin Y, Huang ZH, Wu QB, Zhu CM, Fang YH, Zhu QR, Dong YS. (2018). Chinese clinical practice guidelines for acute infectious diarrhea in children. *World J Pediatr.* 14 (5): 429–436. doi: 10.1007/s12519-018-0190-2.
6. Collinson S, Deans A, Padua–Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, Allen SJ. (2020). Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 (12): CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub4.
7. Gianluca Ianiro, Gianenrico Rizzatti, Manuel Plomer, Loris Lopetuso, Franco Scaldaferrri, Francesco Franceschi, Giovanni Cammarota, Antonio Gasbarrini. (2018). *Bacillus clausii* for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 10 (8): 1074. doi: 10.3390/nu10081074.
8. Goldenberg JZ, Lytvy L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. (2015). Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 12: CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD004827.
9. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, LoVecchio A, Shamir R, Szajewska H. (2014). European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 59 (1): 132–52. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
10. Khaliq A, Holmes–Stahlman R, Ali D, Karatela S, Lassi ZS. (2023). Assessment of Determinants of Paediatric Diarrhoea Case Management Adherence in Pakistan. *Life (Basel).* 13 (3): 677. doi: 10.3390/life13030677.
11. Kharwar A, Bazaz MR, Dandekar MP. (2022). Quantitative and qualitative characterization of commercially available oral suspension of probiotic products containing *Bacillus clausii* spores. *BMC Microbiol.* 22 (1): 217. doi: 10.1186/s12866-022-02631-w.
12. Lahiri KR, Singh R, Apte M, Patil M, Taksande A, Varona R, Chatterjee G, Verma M, Brette S, Perez MI. (2022). Efficacy and safety of *Bacillus clausii* (O/C, N/R, SIN, T) probiotic combined with oral rehydration therapy (ORT) and zinc in acute diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in India. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 8 (1): 9. doi: 10.1186/s40794-022-00166-6.
13. Li Z, Zhu G, Li C, Lai H, Liu X, Zhang L. (2021). Which Probiotic Is the Most Effective for Treating Acute Diarrhea in Children? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 13 (12): 4319. doi: 10.3390/nu13124319.
14. Meier JL. (2021). Viral Acute Gastroenteritis in Special Populations. *Gastroenterol Clin North Am.* 50 (2): 305–322. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.003.
15. Mendelsohn AS, Asirvatham JR, Mkaya Mwamburi D, Sowmyanarayanan TV, Malik V, Muliyl J, Kang G. (2008). Estimate of socioeconomic burden of rotavirus-associated and all-cause diarrhoea in Vellore, India. *Trop. Med. Int. Health.* 13: 934–942. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02094.x.
16. Ratna Sudha M, Jayanthi N, Pandey DC, Verma AK. (2019). *Bacillus clausii* UBBC-07 reduces severity of diarrhoea in children under 5 years of age: a double blind placebo controlled study. *Benef Microbes.* 10 (2): 149–154. doi: 10.3920/BM2018.0094.
17. UNICEF. (2021). Diarrhoea remains a leading killer of young children, despite the availability of a simple treatment solution. URL: <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/> (Accessed on 03.08.2021).
18. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. (2020). Analysis of pathogenic composition and clinical characteristics of viral acute gastroenteritis in children under five years old in Beijing. *54 (10): 1104–1110.* doi: 10.3760/cma.j.cn112150-20191129-00892.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>.

Іванова Лорина Алімівна — д.мед.н., професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. <https://orcid.org/0000-0002-6946-698X>

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

Марусик Уляна Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а; тел. (0372) 57-56-60. <https://orcid.org/0000-0002-4789-7367>.

Гук Лариса Іванівна — лікар-інфекціоніст дитячий вищої категорії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207а. Стаття надійшла до редакції 11.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

ЛАКТИАЛЕ®

ЖЕРМІНА

ЛАКТИАЛЕ®

ЖЕРМІНА ФОРТЕ

Пробіотик для підтримки нормального балансу шлунково-кишкової мікрофлори*



Може бути рекомендовано при:*

**Кишкових
інфекціях**

Інтоксикаціях

**Порушенні
травлення**

**Незбалансованій дієті
та прийомі антибіотиків**

**Полегшує перебіг діареї,
біль у животі, зменшує
газоутворення**

*згідно з інструкцією з використання Лактіале Жерміна та Лактіале Жерміна Форте.
Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале® Жерміна» та «Лактіале® Жерміна Форте» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від «24» вересня 2021 р.
Виробник - Юнік Біотек Лтд., Плот №2, Фаза-II, М.Н. Парк, Колтур Вілідж, Шамірпет Мандал, Медчал Малкайгірі Дістрікт, Хідерабад - 500 101 Телангана, Індія/Unique Biotech Ltd., Plot No:2, Phase-II, M.N. Park, Kolthur Village, Shameerpet Mandal, Medchal Malkajgiri District, Hyderabad - 500 101 Telangana, India, від імені Паладін Фарма С.п.А., Італія/Paladin Pharma S.p.A., Italy, для АТ «Фармак», Україна. Найменування та місце знаходження оператора ринку (прийняття претензій від споживачів): АТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 239 19 40. www.farmak.ua
УКР/ПРОМО/04/2023/ДД/ЛАК_Ж/ЛАК_ЖФ/ДМ/002

UDC 616.711.7-007.254-053.1:616.47]-053.2(477)

O.R. Boyarchuk¹, M.V. Koshmaniuk^{2,3}, R.O. Kovalenko⁴

Evaluation of Knowledge, Attitudes, and Practices towards Vaccination among Patients with Spina Bifida in Ukraine

¹Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

²NGO Association of parents of children with spina bifida and hydrocephalus «Lights of Spirit», Ternopil, Ukraine

³Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University, Ukraine

⁴Kyiv School of Economics, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 38-45. doi: 10.15574/SP.2024.137.38

For citation: Boyarchuk OR, Koshmaniuk MV, Kovalenko RO. (2024). Evaluation of Knowledge, Attitudes, and Practices towards Vaccination among Patients with Spina Bifida in Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 38-45. doi: 10.15574/SP.2024.137.38.

Patients with spina bifida (SB) face an increased risk of infection due to frequent exposure to medical procedures and visits to healthcare centers, including rehabilitation centers. Infection can lead to complications in kidneys and urinary bladder, disrupt rehabilitation efforts, and reduce the quality of life.

Purpose — to assess the knowledge, attitudes, and practices related to vaccination among patients with SB and identify the reasons for the low vaccination rates in this group of children.

Materials and methods. An anonymous online survey was conducted among 56 parents of patients with SB. The questionnaire evaluates the knowledge (10 questions), attitudes and practices (4 questions) towards vaccination among parents of patients with SB in Ukraine. The results were analyzed using standard procedures with Statistica StatSoft 6.0 software package. Continuous variables were expressed as a mean and standard deviation (SD). The comparison of frequency parameters was performed using the Chi-square test. The differences between the parameters were statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Overall, parents demonstrated good knowledge about the role of vaccines in preventing serious diseases (61.7% gave correct answers), and the percentage of correct answers did not significantly differ between vaccinated, partially vaccinated, or unvaccinated groups of children. However, only 12.5% of SB patients were fully vaccinated and 51.8% were completely unvaccinated. Among the unvaccinated, the majority (55.2%) indicated non-recommendation by specialist doctors (neurosurgeon, neurologist, etc.) as the main reason. Primary care physicians were less likely to not recommend vaccination. Delayed vaccination was primarily due to fear of adverse reactions (40%). Despite low vaccination rates, parents generally had a positive attitude towards vaccination (only 5.4% against). Doctors remained the most influential source of information (63.4%).

Conclusions. A study suggests a need to enhance knowledge among healthcare professionals, increase public awareness, and provide education within patient groups to improve immunization coverage and protect SB children from preventable infectious diseases.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: spina bifida, vaccination, disability, knowledge, attitudes, and practices

Оцінка знань, ставлення та практик щодо вакцинації пацієнтів зі spina bifida в Україні

O.R. Боярчук¹, M.B. Кошманюк^{2,3}, P.O. Коваленко⁴

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

²ГО «Асоціація батьків дітей з розщелиною хребта та гідроцефалією «Сяйво духу», м. Тернопіль, Україна

³Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка, Україна

⁴Київська школа економіки, Україна

Пацієнти зі spina bifida (SB) мають підвищений ризик інфікування через часті медичні процедури та відвідування медичних центрів, зокрема реабілітаційних центрів. Інфекція може призводити до ускладнень із боку нирок і сечового міхура, порушувати процес реабілітації та знижувати якість життя.

Мета — оцінити знання, ставлення та практики, пов'язані з вакцинацією серед пацієнтів зі SB; виявити причини низького рівня вакцинації в цій групі дітей.

Матеріали та методи. Проведено анонімне онлайн-опитування 56 батьків дітей, хворих на SB. Анкета оцінювала знання (10 запитань), ставлення та практику (4 запитання) щодо вакцинації дітей, хворих на SB. Результати проаналізовано за допомогою програмного пакету «Statistica StatSoft 6.0». Безперервні змінні виражено як середнє значення та стандартне відхилення (SD). Порівняння частотних параметрів проведено за допомогою критерію χ^2 -квадрат. Відмінності між параметрами були статистично достовірними за $p < 0,05$.

Результати. Загалом батьки показали хороші знання про роль вакцин у профілактиці серйозних захворювань (61,7% дали правильні відповіді), причому відсоток правильних відповідей суттєво не відрізнявся між щепленими, частково щепленими та невакцинованими групами дітей. Проте лише 12,5% хворих на SB були повністю вакцинованими, а 51,8% — повністю невакцинованими. Серед невакцинованих більшість (55,2%) вказали на рекомендацію лікарів-спеціалістів (нейрохірурга, невролога тощо) як основну причину. Лікарі первинної ланки рідше не рекомендували щеплення. Затримка вакцинації була насамперед пов'язана зі страхом побічних реакцій (40,0%). Незважаючи на низький рівень вакцинації, загалом батьки позитивно ставилися до вакцинації (проти лише 5,4%). Найвпливовішим джерелом інформації для батьків були лікарі (63,4%).

Висновки. Дослідження свідчить про необхідність поліпшення знань серед медичних працівників, підвищення обізнаності громадськості та забезпечення навчання в групах пацієнтів для збільшення охоплення імунізацією та захисту дітей зі SB від інфекційних захворювань, яким можна запобігти.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: spina bifida, вакцинація, інвалідність, знання, ставлення, практика.

Introduction

Spina bifida (SB) is one of the most common neural tube defects (NTDs) [5]. SB develops as a result of incomplete closure of the neural tube during the first month of gestation and can occur anywhere along the spine [4]. Eliminating the defect at an early age improves the prognosis of children, but does not lead to complete recovery. Impairments of the functions of organs and systems develop during the first years of life and lead to disability [5]. The degree of impairments depends on the severity and localization of the defect [4]. Hydrocephalus, tethered cord, Chiari II dysfunction, neurogenic bladder dysfunction, neurogenic bowel dysfunction, spasticity, neuromuscular scoliosis and skeletal deformation, osteoporosis, obesity and overweight, psychological problems, social isolation – this is an incomplete list of problems faced by patients with SB, which requires a multidisciplinary approach and lifelong medical care [8,12].

Children with SB may be involved in many surgical procedures during their life depending on their condition and have been followed up by different specialists, including neurosurgeon, neurologist, pediatrician, urologists, physical therapist, etc.

Neurological disorders dominate in patients with SB and cause impairments in other organs and systems. The possibility of vaccination side effects in patients with neurological manifestations has been discussed for several decades [9,15]. Previous concerns mainly focused on vaccines containing pertussis components. However, research shows the safety of vaccines with acellular pertussis components in children with neurological pathology [17]. Moreover, patients with SB are at an increased risk of infection due to frequent exposure to medical procedures and visits to healthcare centers, including rehabilitation centers. Each infection can lead to complications in the kidneys and urinary bladder, disrupt rehabilitation efforts, and reduce the quality of life. Therefore, vaccination is an important preventive measure for children with SB to protect against infectious diseases. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommend that patients with SB should receive all routine childhood vaccinations, including live vaccines. In addition, the CDC recommends some additional vaccines for these individuals, such as pneumococcal, influenza, and meningococcal vaccines. Despite

dispelling most myths regarding the adverse effects of vaccines on neurodevelopment in children, and the development of complications in patients with neurological manifestations, there is significant hesitancy among patients and physicians. Following patients with SB, we have observed a low level of vaccination coverage among them [1].

The *purpose* of the study was to assess the knowledge, attitudes, and practices related to vaccination among patients with SB and identify the reasons for the low vaccination rates in this group of children.

Materials and methods of the study

We conducted an anonymous online survey among parents of patients with SB. The online survey was done in the period February–March 2023 among respondents that were registered in Ukrainian patient's Viber group of the Association of parents of children with SB and hydrocephalus «Lights of Spirit». Out of 149 participants of Viber group 56 respondents (parents of children with SB) from all regions of Ukraine answered the questionnaire.

The questionnaire was developed by doctors and tested by parents of patients with SB. Some questions about attitudes were adapted from the survey about seasonal influenza vaccine [10]. There were 18 questions in the survey, 2 of them with more than one possible answer. All questions could be divided into three sections: demographic data – 4 questions; assessment of the knowledge about vaccine-preventable infections – 10 questions; attitudes and practices for vaccination – 4 questions. Respondents filled out the survey through the Google Forms. The participants were informed about the purpose of collecting the information and how it would be used.

The results were analyzed using standard procedures with Statistica StatSoft 6.0 Software package. Continuous variables were expressed as a mean and standard deviation (SD). The comparison of frequency parameters was performed using the Chi-square test. The differences between the parameters were statistically significant at $p < 0.05$.

Results of the study

A total of 56 respondents answered questions about vaccination. Demographic characteristics of the patients and respondents as well as answers to the questions of the survey of all respondents are shown in table 1. The average age of the patients was 8.0 ± 4.9 years, and ranged from 8 months

Table 1

Sociodemographic characteristics of all respondents and the age of patients with SB

Characteristics	n	%
Age of the patients, years, range	8.0±4.9 8 months – 18 years	
Age of the respondents, years, range	35.7±6.7 21–50	
Education level:		
high school	33	58.9
secondary education	22	39.3
incomplete secondary education	1	1.8
Financial situation:		
difficult	13	23.2
manageable	37	66.1
comfortable	4	7.1
no answer	3	5.4

to 18 years. The average age of the parents who answered the questionnaire was 35.7±6.7 years and ranged from 21 to 50 years. Individuals with high school educational level prevailed among the respondents (58.9%). In most patients, the financial situation was manageable (66.1%), however, 23.2% of respondents indicated a difficult financial situation.

Knowledge, attitudes, and practices towards vaccination among the respondents are presented in Table 2. The overall percentage of correct answers for the knowledge assessment ranged from 21.4% to 91.1%. In most cases, respondents provided correct answers and demonstrated good knowledge about the dangers of diphtheria, tetanus, pertussis, and rubella. Some respondents faced difficulties when answering questions about the severity of measles depending on age, the role

of the hepatitis B vaccine in preventing liver cancer, and the necessity of additional vaccinations for chronic diseases, where the percentage of correct answers was less than half.

Among the reason why a child is not vaccinated, «not recommended by a specialist doctor» was noted most frequently (41.1%), followed by «fear of adverse reactions» (25%), and other reasons (32.1%). Only 3 (5.4%) respondents were against vaccination in general, although only one of them believed that nothing can change in the future. Overall, only 4 (7.1%) reported that nothing can change in the future, the rest suggested that they could change their opinion. Additional information from doctors can influence a change in respondents' opinions in the majority of cases (64.3%). Other parents whose children have similar health problems (32.1%) also play a sig-

Table 2

Knowledge, attitudes and practices towards vaccination among the respondents (n=56)

Question	n	%
The diphtheria is a contagious disease		
true	50	89.3
false	–	–
do not know	6	10.7
The diphtheria is a life-threatening disease		
true	51	91.1
false	1	1.8
do not know	4	7.1
Tetanus can be infected due to injury		
true	43	76.8
false	6	10.7
do not know	7	12.5
Tetanus can lead to the death of a child		
true	46	82.1
false	4	7.1
do not know	6	10.7
You can get pertussis at any age		
true	39	69.6
false	7	12.5
do not know	10	17.9
Measles is more severe in preschool children than in teenagers		
true	12	21.4
false	27	48.2
do not know	17	30.4

Continuation of the Table 2

Question	n	%
Vaccination against hepatitis B can help to prevent the development of liver cancer		
true	15	26.8
false	15	26.8
do not know	26	46.4
Surgical interventions can increase the risk of hepatitis B infection		
true	31	55.4
false	9	16.1
do not know	16	28.6
Rubella during pregnancy can lead to the development of severe birth defects		
true	43	76.8
false	2	3.6
do not know	11	19.6
Additional vaccines are recommended for children and adults with chronic diseases		
true	16	28.6
false	19	33.9
do not know	21	37.5
Is your child vaccinated?		
yes, completely according to the scheduler	7	12.5
yes, with a violation in the scheduler	10	17.9
partly, with a violation in the scheduler	10	17.9
no	29	51.8
Please indicate the reason your child did not receive vaccination		
not recommended by a specialist doctor	23	41.1
not recommended by primary care physician	4	7.1
lack of information	4	7.1
fear of adverse reactions	14	25
against vaccination in general	3	5.4
vaccines are not effective	0	0
other	18	32.1
Do you think that something can change your mind in the future?		
yes	25	44.6
no	4	7.1
maybe	27	48.2
What can help to change your mind regarding the vaccination?		
additional information from doctors	36	64.3
information from other sources — television, the Internet, newspapers	2	3.6
information from other parents whose children have the same health problems	18	32.1
recommendations from friends or parents	1	1.8
other reasons	14	25

Table 3

Socio-demographic characteristics of all respondents and age of patients with SB based on the vaccination status

Question	Vaccinated completely (n=7)	Vaccinated with delay (n=10)	Partly vaccinated (n=10)	Unvaccinated (n=29)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Age of the patients, M±SD; range, years	7.9±4.4; 2.5–15	9.2±3.7; 2–14	6.7±4.1; 1.5–13	8.1±5.6; 0.4–18
Age of the respondents, M±SD; range, years	38.9±6.8; 30–50	34.2±5.2; 24–45	35.7±6.1; 26–48	35.4±7.1; 21–49
Education level				
high school	5 (71.4)	4 (40)	7 (70)	17 (58.6)
secondary education	2 (28.6)	6 (60)	3 (30)	11 (37.9)
incomplete secondary education	–	–	–	1 (3.5)
Financial situation				
difficult	2 (28.6)	3 (30)	2 (20)	6 (20.7)
manageable	3 (42.8)	5 (50)	7 (70)	21 (72.4)
comfortable	–	2 (20)	1 (10)	1 (3.4)
no answer	2 (28.6)	–	–	1 (3.4)

Table 4

Knowledge about vaccines among the respondents based on the vaccination status

Question	Vaccinated completely (n=7)	Vaccinated with delay (n=10)	Partly vaccinated (n=10)	Unvaccinated (n=29)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
The diphtheria is a contagious disease				
true	6 (85.7)	9 (90)	10 (100)	25 (86.2)
false	–	–	–	–
do not know	1 (14.3)	1 (10)	–	4 (13.8)
The diphtheria is a life-threatening disease				
true	5 (71.4)	9 (90)	10 (100)	27 (93.1)
false	1 (14.3)	–	–	–
do not know	1 (14.3)	1 (10)	–	2 (6.9)
Tetanus can be infected due to injury				
true	5 (71.4)	8 (80)	9 (90)	21 (72.4)
false	1 (14.3)	–	1 (10)	4 (13.8)
do not know	1 (14.3)	2 (20)	–	4 (13.8)
Tetanus can lead to the death of a child				
true	6 (85.7)	9 (90)	9 (90)	22 (75.8)
false	–	–	–	4 (13.8)
do not know	1 (14.3)	1 (10)	1 (10)	3 (10.3)
You can get pertussis at any age				
true	5 (71.4)	6 (60)	8 (80)	20 (69)
false	–	3 (30)	1 (10)	3 (10.3)
do not know	2 (28.6)	1 (10)	1 (10)	6 (20.7)
Measles is more severe in preschool children than in teenagers				
true	1 (14.3)	2 (20)	4 (40)	4 (13.8)
false	2 (28.6)	6 (60)	4 (40)	16 (55.2)
do not know	4 (57.1)	2 (20)	2 (20)	9 (31.0)
Vaccination against hepatitis B can help to prevent the development of liver cancer				
true	3 (42.8)	3 (30)	5 (50)	4 (13.8)*
false	3 (42.8)	–	1 (10)	11 (37.9)
do not know	1 (14.3)	7 (70)	4 (40)	14 (48.3)
Surgical interventions can increase the risk of hepatitis B infection				
true	4 (57.1)	4 (40)	6 (60)	17 (58.6)
false	2 (28.6)	1 (10)	2 (20)	4 (13.8)
do not know	1 (14.3)	5 (55)	2 (20)	8 (27.6)
Rubella during pregnancy can lead to the development of severe birth defects				
true	6 (85.7)	6 (60)	10 (100)	21 (72.4)
false	–	–	–	2 (6.9)
do not know	1 (14.3)	4 (40)	–	6 (20.7)
Additional vaccines are recommended for children and adults with chronic diseases				
true	2 (28.6)	5 (50)	3 (30)	6 (20.7)
false	3 (42.8)	4 (40)	2 (20)	10 (34.5)
do not know	2 (28.6)	1 (10)	5 (50)	13 (44.8)
Total				
Correct answer	44 (62.8)	65 (65)	74 (74)	179 (61.7)
Incorrect answer	11 (15.7)	10 (10)	11 (11)	42 (14.5)
Do not know	15 (21.4)	25 (25)	15 (15)	69 (23.8)

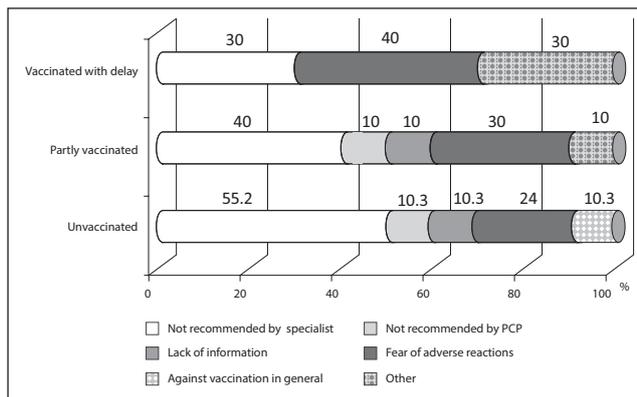
Note: * — P=0.0191 between partly vaccinated and unvaccinated.

nificant role in changing opinions. According to the survey results, parents have little trust in other sources of information, including the Internet and TV.

To identify factors influencing the vaccination of children with SB, we analyzed the demographic characteristics (Table 3), knowledge (Table 4), and attitudes toward vaccinations based on the vaccination status of the children: completely vaccinated according to the schedule, vaccinated with a violation in the scheduler, partially vaccinated, with a violation in the schedule, not vaccinated. We did not find a significant difference in the age, education, and financial situation of the respon-

dents based on the vaccination status of the children.

In general, knowledge about vaccination showed little variation among respondents in different groups based on vaccination status. Only for the question «Vaccination against hepatitis B can help to prevent the development of liver cancer» the lowest percentage of correct answers was among respondents whose children were unvaccinated, likely being lower than in groups where children were fully or partially vaccinated ($\chi^2=5.177$; P=0.0229). The overall percentage of correct answers also did not differ significantly between groups. Therefore, it was crucial for us



Note: PCP — primary care physicians.

Fig. 1. The reasons why the children with SB are unvaccinated

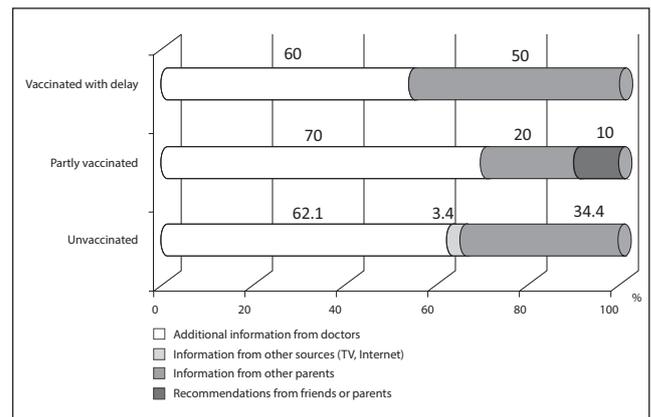


Fig. 2. Factors that can change the minds of the parents

to determine what influenced parents' decision to refuse vaccination. Figure 1 illustrates the factors influencing parents' decisions in each group.

Among the unvaccinated patients, the majority (55.2%) stated that they had not been vaccinated because doctors-specialists (e.g., neurosurgeon, neurologist) did not recommend it. This reason was also indicated in other groups but less frequently. Additionally, parents noted that primary care physicians were much less likely to not recommend vaccination. In the group of patients vaccinated with delay, the main reason was the fear of adverse reactions (40%).

Only three parents, whose children were fully unvaccinated indicated that they would not change their opinion in the future. All remaining parents whose children were unvaccinated or incompletely vaccinated indicated that they could change their minds about vaccination or had already changed. Factors that could change their opinion are illustrated in Figure 2.

Additional information from doctors was most frequently mentioned as a factor that could change parents' opinions in all groups, regardless of vaccination status. For some parents, information from other parents was particularly important, especially in the group of patients who were vaccinated with a delay.

Discussion

The vaccination of children with neurological diseases has historically been problematic and a matter of debate [9,15,17]. The significant proportion of children with SB who are entirely unvaccinated (51.8%) and the low percentage of those fully vaccinated according to the schedule (12.5%) raise concerns. The vaccination coverage for SB patients in Ukraine is notably lower than that of the general population, as per data from the World

Health Organization [16]. Despite a decline in vaccination coverage in 2022 following the Russian invasion in Ukraine, the overall rates range from 62% for hepatitis B vaccination to 73% for the first dose of diphtheria, tetanus, pertussis (DTP) containing vaccine. In 2020, vaccination coverage for all scheduled vaccines was over 80%. In our previous study conducted in 2019 on vaccination coverage of healthy children, only 7.3% of children were completely unvaccinated, significantly lower than the percentage observed in children with SB [3].

The sole study addressing vaccination coverage of children with SB dates back to 1993 and was conducted in the United States (US) [9]. Even at that time, the majority (from 55 to 58%) of children with SB in the US were fully vaccinated according to the recommendation of the American Academy of Pediatrics. However, there were also a high percentage of delays in revaccination for DTP and pertussis immunization, and the vaccination coverage for children with SB was also lower compared to healthy children [9]. The issue of vaccination for children and adults with disabilities, particularly those with neurological pathology, has been raised by other researchers [6] as people with disabilities tend to be under-vaccinated.

Overall, parents demonstrated good knowledge regarding the role of vaccines in preventing serious diseases (61.7% provided correct answers), and the percentage of correct answers did not significantly differ between vaccinated, partially vaccinated, or unvaccinated groups of children. However, on one question regarding the preventable role of hepatitis B vaccination against liver cancer, parents of unvaccinated children provided fewer correct answer (13.8% versus 40.7%, $p=0.0229$).

Our study did not find a significant difference in the vaccination status of children with SB based on the age, education, and financial status of the

respondents. While other studies have indicated the role of parents' education in vaccination adherence; with higher education of parents being both a positive [3,10] and a negative [14] factor in vaccination adherence.

The results of this study differ from others concerning the reasons for vaccine refusal. The most common reason for refusal was that vaccination was not recommended by specialist doctors (41.1%). Among specialist doctors, parents most frequently mentioned neurosurgeons and neurologists. Neurosurgeons, being among the first doctors parents encounter after neonatologists, significantly influence the fate of the child in the first days after birth. Hence, the authority of a neurosurgeon is exceptionally high for parents of children with SB. However, it remains unknown what beliefs or concerns of healthcare professionals led to such recommendations, limiting the current level of understanding of many factors influencing immunization decision-making. This highlights the need to study the issue through surveys among this cohort of doctors and conduct educational initiatives regarding actual contraindications to vaccination.

In contrast, primary care physicians were mentioned much less frequently by parents as those who did not recommend vaccination (overall 7.1%), suggesting that primary care physicians may be better informed about contraindications to vaccination. Primary care physicians play a crucial role in mitigating vaccine hesitancy [7], but this role is particularly vital for the general population. For patients with disabilities, the opinions of specialist doctors they encounter are crucial. In healthy children, according to the results of our previous study, the most common reason for vaccine refusal was fear of side effects (47.5%) [3].

Overall, parents of children with SB generally exhibit a positive attitude towards vaccination, with only 3 (5.4%) respondents expressing opposition to vaccination, and just one of them believing that opinions won't change in the future.

Medical professionals, particularly doctors, continue to be the most influential and reliable source

shaping parental opinions (63.4%). This finding aligns with other studies [3,10,11] which emphasize the pivotal role of healthcare professionals in influencing vaccination decisions for children with disabilities [13].

Patient organizations, essential for educating families dealing with rare diseases like SB, also play a significant role in shaping attitudes towards vaccination by providing information and positive experiences from other parents [2].

The study underscores the necessity for further educational efforts among doctors, especially specialists in narrow fields, regarding vaccination in children with neurological disorders, including SB. Additionally, there is a crucial need to raise the awareness among parents and patients, dispelling myths surrounding complications and negative consequences of vaccination.

A limitation of this study lies in its reliance on parental responses, and not all parents agreed to participate in the questionnaire. A more extensive survey involving a larger number of parents and comprehensive input from healthcare professionals could offer a deeper understanding of the situation and the reasons for low vaccination coverage among children with SB in Ukraine.

Conclusions

The study reveals a low vaccination coverage among children with SB in Ukraine (12.5% fullyvaccinated children and 51.8% completely unvaccinated), significantly lower than the general Ukrainian population's vaccination coverage, despite sufficient knowledge about vaccines and their importance. The crucial role of healthcare professionals, especially specialists, in informing parents about the vaccinations necessity highlights the importance of increasing knowledge across all medical fields, strengthening public awareness, and providing education within patient groups to enhance immunization coverage and protect children with SB against preventable infectious diseases.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Boyarchuk OR, Koshmaniuk MV, Hlushko KT, Lovga MI, Savkiv DV. (2023). Spina bifida health issues of children in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2(130): 40–49. doi: 10.15574/SP.2023.130.40.
2. Boyarchuk OR, Koshmaniuk MV. (2023). The program of multidisciplinary online support of children with spina bifida in Ukraine during the war. *Child's Health.* 18(5): 370–375 doi: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1615.
3. Boyarchuk OR, Mishchanchuk VA. (2020). Evaluation of influence factors on parents' adherence to the immunization. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 5(109): 19–23. doi: 10.15574/SP.2020.109.19.

4. Gober J, Thomas SP, Gater DR. (2022). Pediatric Spina Bifida and Spinal Cord Injury. *J Pers Med.* 12(6): 985. doi: 10.3390/jpm12060985.
5. Iskandar BJ, Finnell RH. (2022). Spina Bifida. *N Engl J Med.* 387(5): 444-450. doi: 10.1056/NEJMra2116032.
6. O'Neill J, Newall F, Antolovich G, Lima S, Danchin M. (2020). Vaccination in people with disability: a review. *Hum Vaccin Immunother.* 16(1): 7–15. doi: 10.1080/21645515.2019.1640556.
7. Phillips LA, Burton JM, Evans SH. (2017). Spina Bifida Management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 47(7): 173–177. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.06.007.
8. Piccoliori G, Barbieri V, Wiedermann CJ, EngLA. (2023). Special roles of rural primary care and family medicine in improving vaccine hesitancy. *Adv Clin Exp Med.* 32(4): 401–406. doi: 10.17219/acem/162349.
9. Raddish M, Goldmann DA, Kaplan LC, Perrin JM. (1993). The immunization status of children with spina bifida. *Am J Dis Child.* 147(8): 849–853. doi: 10.1001/archpedi.1993.02160320051018.
10. Rangelova V, Kevorkyan A, Raycheva R, Amudzhiyan D, Aleksandrova M, Sariyan S. (2021). Knowledge, attitudes, and practices towards the influenza vaccine among adult population in Plovdiv, Bulgaria. *Arch Balk Med Union.* 56(3): 329–335. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2021.56.3.06>.
11. Shono A, Kondo M. (2015). Factors associated with seasonal influenza vaccine uptake among children in Japan. *BMC Infect Dis.* 15: 72. doi: 10.1186/s12879-015-0821-3.
12. Sullivan AM, Herdt M. (2022). Characteristics and first-year mortality, by lesion level, among infants with spina bifida in the New York State Birth Defects Registry, 2008–2017. *Birth Defects Res.* 114(2): 62–68. doi: 10.1002/bdr2.1978.
13. Tanabe T, Tagawa T, Arai H et al. (2011). Survey of Japanese pediatricians on vaccination of children with neurological disorders. *Pediatr Int.* 53(5): 626–629. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03339.x.
14. Wei F, Mullooly JP, Goodman M et al. (2009). Identification and characteristics of vaccine refusers. *BMC Pediatr.* 9: 18. doi: 10.1186/1471-2431-9-18.
15. Wentz KR, Marcuse EK. (1990). Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and serious neurologic illness: an updated review of the epidemiologic evidence. *Pediatrics.* 87: 287–297.
16. WHO. (2024). Immunization data. Vaccination coverage. URL: <https://immunizationdata.who.int/listing.html?topic=coverage&location=UKR>.
17. Zerbo O, Modaresi S, Goddard K et al. (2022). Safety of measles and pertussis-containing vaccines in children with autism spectrum disorders. *Vaccine.* 40(18): 2568–2573. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.03.031.

Відомості про авторів:

Боярчук Оксана Романівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Кошманюк Мар'яна Василівна — магістр з соціології, голова ГО «Асоціація батьків дітей з розщипиною хребта та гідроцефалією «Сяйво духу», Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка. Адреса: м. Тернопіль, вул. М. Кривоноса, 2.

Коваленко Роман Олександрович — здобувач магістерського рівня, Київська школа економіки. Адреса: м. Київ, вул. М. Шпака, 3. <https://orcid.org/0009-0002-7930-0382>.

Стаття надійшла до редакції 07.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 613.84+575+616-071+616.311+613.96

І.С. Лісецька

Вплив паління на цитогенетичний статус слизової оболонки ротової порожнини в осіб підліткового та юнацького віку

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 46-51. doi: 10.15574/SP.2024.137.46

For citation: Lisetska IS. (2024). The influence of smoking on the cytogenetic status of the oral mucosa in teenagers and young adults. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 46-51. doi: 10.15574/SP.2024.137.46.

Відомо, що первинний вплив паління на організм людини відбувається безпосередньо через слизову оболонку ротової порожнини. Завдяки цитогенетичному моніторингу можна отримати інформацію як про стан здоров'я населення обстежуваної популяції, так і про вплив генотоксичних факторів, тобто цитогенетичний статус людини може слугувати біомаркером рівня впливу генотоксикантів, у тому числі різних видів паління.

Мета — вивчити вплив різних видів паління на цитогенетичний статус, зокрема проаналізувати каріологічні показники букальних епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини в осіб підліткового та юнацького віку.

Матеріали та методи. Вивчено цитогенетичний статус шляхом аналізу каріологічних показників букальних епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини в 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років, яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, що палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, що палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, що використовують пристрої для нагрівання тютюну (IQOS); до IV групи — 43 особи, що не палять.

Результати. В учасників дослідження, що палять, виявлено достовірне збільшення епітеліальних клітин букального епітелію з ядерними порушеннями порівняно з групою осіб без шкідливої звички, причому в осіб, що палять традиційні сигарети, кількість таких клітин була більшою порівняно з особами, що не палять; $p < 0,05$. Крім того, в осіб без шкідливої звички не виявлено таких ядерних порушень, як протрузії, показники проліферації, показники ранньої стадії деструкції ядра та показники завершення деструкції ядра.

Висновки. Встановлено чутливість букальних епітеліоцитів до дії різних видів паління, що позначається на зміні каріологічних показників. Отримані результати дослідження цитогенетичного статусу в осіб підліткового та юнацького віку вказують на наявність цитогенетичних порушень в осіб, що палять.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: паління, підлітки та юнаки, букальні епітеліоцити, цитогенетичний статус, каріологічні показники.

The influence of smoking on the cytogenetic status of the oral mucosa in teenagers and young adults

I.S. Lisetska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Cytogenetic monitoring provides information on both the health status of the population under study and the impact of genotoxic factors, i.e., the cytogenetic status of a person can serve as a biomarker of the level of exposure to genotoxicants, including various types of smoking.

Purpose — to investigate the effect of different types of smoking on the cytogenetic status, namely, to analyse the cariological parameters of buccal epithelial cells of the oral mucosa in teenagers and young adults.

Materials and methods. The cytogenetic status was studied by analysing the karyological parameters of buccal epithelial cells of the oral mucosa in 114 adolescents aged 15 to 24 years, who were divided into groups: the Group I included 26 people who smoke traditional cigarettes; the Group II — 22 people who smoke electronic cigarettes (vapes); the Group III — 23 people who smoke tobacco heating devices (IQOS); the Group IV — 43 people without smoking habits.

Results. A significant increase in epithelial cells of buccal epithelium with nuclear disorders was found in smokers compared to the group of people without smoking habits. In addition, in individuals without smoking habits, no nuclear disorders such as protrusions, proliferation rates, early stage of nucleus destruction and completion of nucleus destruction were detected.

Conclusions. The sensitivity of buccal epithelial cells to the effects of different types of smoking was established, which affects changes in cariological parameters.

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

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: smoking, teenagers and young adults, buccal epithelial cells, cytogenetic status, cariological parameters.

Паління сьогодні залишається актуальною соціальною і медичною проблемою. Шкідлива звичка за останні десятиріччя набула характеру епідемії, що значно поширена серед різних верств населення та різних вікових груп, причому в Україні експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ситуація оцінена як критична — кількість осіб, що палять, становить 40% на-

селення, з кожним роком цей показник стрімко зростає. За споживанням сигарет Україна посідає 17-те місце у світі. Загалом, паління серед населення за останні 10 років збільшилося в п'ять разів. За даними інформаційного центру з проблем алкоголю, паління і наркотиків, в Україні палять сигарети 19 млн осіб віком від 15 років (із них 34% курять щодня, 6% — час від часу), що є найвищим показником серед

країн Європи. До цієї шкідливої звички щорічно долучаються понад 500 тис. молоді. Кожний третій підліток віком 12–14 років і кожний другий підліток віком від 15 років палить сигарети. Близько 80% людей починають палити у віці до 18 років [1,5,8,12,19,22]. За останні роки серед осіб підліткового та юнацького віку зростає популярність альтернативних видів паління. Так, понад 50% 15–17-річних підлітків в Україні палять електронні сигарети; 7,5% пробують системи для нагрівання тютюну [2,10,12,14].

Паління є доведеною причиною багатьох тяжких захворювань — фактором ризику більш ніж 20 хвороб (онкологічних, серцево-судинних, респіраторних, репродуктивних, стоматологічних та ін.), втрати працездатності та передчасної смерті, яким людство здатне запобігти. За даними звіту ВООЗ, від вживання тютюну щороку гине понад 5 млн людей; очікується, що до 2030 р. ця кількість зросте до 8 млн смертей щорічно. Щороку від хвороб, спричинених вживанням тютюну, в Україні передчасно помирає 130 тис. людей. Не існує жодних вірогідних досліджень щодо безпеки для здоров'я альтернативних засобів паління або менш шкідливого їхнього впливу, ніж традиційних сигарет, на організм людини, все більше надходить інформації про захворювання, що виникають під їхнім впливом. У димі сигарет міститься близько 1900 компонентів, під впливом яких можлива токсична, мутагенна та канцерогенна дія на організм людини, у 2002 р. тютюновий дим офіційно оголошений канцерогеном, оскільки не існує безпечного рівня навантаження ним [3,6,16,19,20].

На сьогодні паління є модифікованим фактором ризику формування і прогресування не тільки соматичної патології, але й основних стоматологічних захворювань серед різних вікових груп, особливо серед осіб підліткового та юнацького віку. Встановлено, що паління може викликати специфічні для курців захворювання, такі як онкологічні новоутворення, лейкоплакію Таппейнера, меланоз курців, а також поглиблює та спричинює прогресування стоматологічних захворювань. Зокрема, тютюнопаління може викликати зміну кольору зубів, галітоз, розвиток карієсу, а особливо захворювання тканин пародонта. Переважно виявляється строга кореляційна залежність між інтенсивністю, стажем паління та виникненням і розвитком патологічних змін у різних органах

та системах, у тому числі в ротовій порожнині [10,11,13,21].

Відомо, що первинний вплив на організм людини, у тому числі і на стан ротової порожнини, шкідливих компонентів диму тютюну та продуктів виділення сучасних видів паління забезпечується безпосередньо через слизову оболонку ротової порожнини — перший бар'єр на шляху тютюнового диму в організмі людини, який характеризується високим ступенем проникності, після чого продукти тютюнопаління після ряду хімічних перетворень потрапляють до кров'яного руслу і таким чином досягають органів-мішеней, наприклад, потрапляють до слинних залоз із кров'ю і виділяються зі слиною в роту порожнину. При цьому зміни, що виникають у ротовій рідині, слизовій оболонці ротової порожнини, тканинах пародонта, слинних залозах, можуть бути першими симптомами захворювань, зумовлених тютюнопалінням [11,21].

Тому в усьому світі паління залишається важливою проблемою всебічного та глибокого вивчення механізмів патогенетичного впливу екзо- й ендогенних факторів, зокрема, впливу різних видів паління на функціональний стан органів і систем організму, на здоров'я людини в цілому. Розуміння вищезазначених механізмів дасть змогу розробити необхідні діагностичні критерії та оптимальні методи профілактики й лікування захворювань, що виникають під дією таких шкідливих факторів.

Сьогодні активно проводяться дослідження щодо вивчення ролі спадкових факторів у розвитку захворювань, у тому числі хвороб ротової порожнини. Завдяки цитогенетичному моніторингу можна отримати інформацію як про стан здоров'я населення обстежуваної популяції, так і про вплив генотоксичних факторів, тобто цитогенетичний статус людини може слугувати біомаркером рівня впливу генотоксикантів, у тому числі різних видів паління. Оскільки слизова оболонка ротової порожнини віддзеркалює стан усього організму, то актуальним є вивчення впливу різних видів паління на цитогенетичний статус букальних епітеліоцитів для виявлення цитогенетичних порушень і визначення цитогенетичних маркерів [4,9,15,17,18].

Отже, науковий інтерес становить вивчення токсичного впливу та мутагенного ефекту різних видів паління в осіб підліткового та юнацького віку на цитогенетичний статус, зокрема,

каріологічних показників букального епітелію, оскільки саме ці клітини є первинними мішенями впливу токсичних речовин і можуть бути використані як цитогенетичні маркери.

Мета дослідження — вивчити вплив різних видів паління на цитогенетичний статус; проаналізувати каріологічні показники букальних епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини в осіб підліткового та юнацького віку.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено цитогенетичний статус шляхом аналізу каріологічних показників букальних епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини в 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років (50 осіб підліткового (від 15 до 18 років) та 64 особи юнацького (від 18 до 24 років) віку) (класифікація вікової періодизації запропонована ООН 1982 року — Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications), яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, що регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, що регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, що регулярно використовують пристрої для нагрівання тютюну (IQOSi); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички. Усі учасники спостереження на період обстеження не скаржилися на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів.

Цитогенетичному дослідженню піддано клітини і ядра букальних епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини. Забір біологічного матеріалу проводили стерильним шпателем, переносили на чисте знежирене предметне скельце мазок і фіксували 96% спиртом протягом 5–10 хв. Препарати фарбували ацетоорсеїном [18]. У кожному препараті досліджували по 100 інтерфазних ядер. Вивчали міжнародно визнані дванадцять варіантів ядерних порушень, які об'єднані в чотири підгрупи — це цитогенетичні показники; показники проліферації; показники ранньої стадії деструкції ядра (апоптозу/некрозу) та показники завершення деструкції ядра. Мікроскопування проводили за допомогою мікроскопа оптичного тринокулярного «Carl Zeiss Primo Star» (максимальне збільшення $\times 1000$ за рахунок окуляра ($\times 10$) та об'єктива ($\times 100$)).

Для статистичного оброблення матеріалу застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», у якій згруповано матеріа-

ли за контингентом вивчення (розрахунок відносних і середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частина завдань щодо розроблення даних виконано за допомогою ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» та «Statistica 12.0», зокрема, програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Цитогенетичний статус визначається за рівнем цитогенетичних порушень у клітинах, що знаходяться на стадії поділу (хромосомні аберації, сестринські хроматидні обміни) або в інтеразахних клітинах (мікроядра, протрузії). Для вивчення цитогенетичних порушень при різних патологічних станах і впливах токсичних речовин широко використовується інформативне дослідження цитогенетичних показників букального епітелію. Відомо, що клітини букального епітелію першими піддаються дії токсикантів, тому аналіз впливу різних видів паління на цитогенетичний статус осіб можна проводити для вивчення мутагенної дії паління на букальні епітеліоцити та виявлення цитогенетичних маркерів. Цитогенетичний аналіз букальних епітеліоцитів має ряд переваг. Він простий у виконанні, неінвазивний, безпечний, інформативний, відносно дешевий, дає змогу кількісно оцінити «рівень здоров'я» за біомаркерами цитогенетичних порушень, порушень проліферації, змін апоптозу, а також за їхнім співвідношенням. Каріологічні пошкодження та порушення проліферації, що відбуваються в клітинах базального шару, спостерігаються в зовнішніх шарах клітин. Проведення цитогенетичного дослідження допомагає виявити генотоксичні, проліферативні ефекти, визначити пріоритетні механізми заги-

Таблиця

Цитогенетичні показники і показники проліферації букальних епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини в осіб підліткового віку, що палять (M+m)

Показник	Група дослідження			
	I (n=32)	II (n=30)	III (n=32)	IV (n=34)
<i>Цитогенетичні показники</i>				
Ядра з ядерцями, %	3,86±0,13	2,54±0,11	2,63±0,14	1,62±0,12
Протрузії, %	1,15±0,12	0,77±0,14	0,67±0,11	Не виявлено
Ядра атипові, %	2,74±0,18	1,85±0,15	1,91±0,17	0,93±0,16
<i>Показники проліферації</i>				
Два ізольовані ядра, %	0,29±0,12	0,16±0,11	0,14±0,15	Не виявлено
Здвоєні ядра, % (ядра з перетяжкою)	0,65±0,14	0,48±0,12	0,43±0,16	Не виявлено

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірність різниці показників відносно груп спостереження.

білі клітин від патогенним впливом факторів [9,15,17,18].

Отже, проаналізовано частоту клітин із мікроядрами. Мікроядро — маленьке ядро, яке утворюється щоразу, коли хромосома або фрагмент хромосоми не включені в одне з дочірніх ядер під час поділу клітини. Зазвичай це ознака генотоксичних явищ і хромосомної нестабільності [17]. В учасників спостереження, що палять, кількість епітеліальних клітин букального епітелію з ядерцями (мікроядрами) достовірно переважала відповідний показник в учасників без шкідливої звички, причому в осіб, що палять традиційні сигарети, кількість таких клітин була в 2,4 раза більшою порівняно з особами, що не палять; $p < 0,05$. В осіб II та III груп також була більшою кількість епітеліальних клітин з ядерцями — відповідно в 1,6 раза порівняно з особами IV групи; $p < 0,05$ (табл.).

Другим цитогенетичним показником є частота клітин із протрузіями — ДНК-вмісними утвореннями, що розташовані поза ядром в цитоплазмі різної форми, чітко відмежовані від ядра та з'єднуються з ним перемичкою [9]. Клітини з протрузіями не спостерігалися в осіб, що не палять, а в осіб, що палять традиційні сигарети, такі клітини діагностувалися в 1,5 та 1,7 раза частіше порівняно з тими, що застосовують сучасні види паління, відповідно з особами II та III груп; $p < 0,05$ (табл.).

Наступним цитогенетичним показником є частота виявлення атипових ядер, яка також виявилася вищою в осіб, що палять традиційні сигарети, зокрема, у 3 рази порівняно з тими, що не палять; $p < 0,05$. В осіб підліткового та юнацького віку, що застосовують альтернативні види паління, значення показника також зростало, але дещо менше — у 2 рази; $p < 0,05$ (табл.).

Далі проаналізовано дані щодо виявлення маркерів проліферації, зокрема, епітеліальних клітин із двома ізольованими ядрами та епітеліальних клітин зі здвоєними ядрами. В учасників спостереження, що палять традиційні сигарети, кількість епітеліальних клітин букального епітелію з двома ізольованими ядрами достовірно переважала відповідний показник в учасників II та III груп — кількість таких клітин була більшою відповідно в 1,8 та 2 рази ($p < 0,05$). Кількість епітеліальних клітин зі здвоєними ядрами в учасників спостереження I групи також була незначно більшою, ніж в учасників спостереження II та III груп, відповідно в 1,3 та 1,5 раза ($p < 0,05$). У групі осіб, що не палять, маркери проліферації не спостерігалися (табл.).

Важливими каріологічними показниками, що дають змогу оцінити вплив різних видів куріння, є показники ранньої та пізньої деструкції ядра. Показники ранньої деструкції ядра — перинуклеарна вакуоля та вакуолізація

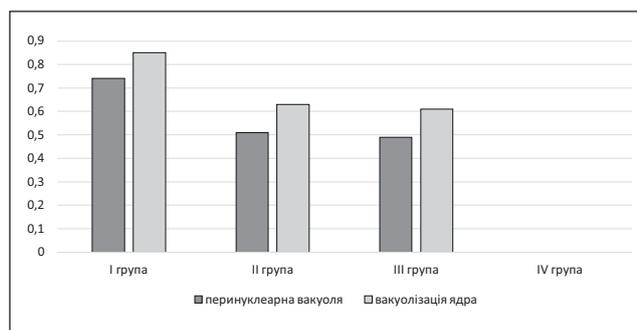


Рис. 1. Показники ранньої деструкції в учасників дослідження, %

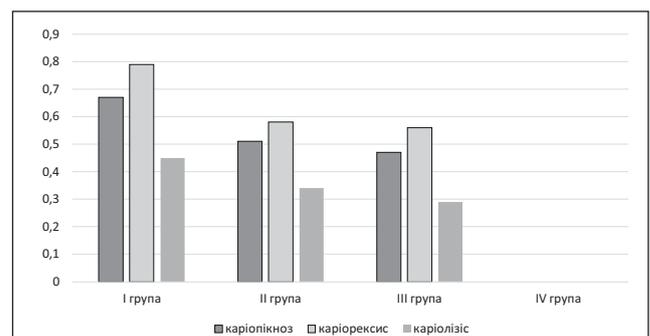


Рис. 2. Показники завершення деструкції ядра, %

ядра — у мазках учасників дослідження, що не палять, не відмічалися. В осіб I групи перинуклеарна вакуоля виявлялася в 1,5 раза частіше, ніж в осіб II та III груп; $p < 0,05$, а вакуалізація ядра — в 1,4 раза; $p < 0,05$ (рис. 1).

Показники завершеної деструкції ядра — каріорексис, каріопікноз і каріолізіс — у мазках учасників дослідження, що не курять, не спостерігалися. Кількість клітин із каріопікнозом в осіб I групи була більшою порівняно з особами II та III груп відповідно в 1,3 та 1,4 раза; $p > 0,05$. В осіб, що палять традиційні сигарети, каріорексис виявлявся частіше в 1,4 раза, ніж в осіб, що застосовують альтернативні види паління; $p > 0,05$. Каріолізіс в осіб, що палять традиційні сигарети, був вищим в 1,3 та 1,6 раза, ніж в осіб, що застосовують альтернативні види паління, відповідно в II та III групах; $p > 0,05$ (рис. 2).

Висновки

Уперше вивчено вплив різних видів паління на цитогенетичний статус шляхом аналізу каріологічних показників букальних епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини в осіб підліткового та юнацького віку. Встановлено чутливість букальних епітеліоцитів до дії різних видів паління, що позначається на зміні каріологічних показників. Отримані результати дослідження цитогенетичного статусу в осіб підліткового та юнацького віку вказують на наявність цитогенетичних порушень в осіб, що палять. Причому ці показники більше виражені в осіб, що палять традиційні сигарети.

В осіб, що застосовують альтернативні види паління, показники цитогенетичного статусу також збільшені порівняно з особами без шкідливої звички паління, але дещо нижчі порівняно з особами, що палять традиційні сигарети. Отже, отримані дані свідчать про токсичний та мутагенний ефект впливу різних видів паління на цитогенетичний статус в осіб підліткового віку. Каріологічні показники букальних епітеліоцитів можуть слугувати цитогенетичними маркерами токсичного та мутагенного впливу різних видів паління та застосовані для виявлення цитогенетичних порушень.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей цитогенетичного статусу при різних захворюваннях тканин пародонта в осіб підліткового та юнацького віку, що палять, а також у проведенні аналізу перспективи застосування та розробленні на основі цього необхідних діагностичних критеріїв для оцінювання ефективності профілактики і лікування захворювань.

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

Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Chaplyak AP, Romanov OP, Nagy BYa. (2018). Problems of tobacco prevention among adolescents. *Economics and health law*. 2 (8): 142–143. [Чапляк АП, Романів ОП, Надь БЯ. (2018). Проблеми профілактики тютюнопаління серед підлітків. *Економіка і право охорони здоров'я*. 2 (8): 142–143].
2. Dobryanskaya OV. (2018). Smoking e-cigarettes as a risk factor for the health of modern adolescents. *Child health*. 5 (13): 456–461. [Добрянська ОВ. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров'я сучасних підлітків. *Здоров'я ребенка*. 5 (13): 456–461].
3. ENSP. (2015). A guide to the treatment of tobacco dependence instead of a guide to smoking cessation. ENSP European Network for Smoking Prevention and Tobacco Use. II edition: 195. [ENSP. (2015). Посібник з лікування тютюнової залежності замість посібника з припинення тютюнопаління. ENSP Європейська мережа з профілактики куріння та вживання тютюну. II видання: 195]. URL: http://tobaccocontrol.org.ua/uploads/elfinder/news/ttdg_ua_otto.pdf.
4. Fedorov SV, Kovalchuk LE. (2015). Cariological parameters of monocytes/macrophages in patients with chronic heart failure. *Zaporizhzhya medical journal*. 1 (88): 31–33. [Федоров СВ, Ковальчук ЛЄ. (2015). Каріологічні показники моноцитів/макрофагів у хворих на хронічну серцеву недостатність. *Запорозький медичний журнал*. 1 (88): 31–33].
5. GHO. (2024). Prevalence of tobacco smoking. *Global Health Observatory (GHO) data*. URL: <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.
6. Horbas IM. (2011). Risk factors for cardiovascular disease: smoking. *Practical angiology*. 7–8: 46–47. [Горбась ІМ. (2011). Фактори ризику серцево-судинних захворювань: куріння. *Практична ангіологія*. 7–8: 46–47]. URL: <https://angiology.com.ua/ua/archive/2011/7-8%2846-47%29/article-439/faktori-riziku-sercevo-sudinnih-zahvoryuvan-kurinnya>.
7. Khomyk MI, Kovalchuk LE, Melnychuk GM, Yastrebova OS. (2019). Cariological parameters of buccal epithelial cells of the oral mucosa in healthy and patients with generalised periodontitis. *Innovations in dentistry*. 1: 7–12. [Хомик МІ, Ковальчук ЛЄ, Мельничук ГМ, Ястребова ОС. (2019). Каріологічні показники букальних епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини у здорових та хворих на генералізований пародонтит. *Інновації в стоматології*. 1. 7–12].
8. Korolyova ND, Chorna VV, Humeniuk NI, Angelska VYU, Khlestova SS. (2019). Prevalence of smoking among medical students. *Environment and Health*. 3: 28–30. [Корольова

- НД, Чорна ВВ, Гуменюк НІ, Ангельська ВЮ, Хлестова СС. (2019). Поширеність паління серед студентів-медиків. *Environment and Health*. 3: 28–30].
9. Kovalchuk LE. (2002). Cytochemical aspects of the functional state of the genome and the development of multifactorial diseases. *Galician medical bulletin*. 9: 4: 33–35. [Ковальчук ЛЄ. (2002). Цитохімічні аспекти функціонального стану геному та розвитку мультифакторних хвороб. *Галицький лікарський вісник*. 9: 4: 33–35].
10. Krivenko LS, Tishchenko OV, Lepilina KM. (2020). Influence of alternative smoking methods on the features of objective and subjective indicators of oral health. *Problems of continuing medical education and science*. 2 (38): 20–23. [Кривенко ЛС, Тіщенко ОВ, Лепіліна КМ. (2020). Вплив альтернативних методів паління на особливості об'єктивних та суб'єктивних показників здоров'я ротової порожнини. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2 (38): 20–23].
11. Lisetska IS, Rozhko MM. (2020). Smoking as a risk factor for periodontal tissue diseases. *Modern paediatrics. Ukraine*. 6: 21–28. [Лісецька ІС, Рожко ММ. (2020). Паління, як чинник ризику виникнення захворювань тканин пародонту. *Сучасна педіатрія. Україна*. 6: 21–28].
12. Lisetska IS, Rozhko MM. (2021). Prevalence of smoking habit among adolescents and young adults. *Modern paediatrics. Ukraine*. 5 (117): 41–46. [Лісецька ІС, Рожко ММ. (2021). Поширеність шкідливої звички паління серед осіб підліткового та юнацького віку. *Сучасна педіатрія. Україна*. 5 (117): 41–46].
13. Mamedov FU, Safarov DA, Alekserova SM. (2017). Pathogenetic aspects of the influence of smoking on the condition of organs and tissues of the oral cavity. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2 (136): 367–372 [Мамедов ФЮ, Сафаров ДА, Алексєрова СМ. (2017). Патогенетические аспекты влияния курения на состояние органов и тканей полости рта. *Вісник проблем біології та медицини*. 2 (136): 367–372].
14. Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG. (2019). Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019. *N Engl J Med*. 381: 1490–1491.
15. Neiko EM, Kovalchuk LE, Cherniuk NV. (2007). Epigenetic mechanisms of gene activity regulation and multifactorial diseases. *Galician medical bulletin*. 14: 1: 11–14. [Нейко ЄМ, Ковальчук ЛЄ, Чернюк НВ. (2007). Епігенетичні механізми регуляції активності генів і мультифакторні хвороби. *Галицький лікарський вісник*. 14: 1: 11–14].
16. Picas OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 1 (126): 48–52. [Пікас ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. *Вісник проблем біології і медицини*. 1 (126): 48–52].
17. Pishak VP, Bazhora YI. (2021). *Medical Biology: Textbook*. 4th ed: Nova Kryuha: 608. [Пішак ВП, Бажора ЮІ. (2021). *Медицина біологія: підручник*. 4-те вид. Вінниця: Нова Книга: 608].
18. Porovych VI, Cherniuk NV, Kovalchuk LE. (2006). Comprehensive assessment of clinical, instrumental and cytogenetic parameters in upper respiratory tract pathology and chronic obstructive pulmonary disease. *Rhinology*. 1: 3–9. [Попович ВІ, Чернюк НВ, Ковальчук ЛЄ. (2006). Комплексна оцінка клініко-інструментальних та цитогенетичних показників при патології верхніх дихальних шляхів і хронічному обструктивному захворюванні легень. *Ринологія*. 1: 3–9].
19. Ritchie H, Roser M. (2019). Smoking. *Our World in Data*. URL: <https://ourworldindata.org/smoking>.
20. Romanova YUG, Zolotukhina OL. (2018). Influence of exogenous factor – smoking and concomitant pathology of the stomach on the condition of periodontal tissues (literature review). *Experimental and clinical dentistry*. 1 (2): 14–17. [Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. (2018). Вплив екзогенного фактору – тютюнопаління та супутньої патології шлунка на стан тканин пародонта (огляд літератури). *Експериментальна та клінічна стоматологія*. 1 (2): 14–17].
21. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). *Clinical dentistry*. 2: 27–33. [Щербє ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2: 27–33].
22. World Health Organization. (2018). Oral health. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к.мед.н., доц. каф. дитячої стоматології ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.
Стаття надійшла до редакції 05.01.2024 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 611.7-007-053.5

**С.М. Лук'янчук¹, І.В. Челпанова¹, О.О. Адамович¹, І.Т. Чалий²,
З.З. Масна¹, О.В. Дудок¹, Є.В. Пальтов¹, Р.М. Онисько³**

Аналіз частоти маніфестації деяких ізольованих та поєднаних вад розвитку опорно-рухового апарату в дітей молодшого шкільного віку

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²Лікарня Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання м. Львова, Україна

³ТЗВО ЛОР «Львівська медична академія імені Андрія Крупинського», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 52-57. doi: 10.15574/SP.2024.137.52

For citation: Lukianchuk SM, Chelpanova IV, Adamovych OO, Chalyy IT, Masna ZZ, Dudok OV et al. (2024). Analysis of the frequency of manifestation of isolated and combined developmental defects of the musculoskeletal system of primary school-aged children. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 52-57. doi: 10.15574/SP.2024.137.52.

Протягом останніх десятиліть значно зменшується кількість здорових дітей та зростає кількість дітей із хронічними захворюваннями, вадами розвитку, порушеннями постави й сколіозом.

Мета — визначити частоту маніфестації вад розвитку хребта, грудної клітки, стопи та нижньої щелепи; виявити особливості їхнього поєднання в дітей молодшого шкільного віку для розроблення нових та удосконалення існуючих критеріїв ранньої діагностики вад розвитку опорно-рухового апарату та правильного вибору способів їхньої корекції.

Матеріали та методи. У рамках профілактичних оглядів за інформованої згоди батьків обстежено 200 дітей (100 хлопчиків та 100 дівчаток) віком 6–9 років. Робочу групу сформовано методом рандомізації. Групи хлопчиків та дівчаток поділено на 4 вікові групи (6 років, 7 років, 8 років та 9 років) по 25 дітей кожна.

Визначено форму грудної клітки; симетричність соскоподібних відростків, ключиць і надключичних ямок, лопаток, клубових гребенів та медіальних кісточок; стан склепіння стопи та розвитку нижньої щелепи.

Результати. У 21,5% обстежених дітей виявлено ізольовані або поєднані в різних варіантах вади розвитку опорно-рухового апарату. Ізольовані вади відзначено у 10% хлопчиків та у 8% дівчаток. Різні варіанти поєднань виявлених вад маніфестовано у 13% хлопчиків та 12% дівчаток. Сколіоз грудного відділу хребта відмічено у 16% хлопчиків та 14% дівчаток; порушення розвитку нижньої щелепи — у 9% хлопчиків та 8% дівчаток, сколіоз шийного відділу хребта — у 4% хлопчиків та 3% дівчаток; деформацію грудної клітки та сколіоз поперекового відділу хребта — по 6% хлопчиків та по 5% дівчаток.

Висновки. Вади розвитку опорно-рухового апарату виявлено у 21,5% дітей молодшого шкільного віку. Частота поєднаних вад розвитку зростає з віком.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вади розвитку, дошкільний вік, молодший шкільний вік, опорно-руховий апарат, сколіоз, плоскостопість, деформація грудної клітки, нижня щелепа.

Analysis of the frequency of manifestation of isolated and combined developmental defects of the musculoskeletal system of primary school-aged children

**S.M. Lukianchuk¹, I.V. Chelpanova¹, O.O. Adamovych¹, I.T. Chalyy², Z.Z. Masna¹, O.V. Dudok¹,
Ye.V. Paltov¹, R.M. Onysko³**

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²St. Panteleimon Hospital of the First Territorial Medical Association Medical Union, Lviv, Ukraine

³Andrey Krupynsky Lviv Medical Academy, Ukraine

Over the past few decades, there has been a significant decrease in the number of healthy children, while the number of children with chronic illnesses, developmental disorders, various forms of postural issues, and scoliosis has significantly increased.

Purpose — to determine the frequency of manifestation of developmental abnormalities in the spine, chest, foot, and lower jaw, as well as detection of variations and characteristics of their combinations in younger school children to develop new and improve existing criteria for early diagnosis of musculoskeletal development disorders and the correct selection of methods for their correction.

Materials and methods. In order to conduct the study as part of preventive check-ups with parental informed consent, 200 children (100 boys and 100 girls) aged 6–9 years were examined. The working group was formed using the randomization method. The groups of boys and girls were further divided into 4 age groups, (6 years, 7 years, 8 years and 9 years) each consisting of 25 children. We determined the shape of the chest, the symmetry of processus mastoideus, clavicularae and fossa supraclavicularae, scapulae, cristae illiacae, maleolus medialis, the condition of the foot arch and the lower jaw development.

Results. Among the total number of examined children, isolated or combined variations of the following developmental abnormalities of the musculoskeletal system were found in 21.5% of cases. Isolated developmental abnormalities of the musculoskeletal system were found in 10% of examined boys and 8% of examined girls. Various combinations of detected abnormalities were found to manifest in 13% of boys and 12% of girls. Thoracic scoliosis is present in 16% of boys and 14% of girls; developmental issues of the lower jaw affect 9% of boys and 8% of girls, scoliosis of the cervical spine affects 4% of boys and 3% of girls; 6% of boys and 5% of girls have chest deformities and lumbar spine scoliosis.

Conclusions. Developmental musculoskeletal abnormalities were found in 21.5% of children of. The frequency of combined developmental abnormalities increases with age.

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: developmental abnormalities, primary school age, musculoskeletal system, scoliosis, flat feet, chest deformity, lower jaw.

За даними офіційної статистики та наукової медичної літератури, патологія опорно-рухового апарату (ОРА) належить до групи найпоширеніших, поступаючись лише серцево-судинним та онкологічним захворюванням [7,11–13]. Літературні джерела свідчать, що порушення структури та функції ОРА діагностуються в пацієнтів різного віку та статі незалежно від території проживання [2,7,13]. Діти з патологією ОРА – вродженою або набутою – посідають серед них особливе місце, оскільки упродовж періоду росту та формування скелету вплив численних екзо- та ендогенних факторів може призводити до виникнення або посилення вже існуючої деформації різних відділів хребта, грудної клітки, стопи, щелепо-лицевої ділянки тощо, проявів сколіотичної хвороби, плоскостопості, щелепо-лицевих аномалій, а відтак – до порушення функції травної, дихальної, серцево-судинної, ендокринної та нервової систем [3,6,9,11,12,14,16,17].

Численні автори наголошують, що упродовж останніх десятиліть значно зменшується відсоток здорових дітей, натомість суттєво зростає кількість дітей із хронічними захворюваннями, вадами розвитку, різними формами порушень постави й сколіозом [1,4,7,10,11,14]. Низка авторів зазначають, що порушення постави сьогодні спостерігаються у 15–17% дошкільнят, 33% дітей молодшого шкільного віку та у 67–72% дітей старшого шкільного віку [17,18]. Л. Середа та співавт. (2013) стверджують, що серед 4–6-річних дітей хвороби кістково-м'язової системи – порушення постави, сколіоз, плоскостопість – посідають перше місце в рейтингу захворюваності [17]. Л.Ф. Горзов та співавт. (2019) наголошують на ключовому значенні остеопенічного синдрому в патогенезі сколіотичної хвороби, що приводить до метаболічних перетворень кісткової системи організму в цілому та до розвитку зубощелепних аномалій. За їхніми даними, частота таких аномалій серед дітей, хворих на сколіоз, у 2,5 раза вища, ніж у здорових, і становить 69–82,5% [6].

Мета дослідження – визначити частоту маніфестації вад розвитку хребта, грудної клітки, стопи та нижньої щелепи; виявити особливості їхнього поєднання в дітей молодшого шкільного віку для розроблення нових та удосконалення існуючих критеріїв ранньої діагностики вад розвитку опорно-рухового апарату та правильного вибору способів їхньої корекції.

Матеріали та методи дослідження

Для проведення дослідження в рамках профілактичних оглядів за інформованої згоди батьків упродовж 2022–2023 навчального року обстежено 200 дітей (100 хлопчиків та 100 дівчаток) віком 6–9 років – учнів молодших класів загальноосвітніх середніх шкіл м. Луцька. Робочу групу сформовано методом рандомізації. Критерії вилучення: тяжкі вроджені вади, фонні метаболічні порушення. Групи хлопчиків та дівчаток, своєю чергою, поділено на 4 вікові групи (6 років, 7 років, 8 років та 9 років) по 25 дітей кожна.

Під час огляду візуальним методом визначено форму грудної клітки (циліндрична, лійкоподібна, кілеподібна, бочкоподібна, плоска); симетричність соскоподібних відростків, ключиць і надключичних ямок, лопаток, клубових гребенів і медіальних кісточок. Стан склепіння стопи визначено візуально та морфометричним методом (у нормі висота присередньої частини склепіння становить 5–7 см, бічної – 2–3 см, опорна частина стопи становить $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ від ширини стопи). Розвиток нижньої щелепи оцінено візуально, додатково визначено фізіологічність прикусу (ключі оклюзії). Анонімізовані дані внесено в таблицю первинного огляду для подальшого опрацювання та аналізу.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведеного огляду дали змогу виявити в 43 дітей, що становить 21,5% від загальної кількості обстежених, ізольовані або поєднані в різних варіантах такі вади розвитку опорно-рухового апарату: деформації грудної клітки, сколіоз, плоскостопість і порушення розвитку нижньої щелепи (рис. 1). З'ясовано, що серед хлопчиків 6–9-річного віку ізольовані вади розвитку опорно-рухового апарату спостерігалися в 10% обстежених, а серед дівчаток – у 8%. Частіше маніфестували різні варіанти поєднань виявлених вад – у 13% обстежених хлопчиків та 12% дівчаток (рис. 1).

Найчастіше маніфестованими серед виявлених вад були сколіоз грудного відділу хребта – у 30 дітей (16 хлопчиків та 14 дівчаток),

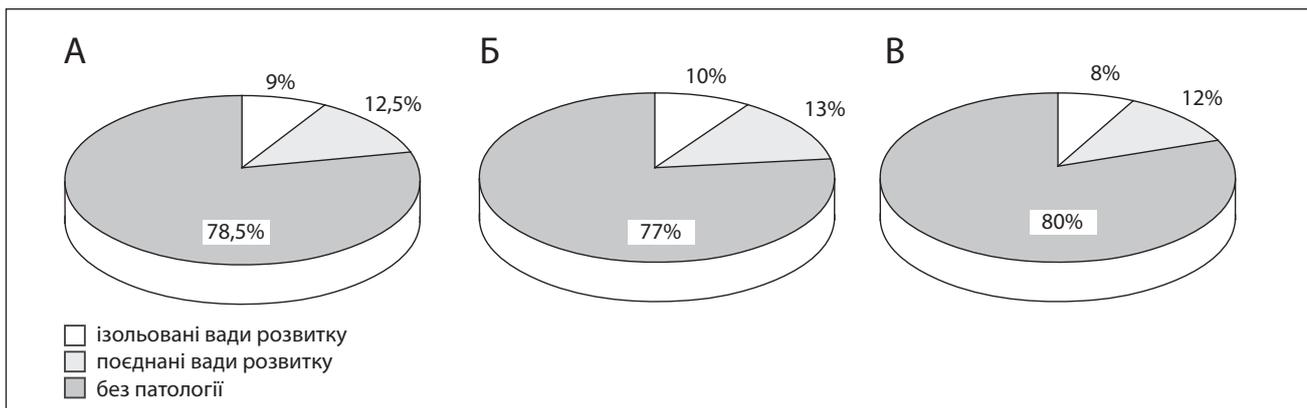


Рис. 1. Частота маніфестації ізольованих та поєднаних вад розвитку опорно-рухового апарату в дітей 6–9-річного віку (А), хлопчиків (Б) та дівчаток (В), %

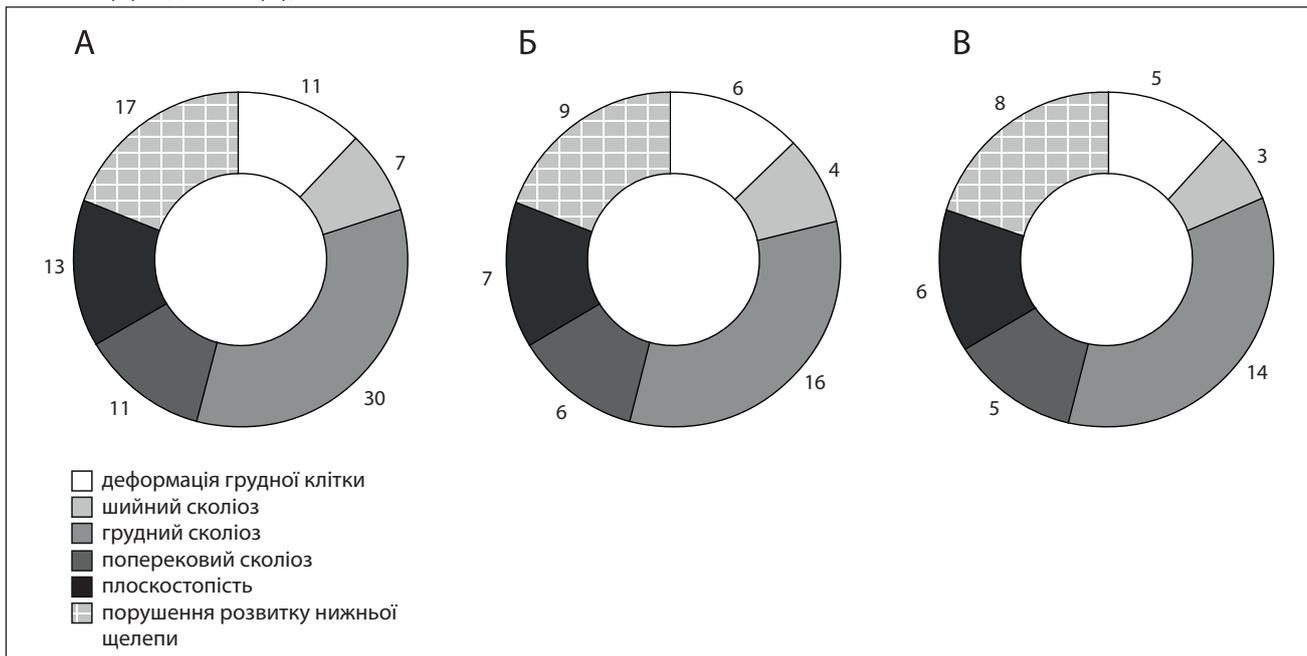


Рис. 2. Частота маніфестації вад розвитку опорно-рухового апарату в 6–9-річних дітей (А), хлопчиків (Б) та дівчаток (В), абс.

а також порушення розвитку нижньої щелепи — у 17 дітей (9 хлопчиків та 8 дівчаток). Лише в 7 дітей (4 хлопчиків та 3 дівчаток) спостерігався сколіоз шийного відділу хребта, а деформації грудної клітки та сколіоз поперекового відділу хребта мали однакову частоту маніфестації та відзначалися в 11 дітей (по 6 хлопчиків та по 5 дівчаток, відповідно) (рис. 2).

Серед деформацій грудної клітки було 8 лічкоподібних (у 5 хлопчиків та 3 дівчаток) та 3 кілеподібні (в 1 хлопчика та 2 дівчаток).

Проведений аналіз частоти маніфестації виявлених вад розвитку в дітей різних вікових груп дав змогу встановити, що в хлопчиків віком 6, 7 та 9 років і у дівчаток віком 6 та 9 років найчастішою вадою був сколіоз грудного відділу хребта (16%, 20%, 16% та 20%, 16%, відповідно) у хлопчиків віком 8 років з однаковою частотою маніфестували сколіоз шийного і грудного

відділів хребта та порушення розвитку нижньої щелепи (по 12%), у дівчаток віком 7 років найчастіше маніфестували сколіоз грудного відділу хребта та плоскостопість (по 12%), а в дівчаток віком 8 років — сколіоз поперекового відділу хребта (8%) (рис. 3).

Жодного випадку сколіозу шийного відділу хребта не виявлено в групах хлопчиків віком 6 та 9 років і дівчаток віком 6 та 8 років, жодного випадку деформації грудної клітки — серед хлопчиків 9 років. Усі інші виявлені вади розвитку маніфестували в обстежуваних групах із частотою 4–20%.

Серед вад розвитку, маніфестованих ізольовано, найбільша питома вага належала сколіотичним змінам, виявленим у 8 дітей: шийний сколіоз — в 1 хлопчика, грудний — у 2 хлопчиків та 2 дівчаток, груднопоперековий — у 2 хлопчиків та 1 дівчинки. Порушення роз-

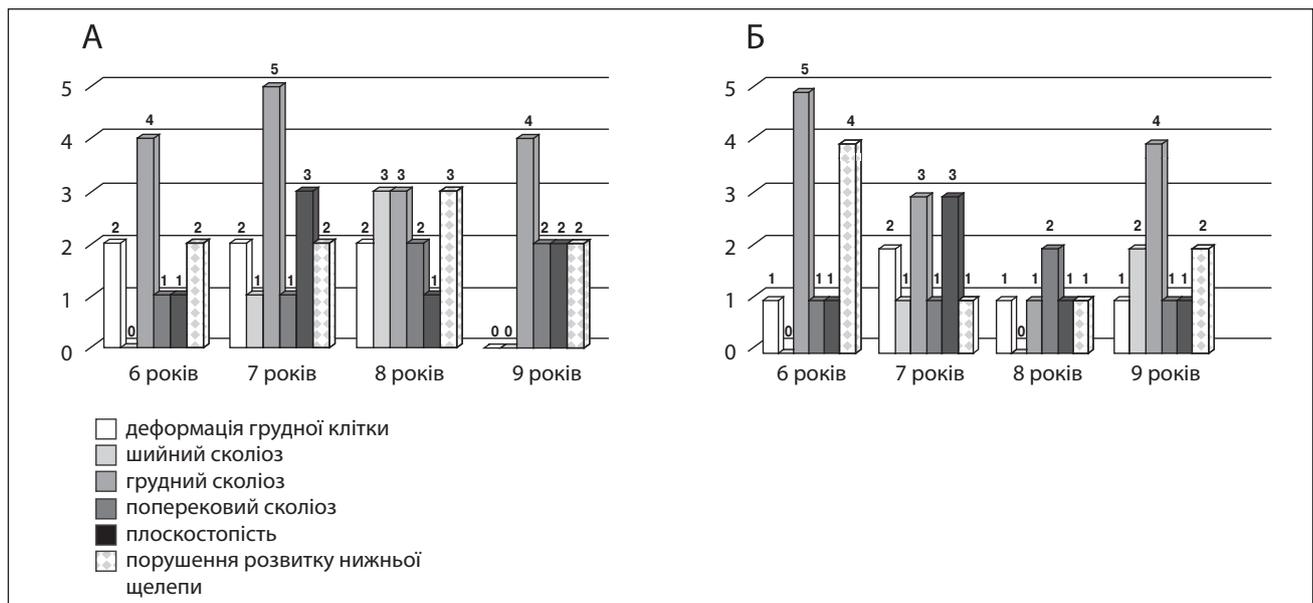


Рис. 3. Частота маніфестації вад розвитку опорно-рухового апарату в хлопчиків (А) та дівчаток (Б) різних вікових груп, абс.

Таблиця
Поєднання вад розвитку опорно-рухового апарату та частота їхньої маніфестації в дітей різної статі

Варіант поєднання вад розвитку опорно-рухового апарату	Хлопчики	Дівчатка	Усього
Деформація грудної клітки + сколіоз	2	2	4
Сколіоз + плоскостопість	4	4	8
Деформація грудної клітки + сколіоз + плоскостопість	1	–	1
Деформація грудної клітки + сколіоз + порушення розвитку нижньої щелепи	1	1	2
Сколіоз + плоскостопість + порушення розвитку нижньої щелепи	–	1	1
Сколіоз + порушення розвитку нижньої щелепи	4	4	8
Деформація грудної клітки + плоскостопість + порушення розвитку нижньої щелепи	1	–	1

виту нижньої щелепи спостерігалися в 5 дітей (3 хлопчиків та 2 дівчаток), деформація грудної клітки – у 3 дітей (1 хлопчика та 2 дівчаток), плоскостопість – у 2 дітей (1 хлопчика та 1 дівчинки).

Поєднані вади розвитку маніфестували в обстежуваній групі дітей в різних варіантах і з різною частотою (табл.).

Найбільші частки в групі поєднаних вад розвитку належали двом варіантам – у 8 дітей (4 хлопчиків та 4 дівчаток) поєднувалися сколіоз із плоскостопістю, ще у 8 дітей (4 хлопчиків та 4 дівчаток) – сколіоз із порушенням розвитку нижньої щелепи.

Поєднання сколіозу з деформацією грудної клітки спостерігалось в 4 дітей (2 хлопчиків та 2 дівчаток); поєднання сколіозу з деформацією грудної клітки та порушенням розвитку нижньої щелепи – у 2 дітей (1 хлопчика та 1 дівчинки). Найрідше маніфестували варіанти поєднання деформації грудної клітки зі сколіозом та плоскостопістю (1 хлопчик), сколіозу з плоскостопістю та порушенням розвитку нижньої щелепи (1 дівчинка), деформації грудної клітки

з плоскостопістю та порушенням розвитку нижньої щелепи (1 хлопчик).

Проведений аналіз частоти маніфестації ізолюваних та поєднаних вад розвитку опорно-рухового апарату в дітей різної статі у віковій динаміці засвідчив, що лише в 6-річних хлопчиків ізолювані вади виявлялися частіше (16%) за поєднані (8%). З однаковою частотою (по 12%) ізолювані та поєднані вади розвитку спостерігалися в групах 8-річних хлопчиків та 6 і 7-річних дівчаток. Частка дітей з поєднаними вадами розвитку була значно вищою за частку дітей з ізолюваними у групах 7 і 9-річних хлопчиків (5% і 4% та 12% і 8%, відповідно) та 8 і 9-річних дівчаток (8% і 4% та 16% і 4%, відповідно) (рис. 4).

Результати досліджень свідчать про високу частоту проявів різних вад розвитку ОРА – до 20% в окремих вікових групах серед дітей молодшого шкільного віку. Ці дані узгоджуються з даними інших авторів, за якими, сколіоз та інші порушення постави належать до найпоширеніших захворювань і серед дітей, і серед дорослих [7,11,15,17]. О. Аннушак (2015) зазна-

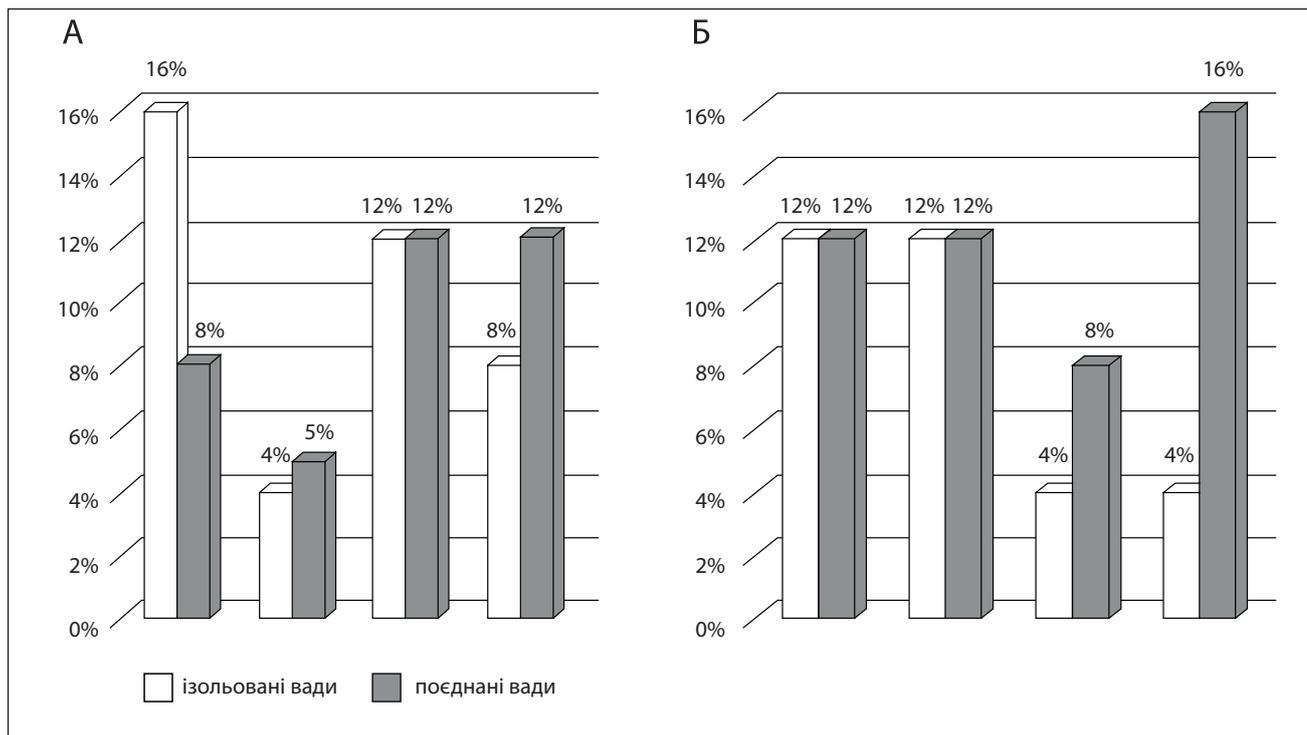


Рис. 4. Частота маніфестації ізольованих та поєднаних вад розвитку опорно-рухового апарату в хлопчиків (А) та дівчаток (Б) у віковій динаміці, %

чає, що частка всіх порушень постави в дітей в Україні становить 8,1%, а серед школярів різні види порушень постави спостерігаються в 73,5% дітей [1]. Численні автори звертають увагу на проблему пізньої діагностики цієї патології: у 51,3% дітей патологічні зміни хребта вперше виявляються в підлітковому віці, при цьому до 12,0% дітей зі сколіозом у цьому ж віці стають інвалідами [1,4,5,8]. Результати проведеного нами дослідження доповнюють вже існуючі дані щодо частоти маніфестації різних видів патології ОРА в дітей молодшого шкільного віку, а також дають змогу відстежити динаміку цієї патології у віковому аспекті.

Висновки

Серед дітей молодшого шкільного віку 21,5% мають вади розвитку ОРА.

Найчастіше маніфестованими серед вад ОРА в дітей віком 6–9 років є сколіоз грудного відділу хребта (16% хлопчиків та 14% дівчаток) і порушення розвитку нижньої щелепи (9% хлопчиків та 8% дівчаток). Сколіоз шийного відділу хребта спостерігається в 4% хлопчиків та 3% дівчаток; деформації грудної клітки та сколіоз поперекового відділу хребта — по 6% хлопчиків та по 5% дівчаток.

З віком зростає частка поєднаних вад розвитку. Найчастіше поєднуються сколіоз із плоскостопією та сколіоз із порушенням розвитку

нижньої щелепи — обидва варіанти маніфестовані в 4% обстежених дітей.

Отримані результати засвідчують важливість виявлення в цей віковий період вже існуючих порушень, які мають тенденцію до прогресування, тісно пов'язаного з періодами активного скелетного росту і віком дитини — з віком зменшується кількість ізольованих вад розвитку, але зростає частка поєднаних вад за рахунок приєднання нових патологій до вже існуючих. Таке прогресування призводить до більш виразних порушень постави, ходи, естетичного вигляду обличчя і, як наслідок, до зміни топографії та порушення функції внутрішніх органів. Беручи до уваги викладене вище, слід зазначити, що особливого значення сьогодні набуває рання діагностика вад розвитку ОРА та правильний вибір їхньої корекції із застосуванням як консервативних, так і хірургічних методів, а також засобів фізичної реабілітації.

Перспективи подальших досліджень. Результати досліджень, присвячених вивченню поширеності вад розвитку ОРА в дітей різних вікових груп, дають змогу сформуванню груп ризику розвитку цієї патології, встановити критичні періоди виникнення та прогресування вад розвитку, опрацювати нові та вдосконалити існуючі методи їхньої профілактики, діагностики та лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Annushak O. (2015). Charakterystyka fizycznego rozwoju ta funkcjonalnego stanu dítiej molodshogo shkólnogo viku zì skoliotichnoy deformacijeyu hrehta I–II stupeniv Fizyczne vyhovannya, sport i kultura zdorov'ya u suchasnomu suspilstvi. Zbirnyk naukovykh prac. 3(31): 104–108. [Аннушак О. (2015). Араújo CL, Moreira A, Carvalho GS. (2023). Postural Education Programmes with School Children: A Scoping Review. Sustainability. 15: 10422. <https://doi.org/10.3390/su151310422>.
- Bermio VS, Jos HG. (2014). Congenital Foramen in the Body of Sternum. International Journal of Anatomy and Research. 2(3): 545–548.
- Cheng J, Castelein R, Chu W et al. (2015). Adolescent idiopathic scoliosis. Nature Reviews Disease Primers. 1(1): 1–20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.30>.
- Gerasymenko VV, Kolisnyk PF. (2006). Somatometrychna programna ocinka zmin pry porushenij postavi ta skoliozakh pershogo i drugogo stupeniv, rozrobka metodiv yih efektyvnoy korekciji. Visnyk Vinnyckogo nacionalnogo medychynogo universytetu. 10(2): 330–331. [Герасименко ВВ, Колісник ПФ. (2006). Соматометрична програмна оцінка змін при порушенні постави та сколіозах першого і другого ступенів, розробка методів їх ефективної корекції. Вісник Вінницького національного медичного університету. 10(2): 330–331].
- Gorzov LF, Melnyk VS, Gorzov VV. (2019). Vzayemoz'язok idiopatichnogo pidlitkovogo skoliozu hrehta ta zuboshelernykh anomalij. Lik. sprava. 7–8: 30–34. [Горзов ЛФ, Мельник ВС, Горзов ВВ. (2019). Взаємозв'язок ідіопатичного підліткового сколіозу хребта та зубощелепних аномалій. Лік. справа. 7–8: 30–34].
- Guzak OYu. (2022). Stan vyavleniya porushen postavy ta skolioziv pry provedenni shorichnykh profilaktichnykh oglyadiv dítiej v Zakarpatskij oblasti. Ukrayina. Zdorov'ya naciyi. 3(69): 81–85. [Гузак ОЮ. (2022). Стан виявлення порушень постави та сколіозів при проведенні щорічних профілактичних оглядів дітей в Закарпатській області. Україна. Здоров'я нації. 3(69): 81–85].
- Jin J. (2018). Screening for Scoliosis in Adolescents. JAMA. 319(2): 202. doi: 10.1001/jama.2017.20372.
- Kashuba VA. (2003). Biomehanika osanky. Monografiya. Kyiv: Olimp. lit.: 280. [Кашуба ВА. (2003) Біомеханіка осанки. Монографія. Київ: Олімп. літ.: 280].
- Klymenko YuS. (2008). Fizychna reabilitaciya dítiej zì skoliotichnymu vadamy hrehta. Zagalna patologiya ta patologichna fiziologiya. 1: 30–33. [Клименко ЮС. (2008). Фізична реабілітація дітей зі сколіотичними вадами хребта. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 1: 30–33].
- Kocur NI, Tovkun LP. (2019). Porushennya postavy v uchniv serehnogo shkólnogo viku ta yiyi korekcija zasobamy fizichnoy reabilitaciyi. Molodyj vchenyj. 4.1 (68.1): 47–52. [Коцур НІ, Товкун ЛП. (2019). Порушення постави в учнів середнього шкільного віку та її корекція засобами фізичної реабілітації. Молодий вчений. 4.1 (68.1): 47–52].
- Komar TV, Hmara TV, Kovalchuk PE, Ryznychuk MO, Biryuk IG, Zamorskyj II. (2022). Ontologiya urodzhenykh vad hrehta Ukrayinskyj zhurnal medycyny, biologiji ta sportu. 7; 1(35): 32–41. [Комар ТВ, Хмара ТВ, Ковальчук ПЕ, Ризничук МО, Бірюк ІГ, Заморський ІІ. (2022). Онтологія уроджених вад хребта Український журнал медицини, біології та спорту. 7; 1(35): 32–41].
- Ministerstvo ohorony zdorov'ya Ukrayiny. (2022). Oficijnyj sajт Derzhavnogo zakladu. Centr medychnoyi statystyky Ministerstva ohorony zdorov'ya Ukrayiny. [МОЗ України. (2022). Офіційний сайт Державного закладу. Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України]. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>.
- Myronyuk I, Guzak O. (2019). Vplyv zasobiv tehnologiji korekciji porushen postavy yunykh sportsmeniv na stan biogeometrichnogo profilyu. Molodizhnyj naukovyj visnyk Shidnoevropejskogo nacionalnogo universytetu imeni Lesi Ukrayinky. 36: 97–106. [Миرونюк І, Гузак О. (2019). Вплив засобів технології корекції порушень постави юних спортсменів на стан біогеометричного профілю. Молодіжний науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. 36: 97–106].
- Rusnák R, Kolarová M, Aštaryová I, Kutiš P. (2019). Screening and Early Identification of Spinal Deformities and Posture in 311 Children: Results from 16 Districts in Slovakia. Rehabilitation Research & Practice. 3 (17): 1–9.
- Sasiuk AI, Pogoriliy VV, Loyko EE, Konopliyskiy VS, Konopliyskiy DV. (2018). Goniometry of the sternum and parasternal areas in treatment for pectus carinatum in children. Paediatric surgery, Ukraine. 3(60): 41–45. [Сасюк АІ, Погорілий ВВ, Лойко ЄЄ, Коноплицький ВС, Коноплицький ДВ. (2018). Кутометрія груднини та пригрудинних ділянок у діагностиці та лікуванні кількоподібної деформації грудної клітки у дітей. Хірургія дитячого віку. 3(60): 41–45]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khdv_2018_3_10. doi: 10.15574/PS.2018.60.41.
- Sereda L, Lyannoj Yu. (2013). Porushennya funkcij oporno-ruhovogo aparatu v dítiej doshkólnogo viku yak suchasna problema. Fizyczne vyhovannya, sport i kultura zdorov'ya u suchasnomu suspilstvi. Zbirnyk naukovykh prac. 1(21): 306–310. [Середа Л, Лянной Ю. (2013). Порушення функцій опорно-рухового апарату в дітей дошкільного віку як сучасна проблема. Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві. Збірник наукових праць. 1(21): 306–310].
- Zviryaka OM, Korzh YuM. (2007). Praktykum z teorii i metodyky likuvalnoy fizichnoy kultury. Sumi. SumDPU im. A.S. Makarenka: 184. [Звіряка ОМ, Корж ЮМ. (2007). Практикум з теорії і методики лікувальної фізичної культури. Суми. СумДПУ ім. А.С. Макаренка: 184].

Відомості про авторів:

Лук'янчук Світлана Миколаївна — аспірант каф. оперативної хірургії з топографічною анатомією ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0001-5764-4550>.

Челпанова Ілона Владиславівна — к.мед.н, доц., зав. каф. гістології, цитології та ембріології ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0001-5215-814X>.

Адамович Олена Олександрівна — к.мед.н., асистент каф. нормальної анатомії ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0001-5729-1118>.

Чалий Іван Тарасович — лікар-інтерн Центру травми відділення травматології та ортопедії лікарні Св. Пантелеймона 1 ТМО м. Львова. Адреса: м. Львів, вул. І. Миколайчука, 9. <https://orcid.org/0009-0007-4955-5372>.

Масна Зоряна Зиновівна — д.мед.н, проф., зав. каф. оперативної хірургії з топографічною анатомією ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-2057-7061>.

Дудок Ольга Василівна — к.мед.н, асистент каф. гістології, цитології та ембріології ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0001-9513-3460>.

Палтов Євгеній Володимирович — к.мед.н., доц. каф. нормальної анатомії ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-2622-4753>.

Онисько Роман Михайлович — к.мед.н., викладач кафедри хірургічних дисциплін та невідкладних станів ТЗВО ЛОР «Львівська медична академія імені Андрія Крупинського». Адреса: м. Львів, вул. П. Дорошенка, 70. <https://orcid.org/0009-0004-4420-0255>.

Стаття надійшла до редакції 24.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.321-002.1-022.7:578]-053.2-08

Ю.В. Марушко, С.І. Єсіпова, О.А. Бовкун

Досвід застосування засобу «Біоплазмікс спрей для горла» в комплексному лікуванні гострих вірусних фарингітів у дітей з atopічним фоном

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 58-66. doi: 10.15574/SP.2024.137.58

For citation: Marushko YuV, Yesipova SI, Bovkun OA. (2024). Experience of using Bioplasmix throat spray in the complex treatment of acute viral pharyngitis in children with an atopic background. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 58-66. doi: 10.15574/SP.2024.137.58.

Проблема терапії гострих респіраторних захворювань у дітей на сьогодні є актуальною. Найчастішою інфекційною патологією верхніх дихальних шляхів як у дітей, так і в дорослих є гострий вірусний фарингіт. Нераціональне призначення антибіотиків призводить до медикаментозно-індукованих побічних ефектів та поширення резистентності мікроорганізмів до антибіотиків у суспільстві. Місцеве застосування респіраторних пробіотиків може бути важливим компонентом для підтримувального лікування гострих респіраторних захворювань та зменшення залежності від антибіотиків. Особливе значення має застосування пробіотиків у дітей з atopічним фоном у зв'язку з можливими побічними реакціями.

Мета — оцінити безпечність та ефективність місцевого застосування засобу «Біоплазмікс спрей для горла» в комплексному лікуванні гострих вірусних фарингітів у дітей з atopічним фоном.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 45 дітей віком 6–18 років із гострим вірусним фарингітом. Сформовано 2 групи дослідження: I, основну (n=25) — отримували протокольне лікування + засіб «Біоплазмікс спрей для горла» місцево; II, групу порівняння (n=20) — тільки протокольне лікування. В усіх пацієнтів оцінено виразність клінічних симптомів (лихоманка, головний біль, біль у горлі, першіння, кашель) та дані орофарингоскопії (гіперемія, набряк слизової оболонки ротоглотки, зернистість задньої стінки глотки) на 1, 2, 3, 4, 5 та 7-му доби застосування засобу.

Результати. Застосування засобу «Біоплазмікс спрей для горла» при гострому фарингіті в дітей забезпечувало швидше зниження виразності основних клінічних проявів та ознак запалення ротоглотки. У I групі спостерігалися ліпші порівняно з II групою показники зниження виразності кашлю (1,2±0,91 бала проти 1,76±0,85 бала), першіння (1,12±0,92 бала проти 1,7±0,86 бала), болю в горлі (1,6±0,81 бала проти 2,23±0,76 бала) та гіперемії зіву (1,4±0,7 бала проти 2,1±0,9 бала) з 3-ї доби, набряку зіву (1,22±0,86 бала проти 1,8±1,04 бала) з 4-ї доби. Побічні реакції на тлі застосування засобу «Біоплазмікс спрей для горла» не виявлялися.

Висновки. Місцева пробіотична терапія є важливим компонентом комплексної терапії гострих фарингітів, застосування бактерій роду *Bacillus* у вигляді засобу «Біоплазмікс спрей для горла» позитивно впливає на перебіг гострого вірусного фарингіту в дітей, що проявляється швидшим зменшенням виразності суб'єктивних симптомів фарингіту та запальних ознак ротоглотки.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, гострий вірусний фарингіт, бактерії роду *Bacillus*, місцева терапія.

Experience of using Bioplasmix throat spray in the complex treatment of acute viral pharyngitis in children with an atopic background

Yu. V. Marushko, S. I. Yesipova, O. A. Bovkun

Bogomolets National Medical University, Ukraine

The problem of therapy of acute respiratory infections in children remains relevant. The most common infectious pathology of the upper respiratory tract in both children and adults is acute viral pharyngitis. Irrational prescribing of antibiotics leads to medication-induced side effects and the spread of resistance of microorganisms to antibiotics in society. Topical application of respiratory probiotics may be an important component in the supportive treatment of acute respiratory infections and reducing antibiotic dependence. The use of probiotics in children with an atopic background is of particular importance due to the possible occurrence of adverse reactions.

Purpose — to assess the safety and effectiveness of the local application of Bioplasmix throat spray in the complex treatment of acute viral pharyngitis in children with an atopic background.

Materials and methods. 45 children aged 6–18 years with acute viral pharyngitis took part in the study. 2 research groups were formed: the Group I — main (n=25) — received protocol treatment + Bioplasmix throat spray locally and the Group II — comparison (n=20) — only protocol treatment. All patients were assessed for the severity of clinical symptoms (fever, headache, sore throat, scratching, cough) and oropharyngoscopy data (hyperemia, swelling of the mucous membrane of the oropharynx, granularity of the back wall of the pharynx) on the 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th and 7th days of using the product.

Results. The use of the local application of Bioplasmix throat spray for acute pharyngitis in children ensures a faster reduction in the severity of the main clinical manifestations and signs of inflammation of the oropharynx. In the Group I, compared to the Group II, there were better indicators of a decrease in the severity of cough (1.2±0.91 points vs. 1.76±0.85 points), a scratching (1.12±0.92 points vs. 1.7±0.86 points), sore throat (1.6±0.81 points vs. 2.23±0.76 points) and hyperemia of the pharynx (1.4±0.7 points vs. 2.1±0.9 points) from the 3rd day, swelling of the pharynx (1.22±0.86 points vs. 1.8±1.04 points) from the 4th day. Adverse reactions were not noted during the use of the local application of Bioplasmix throat spray.

Conclusions. Local probiotic therapy is an important component of the complex therapy of acute pharyngitis, the use of bacteria of the genus *Bacillus* in the form of Bioplasmix throat spray shows a positive effect on the course of acute viral pharyngitis in children, which manifests by a faster decrease in the severity of subjective symptoms of pharyngitis and inflammatory signs of the oropharynx.

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

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: children, acute viral pharyngitis, *Bacillus* bacteria, local therapy.

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) — найбільш поширені інфекційні хвороби дихальних шляхів, що уражують усі вікові групи населення [2,13,42]. Найбільш сприйнятливими до ГРІ є діти, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями дихальної та незрілістю імунної системи. За даними офіційної статистики, щороку в Україні в дітей реєструється до 4–4,5 млн випадків захворювання на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) [2,20,35]. Вірусна інфекція має особливе значення в зміні бар'єрної проникності дихальних шляхів, формуванні респіраторної сенсibiliзації і гіперреактивності дихальних шляхів незалежно від наявності спадкової схильності до atopії [13,21].

Одним із найчастіших проявів ГРІ в дітей є гострий фарингіт (ГФ), що в 70–85% випадків має вірусну етіологію. Однак у віковій групі від 5 років особливої актуальності набувають бактеріальні фактори, зокрема, β -гемолітичний стрептокок групи А (БГСА), який є причиною гострого тонзилофарингіту в 30–40% дітей [13,23]. Для полегшення диференційної діагностики між бактеріальним і вірусним тонзилофарингітом та обґрунтування призначення антибактеріальної терапії в практичній медицині використовується шкала Мак–Айзека. Відповідно до шкали, якщо оцінка стану пацієнта становить 3 бали, то ймовірність стрептококової етіології дорівнює близько 30%, 4 бали — близько 70%. Якщо ймовірність БГСА висока (4–5 балів), антибактеріальну терапію для ерадикації збудника призначають за клінічними показаннями з перших днів захворювання, якщо низька (2–3 бали) — антибактеріальну терапію починають після бактеріологічного виявлення стрептококу. У разі оцінки виразності симптомів у сумі 0–1 бал ймовірність наявності БГСА як етіотропного фактора низька, тому показань до системної антибіотикотерапії немає [22].

Раціональне лікування при ГРІ, у тому числі ГФ, у дітей є важливою проблемою сучасної педіатрії. На сьогодні в лікуванні фарингітів превалюють тенденції до призначення топічної терапії, особливо в дитячому віці [43]. Це обумовлено високою алергізацією населення більшості країн, зростанням резистентності мікроорганізмів, значною частотою побічних явищ системних препаратів та їхнім незначним ефектом щодо ряду запальних захворювань.

Ротоглотка — це відкритий біотоп, що виконує функцію своєрідного фільтра і перешко-

джає потраплянню сторонніх тіл, у тому числі інфекційних збудників, до нижніх відділів респіраторного тракту [6,25].

Представниками його постійної (резидентної) мікрофлори вважаються: нейсерії, дифтеріїди, альфа-гемолітичні, гамма-гемолітичні стрептококи, ентерококи, мікоплазми, коагулазонегативні стафілококи, мораксели, бактеріїди, борелії, трепонеми, актиноміцети [6,45]. Мікробіоценоз ротоглотки в нормі знаходиться в стані динамічної рівноваги і забезпечує розвиток лімфоїдної тканини, самоочищення ротової порожнини, антагоністичний вплив на розмноження різних патогенних видів бактерій, бактерицидну активність щодо сторонніх мікроорганізмів, підтримання фізіологічного запалення.

За несприятливих факторів мікрофлора слизової оболонки ротової порожнини та носоглотки може порушуватися, що створює умови для ослаблення місцевого імунітету та відкриває ворота для інфекції ротової порожнини й верхніх дихальних шляхів, що може супроводжуватися підвищенням частоти захворюваності на ГРВІ [6,45].

Своєю чергою, недостатні захисні функції, порушення в системі неспецифічної резистентності верхніх дихальних шляхів призводять до розмноження вірусів, розвитку запального процесу та активації бактеріальної сапрофітної флори [7].

У багатьох дослідженнях, які вивчали молекулярну характеристику мікробіоти в дітей з гострим і рецидивним фаринготонзилітом, основними представниками мікробіоти були *H. influenzae*, *Neisseria* та *S. pneumoniae* [11], *S. aureus* [37], у дорослих найчастіше виявляли *Neisseria*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Lautropia*, *Rothia*, а переважали *Prevotella* [48].

Дисбіоз мікробіоти порожнини рота пов'язаний з інфекціями цієї ділянки та низкою легених захворювань [4,7,12]. Встановлено, що ротова порожнина є резервуаром бактерій, які спричиняють гострі (аспіраційна, госпітальна, вентилятор-асоційована пневмонія) [39,46] та хронічні захворювання легень (муковісцидоз, хронічне обструктивне захворювання легень) [24,44]. При раку легень зміна мікробіоти порожнини рота може бути біомаркером захворювання [19,38].

Тобто сприйнятливість до захворювань ЛОР-органів і навіть легень значною мірою залежить від стану мікрофлори слизової оболонки респіраторного тракту. Тому в разі порушен-

ня балансу мікрофлори в ротовій порожнині та верхніх дихальних шляхах особливий інтерес становить місцеве застосування пробіотиків самостійно або в комплексній терапії.

У зв'язку з цим особливу увагу привертає профілактично-гігієнічний засіб «Біоплазмікс спреї для горла», що містить бактеріальний компонент: *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus megaterium* не менше 1×10^6 КУО/ml та комплекс ферментів бактерій роду *Bacillus* (виробник «Гелінгхем Гмбх&Ко. КГ», Німеччина).

Актуальним науковим напрямом сучасних досліджень бактерій роду *Bacillus* є розроблення на основі цих бактерій пробіотичних продуктів для ветеринарії та медицини, що мають високу профілактичну й терапевтичну ефективність [28]. Однією з основних біологічних властивостей бактерій роду *Bacillus*, які визначають пробіотичний ефект, є антагоністична активність щодо широкого спектра патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Антагонізм бацил пов'язаний зі здатністю синтезувати антибіотичні речовини, основні компоненти яких (сурфактин і фенгіцин) забезпечують протівірусну, антибактеріальну та протипухлинну дію. Протимікробна активність бацил зумовлена синтезом не лише антибіотиків, але й літичних ферментів, які розщеплюють біоплівки, стінки бактерій і грибків. Синтез бацилами екзополісахаридів і вільних амінокислот забезпечує активацію фагоцитозу, продукцію лізоциму, що формує протизапальну та протиінфекційну дію [10,16,29,32].

Нещодавні клінічні дослідження, проведені в пацієнтів, та експерименти на тваринах свідчать, що на додаток до традиційного сприятливого впливу на травний тракт ряд пробіотичних штамів, у тому числі *Lactobacillus rhamnosus* GG [5,14,15,31,50], *Bacillus coagulans* GBI-30 [1], *L. rhamnosus* CRL1505 [27,34] та *Bifidobacterium lactis* Bb-12 [30], також здатні запобігати інфекціям дихальних шляхів і зменшувати виразність їхніх симптомів. Основним молекулярним механізмом цих бактерій є здатність модулювати прозапальні цитокіни, у тому числі TNF- α , IL-6, IL-8 [3,8,17,34].

Особливе значення має застосування пробіотиків при ГРВІ в дітей з atopічним фоном. У таких дітей можливі побічні ефекти у вигляді алергічних реакцій — шкірних висипань, кропив'янки, свербіж, ангіоневротичного набряку, ларингоспазму; реакцій у місці нанесення —

місцевого набряку горла, печіння, свербіж. Слід оцінити безпечність та ефективність застосування респіраторних пробіотиків у дітей з ГРВІ на atopічному фоні.

Мета дослідження — оцінити безпечність та ефективність місцевого застосування засобу «Біоплазмікс спреї для горла» в комплексному лікуванні гострих вірусних фарингітів у дітей з atopічним фоном.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і КНП «Дитяча клінічна лікарня № 3» (м. Київ). У дослідженні взяли участь 45 дітей шкільного віку (6–18 років) з atopічними проявами в анамнезі, які отримували лікування з приводу гострого вірусного фарингіту. Серед дітей було 22 хлопчики та 23 дівчинки.

Сформовано 2 групи дослідження: I, основна, група (n=25) — діти, які отримували протокольне лікування (рясне пиття, раціональне харчування, жарознижувальні та деконгестанти (за показаннями) + засіб «Біоплазмікс спреї для горла» місцево протягом 7 днів у дозуванні 3 впорскування 4 рази на добу; II група, порівняння (n=20) — діти, які отримували тільки протокольне лікування.

Усім пацієнтам проведено оцінку виразності суб'єктивних скарг і клінічних симптомів (лихоманка, головний біль, біль у горлі, першіння, кашель), а також даних орофарингоскопії (гіперемія піднебінних мигдаликів та слизової оболонки ротоглотки, набряк піднебінних мигдаликів та слизової оболонки ротоглотки, зернистість (виразність лімфоїдних гранул) задньої стінки глотки) на 1, 2, 3, 4, 5 та 7-му доби застосування засобу. Усім хворим протягом 7 днів лікування щодня проведено комплекс обстежень, який передбачав фарингоскопічне обстеження та клінічний огляд. Для виключення стрептококкової етіології фарингіту виконано швидкий тест на виявлення антигенів БГСА (CITO TEST STREP A, ТОВ «МедБіоАльянс», Україна).

Виразність клінічних проявів ГФ у балах оцінено відповідно до загальноприйнятої шкали: 0 — відсутність ознаки, 1 — помірний ступінь, 2 — середній ступінь, 3 — сильний ступінь.

Для визначення інфекційної природи тонзилфарингіту використано клінічну шкалу MacIsaac [22]. Якщо оцінка виразності сим-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Показник	Група лікування		p
	Біоплазмiкс +	Біоплазмiкс -	
Вiк, роки	10,78±3,06	10,52±3,83	p=0,796
Кiлькiсть хлопчикiв, абс. (%)	12 (48)	9 (45)	p=0,921
Кiлькiсть дiвчаток, абс. (%)	13 (52)	11 (55)	

Примiтка: p — статистична значущiсть розбiжностей мiж групами.

Таблиця 2

Аналіз виразностi клiнiчних симптомiв у групах до лiкування

Показник		Група		p
		Біоплазмiкс +	Біоплазмiкс -	
Лихоманка	n	25 (100%)	20 (100%)	p=0,1
	M±SD	2,92±0,27	2,85±0,5	p=0,834
Головний бiль	n	20 (80%)	15 (75%)	p=0,968
	M±SD	2,2±0,76	2,26±0,79	p=0,776
Кашель	n	25 (100%)	25 (100%)	p=0,1
	M±SD	2,92±0,4	2,85±0,36	p=0,498
Першiння	n	25 (100%)	20 (100%)	p=0,1
	M±SD	2,88±0,43	2,8±0,41	p=0,310
Бiль у горлi	n	25 (100%)	20 (100%)	p=0,1
	M±SD	2,96±0,2	2,9±0,3	p=0,487
Гперемiя	n	25 (100%)	20 (100%)	p=0,1
	M±SD	2,88±0,33	2,85±0,36	p=0,785
Набряк	n	22 (88%)	18 (90%)	p=0,796
	M±SD	2,68±0,47	2,5±0,7	p=0,504
Зернистiсть задньої стiнки	n	23 (92%)	19 (95%)	p=0,842
	M±SD	2,87±0,34	2,7±0,47	p=0,167

Примiтка: p — статистична значущiсть розбiжностей мiж групами.

птомiв становить у сумi 0–1 бал, то наявностi БГСА як етiотропного фактора малоймовiрна, тому показань до системної антибіотикотерапії немає [22].

Переносимiсть засобу оцiнено на пiдставi суб'єктивних вiдчуттiв пацiєнта та об'єктивних даних, отриманих у процесi лiкування з урахуванням виникнення побiчних реакцiй.

Критерiй залучення до дослідження: ГРВІ в дiтей вiком 6–18 рокiв; атопiчний фон (наявностi в анамнезi алергiчних харчових реакцiй, не бiльше 3 епiзодiв бронхообструктивного синдрому, кропив'янки); ГФ або загострення хронiчного фарингiту нестрептококової етiологiї з тривалiстю симптомiв вiд 1 до 3 дiб на момент звернення; вiдсутностi показань до призначення системних антибіотикiв; згода батькiв дитини на участь у комплекснiй терапії.

Критерiй незалучення: дошкiльний вiк; розвиток бактерiальних ускладнень ГРВІ, що потребували призначення системних антибіотикiв; припинення застосування засобу «Біоплазмiкс спреї для горла»; наявнi ознаки бактерiального фарингiту; вiдмова батькiв вiд участi в лiкувальнiй програмi.

Статистичний аналіз результатiв дослідження виконано за допомогою програми «EZ R v.1.61» (graphical user interface for R statistical software version 4.2.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Перевiрку розподiлу показникiв на нормальностi здiйснено за допомогою критерiю Шапіро–Вiлка, закон розподiлу для всiх груп не вiдрiзнявся вiд нормального. Результати дослідження наведено як середнє значення M та середньоквадратичне вiдхилення (SD). Для порiвняння середнiх значень у двох незалежних групах використано t-критерiй Стюдента. Для порiвняння якiсних ознак у двох групах застосовано хi-квадрат (з урахуванням поправки Йейтса). Критичний рiвень значущостi (p) для перевiрки статистичних гiпотез пiд час порiвняння груп — p<0,05.

Дослідження виконано вiдповiдно до принципiв Гельсiнської декларацiї. На проведення досліджень отримано iнформовану згоду батькiв дiтей.

Результати дослідження та їх обговорення

Розподiл пацiєнтiв за вiком i статтю (табл. 1) показав, що за демографiчними характеристиками

Таблиця 3

Динаміка виразності клінічної картини в I та II групах упродовж лікування (у балах, M±SD)

Симптом		Доба спостереження					
		1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та	7-ма
Лихоманка	I група	2,92±0,27	2,76±0,43	2,28±0,61	1,08±0,86	0,24±0,43	–
	II група	2,9±0,3	2,8±0,4	2,25±0,63	1,65±0,87	0,5±0,11	–
Головний біль	I група	2,2±0,76	1,35±0,81	0,65±0,58	–	–	–
	II група	2,26±0,79	1,46±0,51	0,73±0,59	–	–	–
Кашель	I група	2,92±0,4	2,6±0,57	1,2±0,91	0,4±0,7	0,08±0,27	–
	II група	2,85±0,36	2,55±0,68	1,76±0,83	0,95±0,94	0,4±0,5	0,1±0,3
Першіння	I група	2,88±0,43	2,64±0,56	1,12±0,92	0,32±0,67	–	–
	II група	2,8±0,41	2,55±0,68	1,7±0,86	0,9±0,96	0,4±0,5	0,1±0,3
Біль у горлі	I група	2,96±0,2	2,72±0,45	1,6±0,81	0,4±0,64	0,08±0,27	–
	II група	2,9±0,3	2,6±0,68	2,23±0,76	0,65±0,74	0,25±0,44	0,15±0,36
Гперемія	I група	2,88±0,33	2,64±0,48	2,36±0,48	1,4±0,7	0,56±0,58	0,28±0,48
	II група	2,85±0,36	2,64±0,68	2,4±0,68	2,1±0,9	1,35±0,87	0,55±0,68
Набряк	I група	2,68±0,47	2,45±0,50	1,22±0,86	0,24±0,45	0,09±0,29	–
	II група	2,5±0,7	2,3±0,8	1,8±1,04	0,83±0,78	0,33±0,48	–
Зернистість задньої стінки	I група	2,87±0,34	2,6±0,49	2,3±0,47	0,86±0,69	0,2±0,42	0,08±0,27
	II група	2,7±0,47	2,5±0,60	2,2±0,82	1,31±0,67	0,35±0,48	0,15±0,37

Примітка: p — статистична значущість розбіжностей між групами.

ками серед дітей в обох групах суттєвих відмінностей не було ($p>0,05$).

Дані обстеження пацієнтів із ГФ до лікування засвідчили, що виразність клінічних симптомів та запального процесу ротоглотки була практично однаковою в обох групах ($p>0,05$) (табл. 2).

Проведено оцінку виразності клінічних симптомів і фарингоскопічної картини в балах на 1, 2, 3, 4, 5 та 7-му доби лікування. Оцінку симптомів у балах наведено в таблиці 3.

За отриманими даними, виразність лихоманки була однаковою в обох групах у перші 3 доби, але з 4-ї доби інтенсивність симптому виявилася нижчою в I групі порівняно з II гру-

пою — $1,08\pm0,86$ бала проти $1,65\pm0,87$ бала, відповідно ($p<0,05$). Інтенсивність головного болю з 3-ї доби значно зменшилася в обох групах ($p>0,05$). Спостерігалось зникнення лихоманки з 7-ї доби, а головного болю — з 4-ї доби в обох групах.

Динаміку найбільш значущих симптомів наведено на рисунках 1–5.

Відомо, що наявність симптомів кашлю та першіння в горлі є однією з основних ознак вірусного фарингіту. У результаті проведеної комплексної терапії відбулося зменшення інтенсивності цих симптомів у пацієнтів I групи вже на 3-тю добу — виразність кашлю становила $1,2\pm0,91$ бала в дітей I групи проти

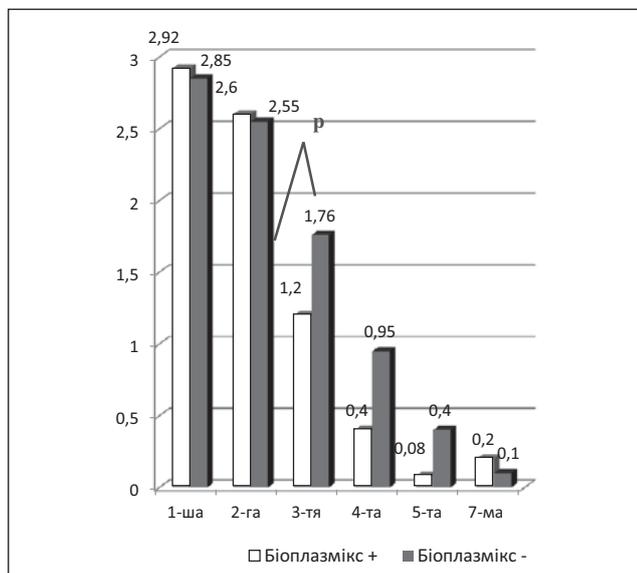


Рис. 1. Динаміка виразності кашлю залежно від схеми лікування

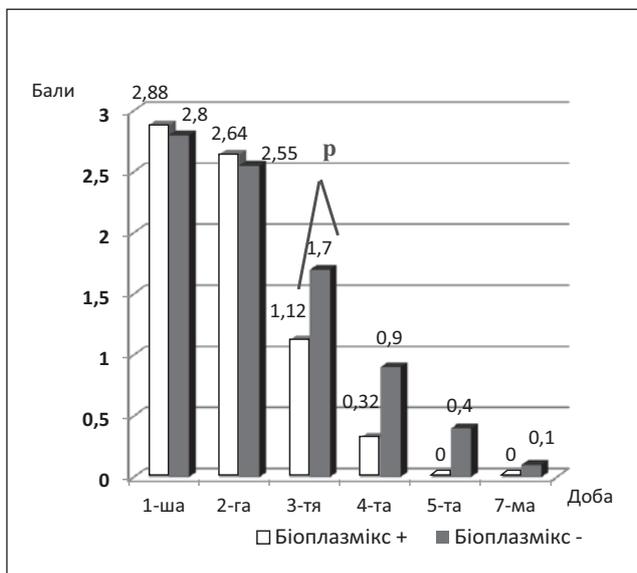


Рис. 2. Динаміка виразності першіння залежно від схеми лікування

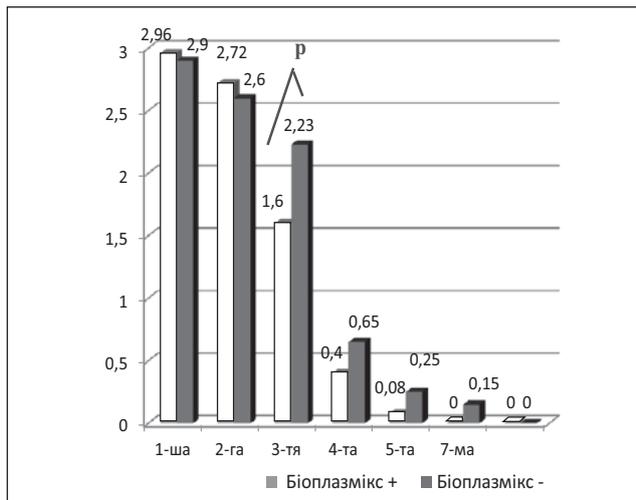


Рис. 3. Динаміка болю в горлі залежно від схеми лікування

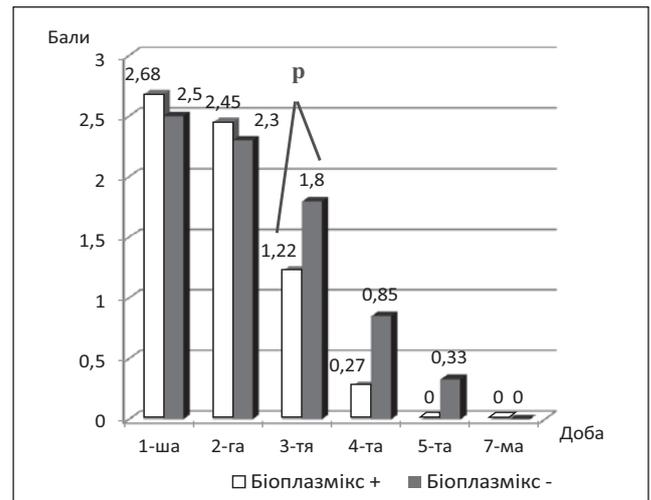


Рис. 4. Динаміка виразності набряку залежно від схеми лікування

1,76±0,83 бала в II групі (p<0,05), першіння виявляли з інтенсивністю 1,12±0,92 бала в дітей I групи проти 1,7±0,86 бала в II групі (p<0,05) (рис. 1 і 2). Причому скарги на кашель і першіння на 3-тю добу в I групі були відсутні відповідно у 24% (6 дітей) та 32% (8 дітей), у II групі — у 10% (2 дитини) за обома симптомами. Подальша динаміка відзначалася зникненням вказаних симптомів у I групі: першіння — на 5-ту добу, кашель — на 7-му добу; у II групі — після 7-ї доби.

Інтенсивність болю в горлі достовірно зменшилася в I групі вже на 3-тю добу порівняно з пацієнтами II групі — 1,6±0,81 бала проти 2,23±0,76 бала (p<0,05), а зникнення больового синдрому спостерігалось в 16% дітей I групи. У всіх дітей I групи скарги на біль у горлі зникли на 7-му добу, а в дітей II групі — після 7-ї доби (рис. 3).

За результатами орофарингоскопії виявлялася позитивна динаміка місцевих ознак у пацієнтів обох досліджуваних груп. Однак швидше і більш значне зменшення виразності ознак запалення слизової оболонки ротоглотки спостерігалось в пацієнтів основної групи, які застосовували засіб «Біоплазмiкс спрей для горла» (рис. 4, 5).

Так, уже з 3-ї доби спостереження вірогідно зменшилася інтенсивність набряку, а з 4-ї доби — гіперемії слизової оболонки горла в I групі порівняно з II групою: виразність набряку зіву в I групі становила 1,22±0,86 бала проти 1,8±1,04 бала в II групі (p<0,05), гіперемія зіву — відповідно 1,4±0,7 бала і 2,1±0,9 бала (p<0,05), відповідно (рис. 4, 5).

Зернистість задньої стінки глотки з 4-ї доби була нижчою в I групі (0,86±0,69 бала проти 1,31±0,67 бала в II групі; p<0,05).

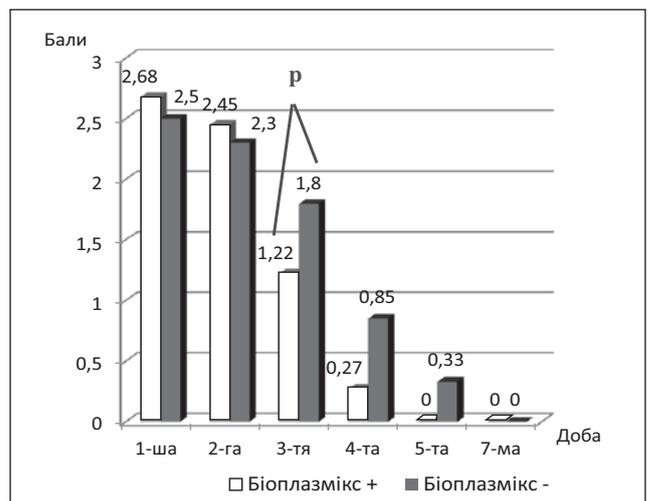


Рис. 4. Динаміка виразності набряку залежно від схеми лікування

На 7-му добу спостереження серед дітей I групи запалення слизової оболонки ротоглотки були у вигляді помірної гіперемії зіву тільки в 7 (28%) дітей (інтенсивність — 0,28±0,48 бала), у вигляді зернистості задньої стінки — у 2 (8%) дітей (інтенсивність — 0,08±0,28 бала), а з 8-ї доби ознаки запалення ротоглотки в I групі вже зникли. Натомість у II групі регрес вказаних ознак відбувався повільніше, і на 7-му добу спостереження спостерігалось запалення у вигляді гіперемії у 9 (45%) пацієнтів, (інтенсивність — 0,55±0,68 бала), зернистість — у 3 (15%) дітей (0,15±0,37 бала) (рис. 4, 5).

Проведене дослідження показало позитивний вплив профілактично-гігієнічного засобу «Біоплазмiкс спрей для горла» на перебіг гострого вірусного фарингіту в дітей, що проявлялося швидшим зменшенням виразності суб'єк-

тивних симптомів фарингіту та запальних ознак ротоглотки.

Побічних впливів застосування засобу, які б потребували його відміни, і незадовільних результатів лікування не було. У всіх пацієнтів спостерігалася хороша переносимість цього засобу. Проявів алергічних реакцій не виявлялося.

Аналіз дослідження ефективності впливу бактерій роду *Bacillus* на перебіг ГРВІ у дітей показав, що досвід застосування таких бактерій як респіраторного пробіотика у вигляді спрею в горло обмежений.

Загалом пробіотики визначаються як живі мікроорганізми, що приносять користь здоров'ю в разі їх введенні в адекватних концентраціях [9] і при взаємодії з епітеліальними та імунними клітинами вродженої імунної системи здатні зміцнювати слизовий бар'єр [33]. *Bacillus subtilis* є поширеним пробіотиком із хорошою біологічною безпекою, який здатний ефективно протидіяти патогенним бактеріям [49]. Відомо, що *Bacillus subtilis* ефективно підвищує вроджений імунітет кишкового тракту – зменшує прикріплення *Salmonella enteritidis* до поверхонь епітеліальних клітин кишечника [40], може ефективно модулювати кишкову мікробіоту шляхом посилення проліферації корисних бактерій і інгібування потенційних патогенів, у тому числі *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, у кишковому тракті [18], можуть посилювати експресію білка pBD-2 у слині та кишечнику поросят [41].

Проте в деяких дослідженнях підтверджена здатність *Bacillus subtilis* підвищувати також вроджений імунітет слизової оболонки респіраторного тракту у тварин та птахів [47,26]. Так, за даними дослідження Y. Yang (2018), після інтраназального введення *Bacillus subtilis* поросяткам значно збільшувалася кількість мРНК IL-6 та імунних клітин у слизовій оболонці носа, носоглоткових мигдаликах і мигдаликах м'якого піднебіння, що підвищувало імунітет слизової оболонки цих структур у поросят [47].

У дослідженні D. Rasaei (2023) доведені корисні ефекти розпилення пробіотичних бактерій *Bacillus* і *Lactobacillus* на курчат-бройлерів, експериментально інфікованих вірусом пташиного грипу H9N2. Щоденне обприскування пробіотиками *Lactobacillus* і *Bacillus* окремо або в комбінації протягом періоду вирощування зменшувало клінічні прояви інфекції вірусу H9N2 у курчат-бройлерів [26].

Отримані нами результати корелюють з аналогічним дослідженням D.M. Tran (2022), у якому оцінювали ефективність пробіотиків для назального розпилення, що містять 5 млрд спор *Bacillus* (Navax), у лікуванні дітей із гострою респіраторно-синцитіальною вірусною інфекцією (RSV). Уже на 3-тю добу лікування спостерігалася зниження вірусного навантаження RSV та рівня прозапальних цитокінів у назофарингеальних зразках. Лікування Navax сприяло скороченню тривалості захворювання на 1-шу добу та ефективнішому (на 10–50%) полегшенню симптомів ГРВІ, у тому числі нежиттю ($p=0,0014$), депресії грудної клітки ($p=0,0042$), утрудненого дихання ($p=0,0042$), сухих хрипів ($p=0,0149$), вологих хрипів ($p=0,012$), прискореного пульсу ($p<0,0001$) і прискореного дихання ($p=0,3515$) [35].

Автори зазначають, що спори *Bacillus*, які розпилюються в ніс, можуть швидко й ефективно полегшити симптоми ГРВІ, спричинені RSV, завдяки зниженню вірусного навантаження та проявів запалення.

Ці дослідження можуть бути основою подальшого вивчення місцевого застосування респіраторних пробіотиків роду *Bacillus* як ад'юванта слизової оболонки для посилення імунної відповіді слизової оболонки ротоглотки людини проти респіраторних захворювань.

Висновки

Гострий фарингіт залишається найчастішим проявом ГРВІ в дітей, а мікробіота ротоглотки є одним із основних преморбідних фонів, що спричиняють як виникнення, так і хронізацію респіраторної патології. Тому місцева пробіотична терапія є важливим компонентом комплексної терапії ГФ.

Застосування засобу «Біоплазмікс спрей для горла» при ГФ у дітей забезпечує швидше зниження виразності основних клінічних проявів та ознак запалення ротоглотки. У I групі виявлено ліпші порівняно з II групою показники зниження виразності кашлю ($1,2\pm 0,91$ бала проти $1,76\pm 0,85$ бала), першіння ($1,12\pm 0,92$ бала проти $1,7\pm 0,86$ бала), болю в горлі ($1,6\pm 0,81$ бала проти $2,23\pm 0,76$ бала) та гіперемії зіву ($1,4\pm 0,7$ бала проти $2,1\pm 0,9$ бала) з 3-ї доби, а набряку зіву ($1,22\pm 0,86$ бала проти $1,8\pm 1,04$ бала) - з 4-ї доби.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anaya-Loyola MA, Enciso-Moreno JA, Pérez-Ramírez IF. (2019). *Bacillus coagulans* GBI-30, 6068 decreases upper respiratory and gastrointestinal tract symptoms in healthy Mexican scholar-aged children by modulating immune-related proteins. *Food research international* (Ottawa, Ont.). 125: 108567. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108567>.
2. Antypkin YuH, Chumachenko N, Umanets T, Lapshin V. (2016). The aspects of respiratory organs pathological conditions dynamics among child population. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2 (74): 73–77. [Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР. (2016). Динаміка захворюваності та частоти бронхолегеневої патології у дітей. *Сучасна педіатрія*. 2 (74): 73–77].
3. Barbieri N, Herrera M, Salva S, Villena J, Alvarez S. (2017). *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 nasal administration improves recovery of T-cell mediated immunity against pneumococcal infection in malnourished mice. *Beneficial microbes*. 8 (3): 393–405. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0152>.
4. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, Beck JM, Curtis JL, Huffnagle GB. (2015). Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 6 (2): e00037. <https://doi.org/10.1128/mBio.00037-15>.
5. Chen CM, Yang YSH, Chou HC, Lin S. (2023). Intranasal administration of *Lactobacillus johnsonii* attenuates hyperoxia-induced lung injury by modulating gut microbiota in neonatal mice. *Journal of biomedical science*. 30 (1): 57. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00958-8>.
6. Deo PN, Deshmukh R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. 23 (1): 122–128. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_304_18.
7. Dong J, Li W, Wang Q, Chen J, Zu Y, Zhou X, Guo Q. (2022). 7 Relationships Between Oral Microecosystem and Respiratory Diseases. *Frontiers in molecular biosciences*. 8: 718222. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.718222>.
8. Du T, Lei A, Zhang N, Zhu C. (2022). The Beneficial Role of Probiotic *Lactobacillus* in Respiratory Diseases. *Frontiers in immunology*. 13: 908010. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908010>.
9. FAO/WHO. (2006). *Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation*. FAO Food Nutrition Pap. 85. Rome: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations.
10. Ghelardi E, Abreu Y, Abreu AT, Marzet CB, Álvarez Calatayud G, Perez M, Moschione Castro AP. (2022). Current Progress and Future Perspectives on the Use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms*, 10 (6): 1246. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061246>.
11. Jensen A, Fagø-Olsen H, Sørensen CH, Kilian M. (2013). Molecular mapping to species level of the tonsillar crypt microbiota associated with health and recurrent tonsillitis. *PloS one*. 8 (2): e56418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056418>.
12. Jia G, Zhi A, Lai PFH, Wang G, Xia Y, Xiong Z, Zhang H, Che N, Ai L. (2018). The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *British dental journal*. 224 (6): 447–455. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.217>.
13. Jin X, Ren J, Li R, Gao Y, Zhang H, Li J, Zhang J, Wang X, Wang G. (2021). Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *EClinicalMedicine*. 37: 100986. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100986>.
14. Khan Laghari I, Nawaz T, Mustafa S, Jamali AA, Fatima S. (2023). Role of multi-strain probiotics in preventing severity and frequency of recurrent respiratory tract infections in children. *BMC pediatrics*. 23 (1): 505. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04338-x>.
15. Kumpu M, Kekkonen RA, Kautiainen H, Järvenpää S, Kristo A, Huovinen P, Pitkäranta A, Korpela R, Hatakka K. (2012). Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 66 (9): 1020–1023. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.62>.
16. Lee NK, Kim WS, Paik HD. (2019). *Bacillus* strains as human probiotics: characterization, safety, microbiome, and probiotic carrier. *Food science and biotechnology*. 28 (5): 1297–1305. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00691-9>.
17. Lee YN, Youn HN, Kwon JH, Lee DH, Park JK, Yuk S, Song CS. (2013). Sublingual administration of *Lactobacillus rhamnosus* affects respiratory immune responses and facilitates protection against influenza virus infection in mice. *Antiviral research*. 98 (2): 284–290. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.013>.
18. Li Y, Xu Q, Huang Z, Lv L, Liu X, Yin C, Yan H, Yuan J. (2016). Effect of *Bacillus subtilis* CGMCC 1.1086 on the growth performance and intestinal microbiota of broilers. *Journal of applied microbiology*. 120 (1): 195–204. <https://doi.org/10.1111/jam.12972>.
19. Maddi A, Sabharwal A, Violante T, Manuballa S, Genco R, Patnaik S, Yendamuri S. (2019). The microbiome and lung cancer. *Journal of thoracic disease*. 11 (1): 280–291. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.88>.
20. Marushko Y, Yesipova S, Hyshchak T. (2023). The effect of vitamin D supplementation on the frequency and course of recurrent respiratory diseases in children. *CHILD'S HEALTH*. 18 (5): 345–351. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1612>.
21. Marushko YuV, Yesipova SI, Hyshchak TV, Boyko NS. (2022). Vitamin D sufficiency and the effect of its deficiency on the course of allergic diseases in children. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 6 (126): 101–108. doi 10.15574/SP.2022.126.101.
22. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. (1998). A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 158 (1): 75–83.
23. Mehrotra P, Somu L. (2023). Bacteriology of Adenoids and Tonsils in Children With Recurrent Adenotonsillitis. *Cureus*. 15 (10): e47650. <https://doi.org/10.7759/cureus.47650>.
24. Pragman AA, Lyu T, Baller JA, Gould TJ, Kelly RF, Reilly CS, Isaacson RE, Wendt CH. (2018). The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome*. 6 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0381-4>.
25. Radaic A, Kapila YL. (2021). The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Computational and structural biotechnology journal*. 19: 1335–1360. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.02.010>.
26. Rasaei D, Hosseinian SA, Asasi K, Shekarforoush SS, Khodakaram-Tafti A. (2023). The beneficial effects of spraying of probiotic *Bacillus* and *Lactobacillus* bacteria on broiler chickens experimentally infected with avian influenza virus H9N2. *Poultry science*. 102 (7): 102669. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2023.102669>.
27. Raya Tonetti F, Clua P, Fukuyama K, Villena J. (2022). The Ability of Postimmunobiotics from *L. rhamnosus* CRL1505 to Protect against Respiratory Syncytial Virus and Pneumococcal Super-Infection Is a Strain-Dependent Characteristic. *Microorganisms*. 10 (11): 2185. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112185>.
28. Shuang Lu, Kai Na, Yuanrong Li, Li Zhang, Ying Fang & Xiaohua Guo. (2022). *Bacillus*-derived probiotics: metabolites and mechanisms involved in bacteria-host interactions, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. doi: 10.1080/10408398.2022.2118659.

29. Suva M, Sureja VP, Kheni D. (2016). Novel insight on probiotic *Bacillus subtilis*: Mechanism of action and clinical applications. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*. 2: 65–72.
30. Szajewska H, Hojsak I. (2020). Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12 in children. *Postgraduate medicine*. 132 (5): 441–451. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1731214>.
31. Tapiovaara L, Kumpu M, Mäkiuokko H, Waris M, Korpela R, Pitkäranta A, Winther B. (2016). Human rhinovirus in experimental infection after peroral *Lactobacillus rhamnosus* GG consumption, a pilot study. *International forum of allergy & rhinology*. 6 (8): 848–853. <https://doi.org/10.1002/alar.21748>.
32. Tenea GN, Gonzalez GL, Moreno JL. (2022). Probiotic Characteristics and Antimicrobial Potential of a Native *Bacillus subtilis* Strain Fa17.2 Rescued from Wild *Bromelia* sp. Flowers. *Microorganisms*. 10 (5): 860.
33. Thoda C, Touraki M. (2023). Immunomodulatory Properties of Probiotics and Their Derived Bioactive Compounds. *Applied Sciences*. 13 (8): 4726.
34. Tonetti FR, Islam MA, Vizoso-Pinto MG, Takahashi H, Kitazawa H, Villena J. (2020). Nasal priming with immunobiotic lactobacilli improves the adaptive immune response against influenza virus. *International immunopharmacology*. 78: 106115. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106115>.
35. Tran DM, Tran TT, Phung TTB, Bui HT, Nguyen PTT, Vu TT, Ngo NTP, Nguyen MT, Nguyen AH, Nguyen ATV. (2022). Nasal-spraying *Bacillus* spores as an effective symptomatic treatment for children with acute respiratory syncytial virus infection. *Scientific reports*. 12 (1): 12402. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16136-z>.
36. Tsentr hromadskoho zdorovia v Ukraini. (2024). Zakhvoryuvanist na hryp ta HRVI v Ukraini. [Центр громадського здоров'я в Україні. Захворюваність на грип та ГРВІ в Україні]. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/zakhvoryuvanist-na-grip-ta-grvi-v-ukraini>.
37. Turdieva ST, Nasirova GR. (2021). Oral Microbiota in Children with Acute Tonsillitis. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*. 5 (3): 272–275. doi: 10.4103/bbrj.bbrj_84_21.
38. Verma UP, Singh P, Verma AK. (2023). Correlation Between Chronic Periodontitis and Lung Cancer: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Cureus*. 15 (3): e36476. <https://doi.org/10.7759/cureus.36476>.
39. Vilela MC, Ferreira GZ, Santos PS, Rezende NP. (2015). Oral care and nosocomial pneumonia: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*. 13 (2): 290–296. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW2980>.
40. Wang J, Zeng Y, Wang S, Liu H, Zhang D, Zhang W, Ji H. (2018). Swine-derived probiotic *Lactobacillus plantarum* inhibits growth and adhesion of enterotoxigenic *Escherichia coli* and mediates host defense. *Frontiers in microbiology*. 9: 1364.
41. Wang M, Wu H, Lu L, Jiang L, Yu Q. (2020). *Lactobacillus reuteri* Promotes Intestinal Development and Regulates Mucosal Immune Function in Newborn Piglets. *Frontiers in veterinary science*. 7: 42. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00042>.
42. Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA et al. (2020). Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *The Lancet. Global health*. 8 (4): e497–e510. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5).
43. Wilcox CR, Stuart B, Leaver H, Lown M, Willcox M, Moore M, Little P. (2019). Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and/or prevention of sore throat: a systematic review. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 25 (6): 673–680. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.031>.
44. Wu X, Chen J, Xu M, Zhu D, Wang X, Chen Y, Wu J, Cui C, Zhang W, Yu L. (2017). 16S rDNA analysis of periodontal plaque in chronic obstructive pulmonary disease and periodontitis patients. *Journal of oral microbiology*. 9 (1): 1324725. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1324725>.
45. Xiao J, Fiscella KA, Gill SR. (2020). Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *International journal of oral science*. 12 (1): 12. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0082-x>.
46. Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, Fukuda K, Noguchi S, Nagata S, Mukae H. (2013). Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. *PLoS one*. 8 (5): e63103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063103>.
47. Yang Y, Jing Y, Yang J, Yang Q. (2018). Effects of intranasal administration with *Bacillus subtilis* on immune cells in the nasal mucosa and tonsils of piglets. *Experimental and therapeutic medicine*. 15 (6): 5189–5198. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6093>.
48. Yeoh YK, Chan MH, Chen Z, Lam EWH, Wong PY, Ngai CM, Chan PKS, Hui M. (2019). The human oral cavity microbiota composition during acute tonsillitis: a cross-sectional survey. *BMC oral health*. 19 (1): 275. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0956-5>.
49. Zhao H, Shao D, Jiang C, Shi J, Li Q, Huang Q, Rajoka MSR, Yang H, Jin M. (2017). Biological activity of lipopeptides from *Bacillus*. *Applied microbiology and biotechnology*. 101 (15): 5951–5960. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8396-0>.
50. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. (2022). Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *The Cochrane database of systematic reviews*. 8 (8): CD006895. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub4>.

Відомості про авторів:

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

Єсіпова Світлана Іванівна — к.мед.н, доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8872-936X>.

Бовкун Оксана Анатоліївна — к.мед.н, асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>.

Стаття надійшла до редакції 15.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

Bioplazmix



Біоплазмікс

СПРЕЙ ДЛЯ ГОРЛА, ЩО ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ ПРИ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА З МЕТОЮ ЇХ ПОПЕРЕДЖЕННЯ



Дорослим та дітям з 3-х років

- Сприяє відновленню нормальної мікрофлори ротової порожнини 1, 3-7
- Сприяє конкурентному витісненню шкідливих бактерій, вірусів, грибів 1, 2, 6



1. Інструкція до профілактично-гігієнічного засобу Біоплазмікс спреї для горла. Висновок ДСЄЕ 12.2-18-3/11064. 2. Рыбалко С.Л. и др. Использование новых бактериальных адъювантов при вакцинации против гриппа и полиомиелита. ISSN 0233-7657. Биополімери і клітина. 2003. Т. 19. №3. 3. Johnson B.A. et al. Peptidoglycan associated cyclic lipopeptide disrupts viral infectivity. doi: <https://doi.org/10.1101/635854> Now published in Journal of Virology doi: 10.1128/JVI.01282-19. 4. Николаенко В. Иммуномодулирующие свойства пробиотиков на основе Bacillus subtilis: перспективы клинического применения / В. Николаенко. // Здоровье ребенка. – 2017 – Том 12 №2. 5. YUNHAN YANG et al. Effects of intranasal administration with Bacillus subtilis on immune cells in the nasal mucosa and tonsils of piglets. Received August 17, 2017; Accepted December 15, 2017. DOI: 10.3892/etm.2018.6093 P. 4 Manoj A. Suva et al. Novel insight on probiotic Bacillus subtilis: Mechanism of action and clinical applications. Pubblicazioni Scientifiche, RESEARCH ARTICLE 1-17. PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616> July 12, 2018. 7. Lu Yan et al. Novel Biomedical Functions of Surfactin A from Bacillus subtilis in Wound Healing Promotion and Scar Inhibition. J. Agric. Food Chem. 2020, 68, 26, 6987-6997 Publication Date: May 15, 2020 <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01658>

СКОРОЧЕНИЙ ТЕКСТ МАРКУВАННЯ «БІОПЛАЗМІКС СПРЕЙ ДЛЯ ГОРЛА». Висновок ДСЄЕ 12.2-18-3/11064. СКЛАД. 1 флакон 50 ml (мл) містить: діючі речовини: бактеріальний компонент (Bacillus subtilis, Bacillus licheniformis, Bacillus amyloquelificiens, Bacillus pumilus, Bacillus megaterium) – 1x10⁶ КУО/мл(мл), комплекс ферментів бактерій роду Bacillus; допоміжні речовини: вода очищена, диметикон, феноксіетанол, 1,2-бензізотіазолін-3-он, віддушка. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ. Біоплазмікс спреї для горла сприяє конкурентному витісненню небажаних бактерій, вірусів, грибів, тому рекомендований як допоміжний засіб при бактеріальних, вірусних і грибкових інфекціях ротової порожнини і горла (при ушкодженні слизової горла, хронічному тонзиліті, фарингіті, ларингіті), першими проявами яких можуть бути відчуття першіння та подразнення у горлі. Може бути рекомендований людям, що відчують дискомфорт у горлі, пов'язаний з порушенням балансу мікрофлори, яке викликане дією несприятливих зовнішніх факторів (вдихання диму або подразнюючих речовин). З метою відновлення балансу мікрофлори ротової порожнини може застосовуватися при хворобах зубів та ясен; після місцевого та/або системного застосування антибіотиків. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАСОБУ. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Добре збовтати перед використанням. Для правильного використання засобу Біоплазмікс спреї для горла потрібно зняти захисний ковпачок, тримаючи флакон вертикально, спрямувати розпилювач у ротову порожнину, натиснути двома пальцями на основу розпилювача і впрорутити. Очистити розпилювач і встановити захисний ковпачок розпилювач. Даний засіб рекомендовано використовувати по 2-3 впрорутування 3-4 рази на добу протягом 10-14 днів. Після застосування спрею не слід пити та приймати їжу протягом 30 хвилин. Якщо симптоми зберігаються більше 7 днів або посилюються під час застосування виробу, слід проконсультуватися з лікарем. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ. Необхідно промивати розпилювач після кожного застосування. Використання одного і того ж флакона декількома особами може сприяти передачі інфекції. Рекомендується ретельно закривати ковпачок після використання засобу. В разі виникнення будь-якої побічної реакції застосування засобу потрібно припинити. Не застосовувати засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Не використовувати при пошкодженні упаковки. Уникайте потрапляння в очі. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Не використовуйте в разі індивідуальної гіперчутливості до будь-якого з компонентів засобу. Не застосовувати дітям до 3-х років, жінкам у період вагітності та лактації, особам з імунodefіцитом. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ. 2 роки від дати виготовлення. Після першого відкриття використати протягом 2 місяців. Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «А» «Про-Фарма». ТОВ «А» «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування профілактично-гігієнічного засобу «Біоплазмікс спреї для горла» інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикування. Перед застосуванням профілактично-гігієнічного засобу «Біоплазмікс спреї для горла», згідного в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикування. ©2024 ТОВ «А» «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «А» «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20. [044] 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: 02.2024. Матеріал придатний до: 20.02.2026.

УДК 616.348-007.61-053.2-089

О.О. Курташ¹, В.П. Прытула^{2,3}, В.Ф. Рибальченко⁴, С.Ф. Хуссейні^{2,3}

Клінічні прояви хвороби Гіршпрунга в дітей віком від 1 до 3 років

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

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

⁴Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 68-75. doi: 10.15574/SP.2024.137.68

For citation: Kurtash OO, Prytula VP, Rybalchenko VF, Hussaini SF. (2024). Clinical manifestations of Hirschsprung's disease in children aged 1 to 3 years. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 68-75. doi: 10.15574/SP.2024.137.68.

Клінічні прояви хвороби Гіршпрунга (ХГ) у дітей віком від 1 до 3 років залежать від багатьох чинників, зокрема, від протяжності агангліозу кишечника (АК), віку пацієнта, наявності супутніх вроджених вад розвитку і тяжких ускладнень.

Мета — вивчити особливості клінічних проявів ХГ у дітей віком від 1 до 3 років для раннього виявлення та верифікації цієї патології.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз клінічних проявів ХГ у 268 дітей віком від 1 до 3 років. Із ректальною формою ХГ було 74 (27,62%) дитини, ректосигмоподібною — 187 (69,77%), із субтотальною — 7 (2,61%) пацієнтів. У 50 (18,66%) пацієнтів виявлено супутні вади розвитку. Для вивчення клінічного перебігу враховували анамнез, фізикальне обстеження, дані загальноклінічних лабораторних показників крові, сечі та калу, електрокардіографії, нейросонографії, ехокардіографії, ультразвукової та рентгенодіагностики.

Результати. Гіпотрофія виявлена у 54 (20,15%) дітей: перший ступінь гіпотрофії виявлено у 9 (3,36%) дітей, другий — у 34 (12,69%), третій — в 11 (4,1%) пацієнтів. Лабораторними дослідженнями анемію легкого ступеня виявлено в 4 (1,49%) пацієнтів, середнього ступеня — в 11 (4,1%) дітей, тяжкого ступеня — у 31 (11,57%) дитини. Ентероколіт відмічено у 25 (33,78%) із 74 пацієнтів із ректальним АК, у 86 (46,52%) із 187 дітей із ректосигмоподібним і у 7 (100%) дітей із субтотальним АК. Токсичний мегаколон діагностовано у 6 (3,21%) пацієнтів із ректосигмоподібним і у 7 (100%) дітей із субтотальним АК.

Висновки. Супутні вади розвитку та запізнена діагностика є основними причинами появи тяжких ускладнень ХГ у дітей віком від 1 до 3 років: ентероколіту (44,03%), токсичного мегаколону (4,85%), гіпотрофії (20,15%) та анемії (17,16%).

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Гіршпрунга, діти, ентероколіт, анемія, гіпотрофія, супутні вади розвитку.

Clinical manifestations of Hirschsprung's disease in children aged 1 to 3 years

О.О. Курташ¹, В.П. Прытула^{2,3}, В.Ф. Рибальченко⁴, С.Ф. Хуссейні^{2,3}

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

⁴Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Clinical manifestations of Hirschsprung's disease (HD) in children aged 1 to 3 years depend on many factors, namely the extent of colonic aganglionosis (CA), the age of patients, the presence of associated congenital malformations and severe complications.

Purpose — to study the features of the clinical manifestations of HD in children aged 1 to 3 years for the early detection and verification of this pathology.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of the clinical manifestations of HD in 268 children aged 1 to 3 years: 74 (27.62%) children with the rectal form of HD, 187 (69.77%) with rectosigmoid form and 7 (2.61%) with subtotal form. Associated malformations were found in 50 (18.66%). To study the clinical course, we considered the anamnesis, physical examination, data of general clinical laboratory indicators of blood, urine and feces, electrocardiography, neurosonography, echocardiography, ultrasound and X-ray diagnostics.

Results. Hypotrophy was found in 54 (20.15%) children: the first degree in 9 (3.36%) children, the second degree in 34 (12.69%) and the third degree in 11 (4.1%) patients. Laboratory tests revealed mild anemia in 4 (1.49%), moderate anemia in 11 (4.1%), and severe anemia in 31 (11.57%) children. The HD course was complicated by enterocolitis in 25 (33.78%) of 74 patients with rectal, in 86 (46.52%) of 187 children with rectosigmoidal and in 7 (100%) of 7 children with subtotal CA. Toxic megacolon was diagnosed in 6 (3.21%) patients.

Conclusions. Associated malformations and late diagnosis are the main causes of severe complications of HD in children aged 1 to 3 years: enterocolitis (44.03%), toxic megacolon (4.85%), hypotrophy (20.15%) and anemia (17.16%).

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of all institutions mentioned in the work. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Hirschsprung's disease, children, enterocolitis, anemia, hypotrophy, associated malformations.

Вступ

Хвороба Гіршпрунга (ХГ), або агангліоз кишечника (АК), є відносно поширеною причиною кишкової непрохідності в дітей, яка трапляється

до 1:2000 живих немовлят [1,12]. Вона характеризується відсутністю гангліозних клітин у дистальному відділі кишечника, починаючи від внутрішнього сфінктера та поширюючись проксимальніше на різні відстані. Згідно з ембріологією, у плода людини на 5-му тижні

вагітності нейробласти нервового гребеня вперше з'являються в стравоході, що розвивається, а потім мігрують у краніокаудальному напрямку до анального каналу впродовж наступних 5–12-го тижнів вагітності. Відсутність гангліонозних клітин при ХГ пояснюється зупинкою міграції клітин нервового гребеня [3,11,18]. Чим раніше зупиняється міграція нейробластів, тим довшим залишається агангліонозний сегмент. Нестача гангліонозних клітин призводить до відсутності перистальтики в ураженій ділянці кишки та до розвитку кишкової обструкції [10].

Зазвичай ХГ має діагностуватися невдовзі після народження через відсутність самостійного відходження меконія після перших 24 годин життя. Проте інтерпретація цього симптому буває різною, що здебільшого є підґрунтям до нехтування своєчасним оцінюванням клінічних проявів недуги протягом тривалого часу [13,14,23].

Симптоматика ХГ змінюється залежно від протяжності агангліонозного сегмента. Досить часто клінічний перебіг може відрізнитися навіть у пацієнтів з однаковою протяжністю агангліонозного сегмента. Результати великих мультицентрових досліджень провідних клінік світу, які мають досвід лікування дітей з ХГ, свідчать, що в 78,4% випадків трапляються ізольовані варіанти захворюваності ХГ, у 9,9% дітей АК спостерігається при хромосомних аномаліях, в 1,1% пацієнтів ХГ поєднується з генетичними синдромами. В 11,6% дітей перебіг ХГ погіршений наявністю складних структурних супутніх вад розвитку, таких як вроджені вади серця (дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки), вади дихальної системи, шлунково-кишкового тракту (атрезія дванадцятипалої кишки, атрезія тонкої або товстої кишки, аноректальні аномалії), розщілини твердого та м'якого піднебіння, дефекти передньої черевної стінки, вади сечовидільної системи, вади опорно-рухового апарату тощо [2,4,12].

Запізнена діагностика АК призводить до появи та швидкого прогресування тяжких ускладнень, таких як ентероколіт (ЕК), асоційований з ХГ, і токсичний мегаколон (ТМ), що діагностуються від 57% до 68% залежно від довжини АК та стану пацієнта на момент госпіталізації [5,7,19]. Ці ускладнення спричиняють розвиток сепсису, органної та поліорганної недостатності з летальними наслідками, які на сьогодні, за різними даними, становлять від 5% до 50% [6,8].

Тому раннє виявлення клінічних симптомів ХГ у дітей віком від 1 до 3 років з урахуванням протяжності агангліонозної ділянки на тлі супутніх вад розвитку визначають актуальність цього дослідження.

Мета дослідження — вивчити особливості клінічних проявів ХГ у дітей віком від 1 до 3 років для раннього виявлення та верифікації цієї патології.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз клінічного перебігу ХГ у дітей віком від 1 до 3 років з урахуванням протяжності АК; оцінено значущість клінічних симптомів для ранньої верифікації цієї патології. За період 1980–2021 рр. у клініці хірургії дитячого віку Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» та в клініці хірургії дитячого віку Івано-Франківського національного медичного університету на базі Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні перебувало на обстеженні та лікуванні 268 дітей віком від 1 до 3 років, які страждали на ХГ. Серед них із ректальною формою АК було 74 (27,61%) пацієнти, з ректосигмоподібною — 187 (69,77%), із субтотальною — 7 (2,62%) дітей. Пацієнтів віком від 1 до 3 років із тотальним АК на етапі діагностики не було. Хлопчиків було 215 (80,22%), а дівчаток — 53 (19,78%). До дослідження залучено пацієнтів лише віком від 1 до 3 років. Дітей віком до 1 року до дослідження не залучали, оскільки пацієнти періоду новонародженості та грудного віку становлять окрему специфічну категорію діагностичного алгоритму.

Для вивчення клінічної картини вивчено анамнез, проведено фізикальне обстеження, досліджено дані загальноклінічних лабораторних показників крові та сечі, копрологічного та мікробіологічного дослідження калу, електрокардіографії, нейросонографії, ехокардіографії, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та заочеревинного простору, рентгенографії органів грудної клітки та черевної порожнини.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна картина перебігу різних форм АК у дітей віком від 1 до 3 років мала певні особливості та відмінності, враховуючи, що діти тривало страждали на цю недугу. До направлення в клініку всі пацієнти отримували повний комплекс консервативних заходів, спрямованих на відновлення пасажу кишкового вмісту, але результат не був достатньо ефективним. Для прикладу, застосування лактулозовмісних препаратів, окрім часткової ліквідації здуття живота у 247 (92,16%) дітей, не мав позитивного ефекту, а у 21 (7,84%) пацієнта ефект був сумнівним. На момент направлення досліджувані нами пацієнти мали такі діагнози: функціональні закрепи — 47 (17,54%) дітей, дисбактеріоз кишечника — 32 (11,94%), закрепи змішаного генезу — 69 (25,75%), психогенні закрепи — 29 (10,82%), проктогенні закрепи — 30 (11,19%), ХГ — 61 (22,76%) пацієнт.

Дослідженнями встановлено, що 73 (27,24%) дитини були направлені педіатрами та сімейними лікарями, 113 (42,16%) — дитячими хірургами (з причини відсутності ефекту лікування захворювання), а 82 (30,6%) пацієнти звернулися без направлення з причини відсутності ефекту лікування в лікувальних закладах за місцем проживання.

Дослідження сімейного стану показало, що у 249 (92,91%) випадках сім'ї були повними, а у 19 (7,09%) — неповними. Вік породілей від 40 років був у 39 (14,55%) спостережень. Першою дитиною в сім'ї були новонароджені у 92 (34,33%) випадках, другою — у 104 (38,80%), третьою — у 63 (23,51%), четвертою та більше — у 9 (3,36%) випадках. 12 (4,48%) дітей народилося після використання допоміжних репродуктивних технологій. Шкідливі умови праці (хімічна промисловість та інші) відмічалися у 62 (23,13%) породілей, а 52 (19,40%) вагітних проживали на екологічно забруднених територіях. Сімейний анамнез перебігу та унаслідування (батьки та діти — брати та сестри): ХГ встановлено у 17 (6,34%) родин.

Дослідження перебігу вагітності показало, що у 53 (19,77%) випадках остання перебігала на тлі маловоддя, а у 48 (17,91%) випадках — на тлі багатоводдя. Встановлено, що перебіг вагітності супроводжувався: анемією різних ступенів — у 115 (42,91%) вагітних, преєклампсією різного ступеня — у 43 (16,04%) спостереженнях, уrogenітальною інфекцією —

у 63 (23,50%) випадках, кровотечею в різні терміни вагітності — у 17 (6,34%) спостережень. Натомість гострі респіраторні вірусні інфекції в різні терміни перебігу вагітності відзначалися в 62 (23,13%) спостереженнях. Родорозрішення природним шляхом проводилося у 245 (91,42%) матерів, а шляхом кесаревого розтину — у 23 (8,58%) випадках. За терміном гестації доношеними були 242 (90,3%) пацієнти, а недоношеними — 26 (9,70%) дітей.

Вивчено клінічний перебіг ХГ залежно від протяжності ураження АК (табл. 1).

Усі пацієнти мали затримку відходження першого меконія понад 48 годин після народження, а 7 (2,61%) дітей — понад 72 годин, після встановлення газовідвідної трубки.

На тлі відсутності спорожнення відмічалися здуття живота до контурування петель кишечника на передній черевній стінці в усіх пацієнтів, із яких у 194 (72,39%) випадках декомпресія кишечника була неможливою без встановлення газовідвідної трубки. Водночас 24 (8,95%) дитини мали асиметричне правобічне здуття живота. У подальшому обстеженні в 14 (5,22%) пацієнтів встановили супутню вад розвитку — незавершений поворот кишечника. Масаж черевної стінки був ефективним методом зменшення здуття у 74 (27,61%) дітей, які мали ректальну форму АК. Затримка фізіологічного набирання ваги на тлі аліментарної недостатності (гіпотрофії) спостерігалася у 54 (20,15%) пацієнтів, з яких 5 (1,86%) дітей були із субтотальною, 31 (11,57%) — із ректосигмоподібною, 18 (6,72%) — із ректальною формами АК.

Блювання, як клінічний прояв obtураційної непрохідності кишечника, спостерігалася в усіх пацієнтів, але воно різнилося за часом появи та за характером залежно від протяжності АК та від наявності супутніх вад розвитку. Синдрому блювання в усіх 268 (100%) пацієнтів передувала відмова від харчування (початок розвитку аліментарної недостатності) та відрижка повітрям. Встановлено, що момент появи зригування та блювання корелював із протяжністю АК. Так, при ректальній формі АК у 74 (27,61%) дітей відрижка вперше відмічалася у віці 5–6 місяців, а блювання — у 7–8 місяців. У 187 (69,78%) пацієнтів із ректосигмоподібною формою АК відрижка вперше з'явилася у віці 4–5 місяців, а блювання — у 5–6 місяців. У всіх (7 (2,61%)) дітей із субтотальною формою АК відрижка з'явилася з 2–3 місяців життя, а блювання — із 3–4 міся-

Таблиця 1

Характеристика клінічних проявів хвороби Гіршпрунга в дітей віком від 1 до 3 років залежно від протяжності ураження агангліозу кишечника, абс. (%)

Клінічні прояви	Протяжність ураження АК			Разом
	1	2	3	
Відсутність першого спорожнення понад 48 годин після народження	74 (27,61)	187 (69,77)	7 (2,61)	268 (100)
Здуття живота до контурування петель кишечника на передній черевній стінці, з них із супутніми вадами розвитку травного каналу	74 (27,61) 3 (1,12)*	187 (69,77) 14 (5,22)*	7 (2,61) 7 (2,61)*	268 (100) 24 (8,96)*
Затримка фізіологічного набирання ваги на тлі аліментарної недостатності (гіпотрофія)	18 (6,72)	31 (11,57)	5 (1,87)	54 (20,15)
Блювотні маси на початку недуги — застійним вмістом, з часом — зеленого, а за тривалого блювання — коричневого кольору, з них із супутніми вадами розвитку травного каналу	74 (27,61) 1 (0,37)*	187 (69,77) 7 (2,61)*	7 (2,61) 6 (2,24)*	268 (100) 14 (5,22)*
Фізіологічні спорожнення відсутні, а при введенні в анус трубки — вибухове спорожнення аж до діареї	49 (18,28)	101 (37,69)	7 (2,61)	150 (55,97)
Ентероколіт	25 (9,33)	86 (32,09)	7 (2,61)	118 (44,03)
Токсичний мегаколон	—	6 (2,24)	7 (2,61)	13 (4,85)
Анемія різного ступеня	13 (4,85)	26 (9,70)	7 (2,61)	46 (17,16)
Усього	74 (27,61)	187 (69,77)	7 (2,61)	268 (100)

Примітки: 1 — ректальний АК, 2 — ректосигмоподібний АК, 3 — субтотальний АК.

ців життя. На початку недуги блювотні маси мали характер застійного шлункового вмісту, з часом (через 2–3 тижні) — зеленого кольору, а за тривалого блювання (більше 1 місяця) — коричневого кольору. Водночас у 14 (5,22%) пацієнтів, які мали супутню ваду розвитку шлунково-кишкового тракту (незавершений поворот кишечника), симптоми відрижки, зригування та блювання проявлялися на 20–30 днів раніше.

Фізіологічні спорожнення калу були відсутні в усіх 268 (100%) пацієнтів із ХГ віком від 1 до 3 років. Поміж тим, масаж передньої черевної стінки у 74 (27,61%) дітей із ректальною формою АК був частково ефективним засобом упродовж 5–10 місяців життя. У цих пацієнтів спершу зменшилося здуття живота, але в подальшому для спорожнення використовували газовідвідну трубку. У 25 (9,33%) із 74 (27,61%) пацієнтів із ректальним агангліозом встановлено ЕК.

У 94 (35,07%) пацієнтів із ректосигмоподібною формою АК на 2–3-му місяці життя спорожнення досягалося встановленням газовідвідної трубки, спочатку — через день, а в подальшому — щоденно. У 86 (32,09%) із цих пацієнтів виявлено ЕК, а у 6 (2,24%) дітей — ТМ.

Субтотальна форма АК у 7 (2,61%) дітей уже з 2–3-го місяця життя мала більш ранній клінічний прояв із виразнішим характером непрохідності. Ці діти з причини такого прояву були направлені до клініки. Вони мали як ЕК, так і ТМ.

Помітною характерною ознакою наявності ЕК і ТМ у пацієнтів із ХГ було те, що після введення ректальної газовідвідної трубки виникало вибухове спорожнення, аж до діареї, що потребувало проведення іригації товстої кишки в 118 (44,03%) пацієнтів.

На загал, протяжність АК значно впливала на появу найтяжчих ускладнень ХГ — ЕК і ТМ. ЕК ускладнював перебіг ХГ у 25 (33,78%) із 74 пацієнтів із ректальним АК, у 86 (46,52%) із 187 дітей із ректосигмоподібним і у 7 (100%) дітей із субтотальним АК. ТМ діагностувався в 6 (3,21%) пацієнтів із ректосигмоподібним і у 7 (100%) дітей із субтотальним АК.

Встановлено, що тривала аліментарна недостатність і тривала калова інтоксикація з порушенням спорожнення кишечника, а також ЕК у 118 (44,03%) дітей слугували підґрунтям до розвитку різного ступеня анемії — у 46 (17,16%) пацієнтів, із яких при ректальній формі АК — у 13 (4,85%), при ректосигмоподібній формі АК — у 26 (9,70%), при субтотальній формі АК — у 7 (2,61%) випадках.

Клінічний перебіг різних за протяжністю форм АК певною, а інколи і значною, мірою залежав від наявності супутніх вад розвитку (табл. 2). Супутні вади розвитку спостерігалися в 50 (18,66%) із 268 досліджуваних нами пацієнтів. Клінічний перебіг АК у 16 (5,97%) пацієнтів можливо було встановити тільки після прискіпливого вивчення скарг та анамнезу, із яких у 2 (0,75%) дітей виявлялася внутріш-

Таблиця 2

Супутні вроджені вади розвитку в 50 із 268 пацієнтів віком від 1 до 3 років із хворобою Гіршпрунга

Супутні вроджені вади розвитку	Абс. (%)
Вроджені вади серця	9 (3,36)
Муковісцидоз	2 (0,75)
Гдронефроз	6 (2,24)
Інші вади розвитку нирок	5 (1,86)
Кіста діафрагми	1 (0,37)
Внутрішня черевна грижа	2 (0,75)
Незавершений поворот кишкового	14 (5,22)
Дивертикул Меккеля	8 (2,99)
Кіста яєчника	3 (1,12)
Усього	50 (18,66)

Таблиця 3

Залежність протяжності ураження агангліозу кишечника та розвитку ентероколіту в пацієнтів віком від 1 до 3 років із хворобою Гіршпрунга, абс. (%)

Протяжність ураження АК	Пацієнти з ХГ	Серед яких діти з ЕК
Ректальна	74 (27,61)	25 (9,33)
Ректосигмоподібна	187(69,78)	86 (32,08)
Субтотальна	7 (2,61)	7 (2,62)
Усього	268 (100)	118 (44,03)

ня черевна грижа та у 14 (5,22%) пацієнтів — незавершений поворот кишкового. При незавершеному повороті кишкового здуття передньої черевної стінки на одному із етапів було більш вираженим праворуч, а в подальшому мало місце тотальне здуття живота. При внутрішній черевній грижі на початкових етапах діагностики відмічалось здуття у верхніх відділах живота праворуч із подальшим симетричним здуттям усієї черевної порожнини. За результатами ультразвукового дослідження у 3 (1,12%) дітей виявлено кісту правого яєчника. У 8 (2,99%) інших пацієнтів інтраопераційно відзначено дивертикул Меккеля. Підозру на наявність кісти діафрагми встановлено за попередніми результатами оглядової рентгенографії органів черевної порожнини, а в подальшому за допомогою комп'ютерної томографії чітко візуалізовано кісту лівого купола діафрагми. Вади розвитку нирок виявлено в 11 (4,10%) пацієнтів та моніторизовано урологами в післяопераційному періоді. Вроджені вади розвитку серця встановлено в 9 (3,36%) дітей під час повноцінного доопераційного обстеження ХГ. Серед них — дефекти міжпередсердної (1 (0,37%) дитина) та міжшлуночкової перегородки (2 (0,75%) пацієнти), відкрите овальне вікно (4 (1,50%) випадки) та додаткові хорди в порожнині шлуночків (2 (0,75%) дитини). Усіх цих пацієнтів оглянуто та консультовано кардіологом і кардіохірургом. Муковісцидоз встановлено у 2 (0,75%) пацієнтів трирічного віку, які упродовж тривалого періоду отримували

патогенетичне лікування попри відсутність результату; і тільки за допомогою іригоскопічного обстеження встановлено правильний діагноз ХГ.

Різні методи консервативного лікування закрепи до діагностики АК були підґрунтям розвитку ЕК у 118 (44,03%) пацієнтів (табл. 3). Водночас у 150 (55,97%) пацієнтів, які не мали ознак ЕК, також були проблеми із самостійним спорожненням кишечника, бо тільки щоденні очисні клізми та встановлення газовідвідної трубки допомагали спорожнити кишечник від вмісту та газів.

Встановлено, що ЕК клінічно підтверджено у 118 (44,03%) пацієнтів, який проявлявся: тотальним здуттям черевної порожнини; відсутністю самостійного фізіологічного спорожнення, а після встановлення газовідвідної трубки відбувалося вибухове спорожнення аж до діареї; характерні випорожнення з водянистим і гнильним застійним запахом. У 13 (4,85%) пацієнтів було значне здуття живота та виражені інтоксикаційні прояви, що вказували на розвиток ТМ.

Важливим діагностичним тестом, що вказував на гостроту перебігу ХГ, було вимірювання загальної температури тіла. Звісно, що в частині пацієнтів, які напередодні до госпіталізації отримали серію очисних лікувальних клізм, температура тіла була в межах норми (до 37,0°C) — у 92 (34,33%) дітей. У решти пацієнтів відмічалась гіпертермія тіла: субфебрильна температура (37,1–38°C) — у 58 (21,64%); помірної фебрильна (38,1–39°C) — у 59 (22,02%); висока

Таблиця 4

Залежність протяжності ураження агангліозу кишечника та розвитку анемії в пацієнтів віком від 1 до 3 років із хворобою Гіршпрунга, абс. (%)

Протяжність ураження АК	Пацієнти з ХГ	Серед яких діти з анемією			
		разом	легкого ступеня	середнього ступеня	тяжкого ступеня
Ректальна	74 (27,61)	13 (4,85)	2 (0,75)	5 (1,87%)	6 (2,24)
Ректосигмоподібна	187 (69,78)	26 (9,70)	2 (0,75)	6 (2,24%)	18 (6,72)
Субтотальна	7 (2,61)	7 (2,61)	–	–	7 (2,61)
Усього	268 (100)	46 (17,16)	4 (1,49)	11 (4,10)	31 (11,57)

Таблиця 5

Залежність протяжності ураження агангліозу кишечника та розвитку гіпотрофії в пацієнтів віком від 1 до 3 років із хворобою Гіршпрунга, абс. (%)

Протяжність ураження АК	Пацієнти з ХГ	Серед яких діти з гіпотрофією			
		разом	1-го ступеня	2-го ступеня	3-го ступеня
Ректальна	74 (27,61)	18 (6,71)	5 (1,87)	11 (4,10)	2 (0,75)
Ректосигмоподібна	187 (69,78)	31 (11,57)	2 (0,75)	21 (7,84)	8 (2,99)
Субтотальна	7 (2,61)	5 (1,87)	2 (0,75)	2 (0,75)	1 (0,37)
Усього	268 (100)	54 (20,15)	9 (3,36)	34 (12,69)	11 (4,10)

фебрильна (39,1–41°C) – у 46 (17,16%), гіперпіретична (понад 41°C) – у 13 (4,85%) пацієнтів із ТМ. У пацієнтів із гіпертермією (яка вказувала на запальний процес у кишечнику) після встановлення газовідвідної трубки та іригації кишечника температура тіла знижувалася до субфебрильних і нормальних показників у 119 (44,40%) випадках. У 57 (21,27%) пацієнтів, які мали протяжні форми АК, а також ЕК і ТМ, іригація кишечника була недостатньою. Копрологічне дослідження вказувало на виражений запальний процес: лейкоцити – $31,34 \pm 1,25$ в полі зору, еритроцити – $13,27 \pm 2,11$ в полі зору, слиз (++++), що вказувало на наявність процесів гниття в кишечнику.

Порушення пасажу по кишечнику з перевалюванням процесів гниття над розщепленням було запорукою розвитку аліментарної недостатності. Попри повноцінне харчування, 214 (79,85%) пацієнтів були худорлявої статури (астенічні), а 54 (20,15%) дитини мали різного ступеня гіпотрофію. У 46 (17,16%) пацієнтів виявлена анемія (табл. 4). У 222 (82,84%) дітей віком від 1 до 3 років з ХГ показники гемоглобіну та еритроцитів були на нижній межі норми. У визначенні ступеня анемії керувалися такими показниками: анемія легкого ступеня – рівень гемоглобіну 110–90 г/л, кількість еритроцитів до $3,5 \times 10^{12}/л$; анемія середнього ступеня – рівень гемоглобіну 90–70 г/л, кількість еритроцитів до $2,5 \times 10^{12}/л$; анемія тяжкого ступеня – рівень гемоглобіну до 70 г/л, кількість еритроцитів до $2,5 \times 10^{12}/л$. Стосовно лейкоцитозу виділяли помірний лейкоцитоз ($9\text{--}15 \times 10^9/л$) і високий рівень лейкоцитозу ($15\text{--}50 \times 10^9/л$) [18].

Лабораторними дослідженнями в 4 (1,49%) пацієнтів підтверджено анемію легкого ступеня, в 11 (4,1%) дітей – середнього ступеня, у 31 (11,57%) дитини – тяжкого ступеня. Помірний лейкоцитоз виявлено в 139 (51,87%) пацієнтів. Високий рівень лейкоцитозу, що вказує на гостроту процесу, виявлено у 129 (48,13%) пацієнтів, із яких у 118 (44,03%) дітей з ЕК та в 54 (20,15%) пацієнтів із гіпотрофією.

Клінічними обстеженнями та моніторингом фізикальних даних у 54 (20,15%) дітей віком від 1 до 3 років із ХГ встановлено гіпотрофію різного ступеня тяжкості (табл. 5). До першого ступеня гіпотрофії віднесено дітей з дефіцитом маси тіла 10%–20%, до другого – 20–30%, а до третього – понад 30%. Відставання приросту маси тіла до 10% вважали незначним [18]. Перший ступінь гіпотрофії виявлено у 9 (3,36%) дітей, другий – у 34 (12,69%), третій – в 11 (4,1%) пацієнтів.

Досліджуючи клінічний перебіг, встановлено стадійність перебігу ХГ у дітей віком від 1 до 3 років. Гостру стадію перебігу недуги діагностовано в 119 (44,40%) пацієнтів, підгостру – у 101 (37,69%), хронічну – у 48 (17,91%) дітей (табл. 6). Стадійність перебігу АК тісно пов'язана з тими ускладненнями, які діагностовані в пацієнтів, зокрема: ЕК – у 118 (44,03%) пацієнтів, анемія – у 31 (11,57%), гіпотрофія – у 54 (20,15%) випадках. Характер клінічного перебігу певною мірою залежить як від обґрунтованості консервативних методів декомпресії та іригації товстої кишки, так і від термінів направлення до спеціалізованого хірургічного відділення.

Захворюваність дітей на ХГ, за різними даними, становить 1:3500–5000 живих немов-

Таблиця 6

Стадії клінічного перебігу хвороби Гіршпрунга в дитячому віці від 1 до 3 років залежно від протяжності ураження агангліозу кишечника

Протяжність ураження АК	Пацієнти з ХГ	Стадія клінічного перебігу ХГ		
		гостра	підгостра	хронічна
Ректальна	74 (27,61)	31 (11,57)	26 (9,70)	17 (6,34)
Ректосигмоподібна	187 (69,78)	84 (31,34)	73 (27,24)	30 (11,19)
Субтотальна	7 (2,61)	4 (1,49)	2 (0,75)	1 (0,37)
Усього	268 (100)	119 (44,40)	101 (37,69)	48 (17,91)

лят [2,4,17,21]. Проте все більше трапляється повідомлень, що ХГ спостерігається набагато частіше — до 1:2000 живих немовлят [11]. Така тенденція до зростання частоти захворювання, скоріше за все, пов'язана з прогресуванням діагностики цієї патології.

Хлопчики помітно частіше хворіють за дівчаток — 4:1, а сімейний характер АК становить від 5% до 20% [1,10]. У нашому дослідженні сімейний характер (батьки та діти — брати та сестри) ХГ встановлено в 17 (6,34%) родин.

Протяжність агангліонарної ділянки, за літературними даними, варіює від ураження короткого сегмента, що охоплює пряму та сигмоподібну кишку (75–80% випадків), до тотального агангліозу товстої кишки (5–7% випадків) [1,7,12]. Від 10% до 15% випадків, які називають «хворобою довгого сегмента», виявляють агангліоз проксимальніше сигмоподібної кишки, або субтотальну форму ХГ [16,21]. У нашому дослідженні за результатами аналізу пацієнтів із ХГ віком від 1 до 3 років виявлено таку протяжність АК: ректальна форма — у 74 (27,62%), ректосигмоподібна форма — у 187 (69,77%), субтотальна форма — у 7 (2,61%) пацієнтів. Пацієнти з тотальним АК до нашого дослідження не входили.

Якщо в дитини в анамнезі є затримка відходження калу з періоду новонародженості, то слід подумати про наявність у неї ХГ. Першими ознаками ХГ новонародженого пацієнта є: доношена дитина з роздутим животом, яка погано сприймає годування, із частими зригуваннями, періодичним блюванням і затримкою відходження меконія. У багатьох випадках ректальний огляд або введення ректальної газовідвідної трубки спричиняє відходження меконія та полегшує початкові прояви гострої кишкової непрохідності [1,4].

Існує різна інтерпретація щодо правильного оцінювання часу відходження меконія в новонароджених дітей. Вважається, що серед нормальних доношених немовлят 98% виділяють меконій протягом перших 24 годин життя, а решта виробляє своє перше випорожнення

меконієм до 48 годин [1,6,18]. Завжди вважалося, що понад 90% немовлят із ХГ не виділяють меконія протягом перших 24 годин життя [1,17]. Проте кілька авторів зазначають, що понад 40% новонароджених із ХГ виділяють меконій у перші 24 години життя [8,10,20]. Тому відсутність в анамнезі затримки виділення меконія не повинна бути причиною відмови від ректальної аспіраційної біопсії для підтвердження наявності АК [23].

Інтестинальний анамнез, що свідчить про гостру кишкову непрохідність, є рідкісним, за винятком дітей із тотальним агангліозом товстої кишки [15,17]. Іноді слід розглядати діагноз ХГ за наявності незрозумілої перфорації товстої кишки, хоча це є рідкісним проявом [21,24]. Деякі діти не мають симптомів обструкції в неонатальному періоді, а симптоми непрохідності кишок з'являються пізніше, у дитинстві або в дорослому віці — сильними закрепками, хронічним здуттям живота та затримкою розвитку [3,6,10]. Це найчастіше трапляється в немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, а тривала затримка відходження калу може розвинути після відлучення від грудного вигодовування [18]. Ректальне пальцеве дослідження пацієнтів із ХГ може виявити напруженість заднього проходу [11], однак деякі автори вважають цей висновок недостовірним [1], з чим ми також погоджуємося.

Діарея, лихоманка та здуття живота з токсемією при ХГ завжди є симптомами ЕК і ТМ, що залишаються найсерйознішими ускладненнями АК [19]. Повідомляється, що частота ЕК і ТМ у пацієнтів з АК коливається в межах від 12% до 58% [20,22]. Останні літературні дослідження свідчать, що частота передопераційного ЕК і ТМ значно вища в пацієнтів, у яких діагноз ХГ встановлений у постнеонатальному періоді, підкреслюючи важливість швидкої діагностики [24]. У нашому дослідженні ЕК, асоційований з ХГ, встановлено у 118 (44,03%), а ТМ — у 13 (4,85%) із 268 пацієнтів.

Достеменно відомо, що при несвоечасній діагностиці та лікуванні ХГ незалежно від про-

тяжності АК і розвитку ускладнень (ЕК, ТМ, анемії, гіпотрофії) є висока вірогідність летальності. Летальність при ХГ, пов'язана з ЕК і ТМ, коливається в межах від 5% до 50% [9,25]. У нашому дослідженні летальних випадків не виявлено.

Висновки

Перебіг і виразність клінічних проявів ХГ у дітей віком від 1 до 3 років залежить від протяжності АК та наявності супутніх вроджених вад розвитку.

Найбільш об'єктивними клінічними ознаками, які дають змогу вчасно встановити діагноз ХГ у дітей віком від 1 до 3 років, є відсутність

відходження меконія протягом перших 48 годин і більше (100%), здуття живота (100%), блювання застійним шлунковим і кишковим вмістом (100%), а також затримка фізіологічного набирання ваги на тлі аліментарної недостатності з розвитком гіпотрофії та анемії (20,15%).

Супутні вади розвитку та запізнiла діагностика є основними причинами появи тяжких ускладнень ХГ у дітей віком від 1 до 3 років — ЕК (44,03%), ТМ (4,85%), гіпотрофії (20,15%) та анемії (17,16%).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Avansino JR, Levitt MA. (2017). Hirschsprung disease. In *Fundamentals of pediatric surgery*, 2, Mattei P. et al (eds.). Springer International Publishing, Cham: 513–524.
- Bandr e E, Kabor e RA, Ouedraogo I, Sor e O, Tapsoba T, Bambara C et al. (2010). Hirschsprung's disease: Management problem in a developing country. *Afr J Paediatr Surg*. 7: 166–168.
- Chumpitazi B, Nurko S. (2008). Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders: Challenges and a Clinical Update. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 4: 140–148.
- Ekenze SO, Ngaikedi C, Obasi AA. (2011). Problems and outcome of Hirschsprung's disease presenting after 1 year of age in a developing country. *World J Surg*. 35: 22–26.
- Frykman PK, Short SS. (2012). Hirschsprung-Associated Enterocolitis: Prevention and Therapy. *Semin Pediatr Surg*. November. 21 (4): 328–335. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.007.
- Garg SR, Sathe PA, Taware AC, Surve KM. (2016). Fatal Toxic Megacolon in a Child of Hirschsprung Disease. *J Clin Diagn Res*. 10 (12): ED03-ED05. Published online 2016 Dec 1. doi: 10.7860/JCDR/2016/21075.9083.
- Gershon EM, Rodriguez L, Arbizu RA. (2023). Hirschsprung's disease associated enterocolitis: A comprehensive review. *World J Clin Pediatr*. 12 (3): 68–76. doi: 10.5409/wjcp.v12.i3.68.
- Kapur RP, Smith C, Ambartsumyan L. (2020). Postoperative pullthrough obstruction in Hirschsprung disease: etiologies and diagnosis. *Pediatr Dev Pathol*. 23: 40–59.
- Kawaguchi AL, Guner YS, S omme S, Quesenberry AC, Arthur LG, Sola JE et al. (2021). Management and outcomes for long-segment Hirschsprung disease: A systematic review from the APSA Outcomes and Evidence Based Practice Committee. *J Pediatr Surg*. 56(9): 1513–1523.
- Kyrklund K, Sloots CEJ, de Blaauw I, Bj rnland K, Rolle U, Cavalieri D et al. (2020). ERNICA guidelines for the management of retosigmoid Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 15 (1): 164. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01362-3>.
- Lampus H. (2023). Overview of Hirschsprung Disease: A Narrative Literature Review. *Scientific Journal of Pediatrics*. 1(1): 14–16. <https://doi.org/10.59345/sjped.v1i1.14>.
- Lotfollahzadeh S, Taherian M, Anand S. (2022). Hirschsprung Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562142/>.
- Maxime C, Mellul K, Stirnemann J, Khen-Dunlop N, Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E. (2023). First-year growth trajectory and early nutritional requirements for optimal growth in infants with congenital diaphragmatic hernia: a retrospective cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 109: 2. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-325713>.
- Neuvonen MI, Kyrklund K, Rintala RJ, Pakarinen MP. (2017). Bowel function and quality of life after trans anal endorectal pull-through for Hirschsprung disease: controlled outcomes up to adulthood. *Ann Surg*. 265 (3): 622–629.
- Prytula V, Kurtash O. (2022). Long-term outcomes of mini-invasive methods of surgical treatment of Hirschsprung's disease in children. *Lekarsky obzor*. 71 (3): 111–115.
- Prytula VP, Kurtash OO, Hussaini SF, Rusak PS. (2023). Comparison of clinical results of Transanal Endorectal Pull-Through of the colon with and without laparoscopic assistance in children with Hirschsprung's disease *Paediatric Surgery (Ukraine)*. 2 (79): 71–77. doi: 10.15574/PS.2023.79.71.
- Reategui CO, Spears CA, Allred GA. (2021). Adults Hirschsprung's disease, a call for awareness. A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 79: 496–502. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.01.090>.
- Rennie JM. (2012). *Textbook of Neonatology*. 5 edition. Churchill Livingstone Elsevier: 12. ISBN 978-0-7020-3479-4.
- Rybalchenko VF. (2012). Toxic megacolon, dolichomegacolon in children. *Paediatric Surgery Ukraine*. 4: 5–13. [Рибальченко ВФ. (2012). Токсичний мегаколон, доліхомегаколон у дітей. *Хірургія дитячого віку*. 4: 5–13]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khvd_2012_4_3.
- Sharma S, Gupta DK. (2012). Hirschsprung's disease presenting beyond infancy: Surgical options and postoperative outcome. *Pediatr Surg Int*. 28: 5–8.
- Tran VQ, Mahler T, Dassonville M, Truong DQ, Robert A, Goyens P, Steyaert H. (2018). Long-Term Outcomes and Quality of Life in Patients after Soave Pull-Through Operation for Hirschsprung's Disease: An Observational Retrospective Study. *Eur. J. Pediatr. Surg*. 28 (5): 445–454.
- Van Hasselt Tim et al. (2023). 204 Prematurity and paediatric intensive care admissions: cohort study using a novel large-scale data linkage. *Archives of Disease in Childhood*. 108: 2. URL: https://adc.bmj.com/content/108/Suppl_2/A141.
- Videholm S et al. (2021). Perinatal factors and hospitalisations for severe childhood infections: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 11: e054083. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054083.
- Yan Z, Poroyko V, Gu S, Zhang Z, Pan L, Wang J. (2014). Characterization of the intestinal microbiome of Hirschsprung's disease with and without enterocolitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 445: 269–274.
- Zhu Yao et al. (2023). The impact of early empirical antibiotics treatment on clinical outcome of very preterm infants: a nationwide multicentre study in China. *Italian Journal of Pediatrics*. 49: 14. <https://ijonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-023-01414-x>.

Відомості про авторів:

Курташ Олег Олегович — к.мед.н., доц., доц. каф. дитячої хірургії ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-0675-6952>.

Прытула Василь Петрович — д.мед.н., проф. каф. дитячої хірургії НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0001-9023-5898>.

Рибальченко Василь Федорович — д.мед.н., проф., проф. каф. дитячої хірургії, анестезіології, ортопедії та травматології НУОЗ України ім. П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-1872-6948>.

Хуссейні Саед Файзула — к.мед.н., асистент каф. дитячої хірургії НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0001-6801-3092>.

Стаття надійшла до редакції 01.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.314-002-053.2:621.039.586.006(477)

С.Ф. Любарець, О.В. Савичук, Г.І. Шаповалова

Ретроспективний аналіз каріозного ураження твердих тканин зубів у дітей з радіаційно забруднених унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС територій України

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 76-83. doi: 10.15574/SP.2024.137.76

For citation: Liubarets SF, Savychuk OV, Shapovalova GI. (2024). Retrospective analysis of carious lesions of hard dental tissues in children from the territories of Ukraine contaminated by radiation as a result of the accident at the Chornobyl NPP. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 76-83. doi: 10.15574/SP.2024.137.76.

Актуальність дослідження обумовлена наявністю значного каріозного ураження твердих тканин зубів у дітей з радіаційно забруднених територій унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС).

Мета — провести ретроспективний аналіз інтенсивності карієсу зубів дитячого населення України, мешканців радіаційно забруднених територій, з урахуванням загального стану здоров'я в різні терміни після аварії на ЧАЕС (1993–1996 рр., 2001–2003 рр., 2016–2018 рр.) як підґрунтя для подальшого розроблення комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо цієї патології.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження: 1852 дитини віком 7–15 років — мешканці контамінованих радіонуклідами територій. Оцінка інтенсивності карієсу постійних зубів відповідно до рекомендацій ВООЗ (2013) включала визначення поширеності карієсу та індексну оцінку інтенсивності карієсу постійних зубів (ПЗ): «карієс, пломба, видалений зуб» (КПВ) та «карієс поверхні зуба, пломба на поверхні зуба, видалений зуб» (КпПВ).

Статистичну обробку даних проведено з використанням методів варіаційної статистики (статистичний пакет «IBM SPSS Statistics 20.0.0»).

Результати. У дітей з III зони в 1993–1996 рр. спостерігалася дуже висока інтенсивність карієсу зубів (КПВ — $7,25 \pm 0,77$, КпПВ — $10,92 \pm 1,77$), удвічі вища порівняно з жителями IV зони. У дітей з III та IV зони у 2001–2003 рр. інтенсивність карієсу зубів була вищою за наявності соматичної патології. У 2016–2018 рр. порівняно з періодом 2001–2003 рр. виявлялося суттєве ($p < 0,05$) зниження обох індексів каріозного ураження зубів, імовірно, обумовленого зменшенням ступеня опромінення дітей радіонуклідами.

Висновки. Протягом періоду 1993–1996 рр. найвищі показники інтенсивності карієсу зубів визначались у дітей віком 15 років із III зони порівняно з жителями IV зони. Інтенсивність каріозного ураження зубів протягом періодів 2001–2003 рр. та 2016–2018 рр. знижувалася, хоча і залишалася на високому рівні, що потребує в подальшому розроблення комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо цієї патології.

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, карієс зубів, іонізуюче випромінювання.

Retrospective analysis of carious lesions of hard dental tissues in children from the territories of Ukraine contaminated by radiation as a result of the accident at the Chornobyl NPP

S.F. Liubarets, O.V. Savychuk, G.I. Shapovalova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The relevance of the study is due to the presence of significant carious lesions of the hard tissues of the teeth in children from radiation-contaminated territories as a result of the accident at the Chornobyl nuclear power plant (ChNPP).

Purpose — to conduct a retrospective analysis of the intensity of dental caries in children of Ukraine, residents of radiation-contaminated territories, taking into account the general state of health at different times after the accident at the ChNPP (1993–1996, 2001–2003, 2016–2018) as a basis for the further development of a complex of therapeutic and preventive measures for this pathology.

Materials and methods. The object of the study: 1852 children aged 7–15 — residents of territories contaminated with radionuclides. Assessment of caries intensity of permanent teeth in accordance with WHO recommendations (2013) included determination of caries prevalence and index assessment of caries intensity of permanent teeth (PT): «decayed, missing, filled permanent teeth» (DMFT) and «decayed, missing, filled permanent teeth surfaces» (DMFS). Statistical processing of data was carried out using methods of variational statistics (statistical package «IBM SPSS Statistics 20.0.0»).

Results. In 1993–1996 irradiated children from the III zone had a very high intensity of dental caries (DMFT — 7.25 ± 0.77 , DMFS — 10.92 ± 1.77), twice as high compared to residents of the IV zone. In children from III and IV zones in 2001–2003 the intensity of dental caries was higher in the presence of somatic pathology. In 2016–2018 compared to the period 2001–2003 there was a significant ($p < 0.05$) decrease in both indices of carious lesions, probably due to a decrease in the degree of exposure of children to radionuclides.

Conclusions. During the period 1993–1996 the highest rates of dental caries intensity were determined in 15-year-old children from zone III compared to residents of zone IV. The intensity of dental caries during the periods of 2001–2003 and 2016–2018 decreased, although it remained at a high level, which requires the further development of a complex of treatment and prevention measures for this pathology.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interests.

Keywords: children, dental caries, ionizing radiation.

Вступ

Проблема впливу на організм людини малих доз іонізуючого випромінювання (ІВ) продовжує залишатись актуальною і на сьогодні, через десятиріччя після аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) [1,4–6]. Аварія на ЧАЕС зумовила опромінення населення України різного віку, у тому числі й дитячого, що суттєво вплинуло на стан здоров'я дітей, зокрема, на виникнення стоматологічної патології [2,16]. Контамінація територій України радіонуклідами, особливо Cs^{137} і Sr^{90} , обумовили значний вплив на стан кісткової тканини і зубів, зокрема. Серед патологій твердих тканин зубів превалює їхнє каріозне ураження, поширеність якого у світі серед дітей шкільного віку становить, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [10], до 60–90%, а в Україні визначається на рівні 88–98% [16].

Серед інших важливих факторів, що впливають на розвиток карієсу зубів, мають значення й інші фактори, у тому числі соціально-економічні, пов'язані з особливостями харчування, гігієнічним доглядом за порожниною рота, рівнем надання кваліфікованої стоматологічної допомоги тощо [8,13,14]. За даними літератури, стан здоров'я дітей, наявність соматичної патології, зокрема, захворювань ендокринної та інших систем, зумовлює зростання інтенсивності карієсу зубів, особливо за умов додаткового впливу опромінення внаслідок Чорнобильської катастрофи [16].

Мета дослідження — провести ретроспективний аналіз інтенсивності карієсу зубів дитячого населення України, мешканців радіаційно забруднених територій (РЗТ), з урахуванням загального стану здоров'я в різні терміни після аварії на ЧАЕС (1993–1996 рр., 2001–2003 рр., 2016–2018 рр.) як підґрунтя для подальшого розроблення комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо цієї патології.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкт дослідження — 1852 дитини віком 7–15 років, мешканці контамінованих радіонуклідами територій, обстежених у різні терміни після аварії на ЧАЕС: 1993–1996 рр., 2001–2003 рр., 2016–2018 рр.

На підставі схваленої у 2002 році Кабінетом Міністрів України концепції проекту Закону України «Про внесення змін до Законів України «Про правовий режим території, що зазнала

радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи» та «Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи» від 28.02.1991 № 796–ХІІ [1], РЗТ унаслідок аварії на ЧАЕС передбачають: зону відчуження (І), зону безумовного (обов'язкового) відселення (ІІ), зону гарантованого добровільного відселення (ІІІ) та зону посиленого радіоекологічного контролю (ІV). Групи обстежених дітей сформовано відповідно до місць дозволеного постійного проживання (ІІІ та ІV зони).

Досліджувані групи сформовано відповідно до трьох періодів обстеження: 1993–1996 рр. (через 7–9 років після аварії на ЧАЕС) для дітей трьох вікових груп — 7, 12 і 15 років; 2001–2003 рр. (через 15–17 років після аварії), середній вік дітей обстеженої групи становив $14,2 \pm 0,38$ року; 2016–2018 рр. (30–32 роки після аварії), середній вік дітей обстеженої групи відповідав $13,8 \pm 0,84$ року (табл. 1).

Протягом 1993–1996 рр. обстежено три групи дітей (7, 12 і 15 років), кількість яких для мешканців ІІІ зони становила відповідно 36, 20 і 24 особи; для ІV зони — 84, 176 і 58 осіб. Протягом періоду 2001–2003 рр. обстежено 101 дитину з ІІІ зони та 213 дітей з ІV зони. У 2016–2018 рр. обстежено загалом 328 дітей — мешканців ІІІ і ІV зон. Кількісний розподіл дітей за підгрупами наведено в таблиці 1.

Дозові навантаження для мешканців ІІІ зони (гарантованого добровільного відселення), відповідно до паспортизації населених пунктів, не перевищували $1,1$ мЗв/рік, для жителів ІV зони (посиленого радіоекологічного контролю) — $0,01$ мЗв/рік [4]. Дозові навантаження для евакуйованих із територій безумовного відселення були в діапазоні 10 мЗв/рік — 50 мЗв/рік.

Обстеження дітей, мешканців контамінованих радіонуклідами територій, проведено у відділенні радіаційної ендокринології дитячого віку інституту клінічної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ НАМН України), на базі стоматологічних кабінетів селищних і міських середньо-освітніх шкіл смт. Народичі та м. Овруч Житомирської області, м. Іванків та м. Славутич Київської області. Обстеження дітей, мешканців м. Києва, проведено на кафедрі дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань Національного медичного університету імені

Таблиця 1

Розподіл дітей, постраждалих унаслідок аварії на ЧАЕС, мешканців III та IV радіаційно забруднених зон, обстежених протягом 1993–2018 рр.

Обстежена група	Період досліджень				
	1993–1996 рр. (7–9 років після аварії на ЧАЕС)			2001–2003 рр. (15–17 років після аварії на ЧАЕС), середній вік 14,2±0,38 року	2016–2018 рр. (30–32 роки після аварії на ЧАЕС), середній вік 13,8±0,84 року
	7 років	12 років	15 років		
III зона, Житомирська обл.	36	20	24	–	328
III зона, Київська обл.	–	–	–	–	
III зона, загалом	36	20	24	101	
IV зона, Житомирська обл.	19	33	–	–	
IV зона, Київська обл.	–	44	19	111	
IV зона, Київська обл. – евакуйовані з м. Прип'ять	65	99	39	102	–
IV зона, загалом	84	176	58	213	–
Контрольна група (неопромінені)					
Практично здорові	23	50	21	40	258
ХЗ у стадії компенсації	–	–	–	50	367
Загалом обстежених	143	246	103	404	953

Примітка: ХЗ — хронічні захворювання.

О.О. Богомольця, у ДЗ «Дитячий спеціалізований (спеціальний) санаторій «Джерело» МОЗ України», у ліцеї «Універсум» (м. Київ). Обстеження дітей, мешканців Полтавської області, проходило на базі стоматологічного відділення поліклініки Шишацької центральної районної лікарні.

Групи контролю (неопромінені діти) для кожного з трьох вищезазначених періодів обстеження рандомізовано відповідно до груп обстеження з урахуванням віку та статі. Група контролю для періоду обстеження 1993–1996 рр. становила: 23 дитини віком 7 років, 50 дітей віком 12 років та 21 дитина віком 15 років. Групи контролю для періодів 2001–2003 рр. та 2016–2018 рр. становили відповідно 40 та 258 осіб.

Інтенсивність карієсу постійних зубів оцінено відповідно до рекомендацій комітету експертів ВООЗ (2013), що включало визначення поширеності карієсу та інтенсивності карієсу постійних зубів (ПЗ) за показниками карієс, пломба, видалений зуб (КПВ) та карієс поверхні зуба, пломба на поверхні зуба, видалений зуб (КпПпВ) [11].

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою методів варіаційної статистики із застосуванням статистичного пакету «IBM SPSS Statistics 20.0.0». Для досліджень, виконаних протягом 1993–1996 рр. та 2001–2003 рр., для первинної статистичної обробки передбачено розрахунок середнього арифметичного (M) та похибки середнього арифме-

тичного (m). Для досліджень, виконаних у 2016–2018 рр., статистична обробка включала розрахунок середнього арифметичного (M) і середнього квадратичного відхилення (δ).

Під час виконання роботи дотримано основних принципів біоетики: узято інформовану згоду від батьків (опікунів) на участь дитини в дослідженні, дотримано основних принципів Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (2008 р.), а також Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (2007 р.) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.).

Результати дослідження та їх обговорення

За даними проведеного в 1993–1996 рр. дослідження серед дітей, мешканців РЗТ, віком 7 років поширеність карієсу ПЗ була найменшою в Київській області — 38,46±6,03% (IV зона). У дітей Житомирської області цей показник був вищим і дорівнював 48,0±9,99% (III зона) та 63,16±11,07% (IV зона).

Інтенсивність карієсу ПЗ у дітей Житомирської області віком 7 років становила 0,88±0,09 (КПВ, III зона) та 1,74±0,40 (КПВ, IV зона), тобто протягом року після прорізування перших постійних молярів вони мали 1–2 каріозні зуби. У контрольній групі каріозного ураження постійних зубів не діагностовано (p<0,01) (табл. 2).

Аналіз стану твердих тканин зубів у 12-річних дітей виявив аналогічні тенденції. Максималь-

Таблиця 2

Інтенсивність карієсу зубів у дітей, мешканців III та IV зон радіаційного забруднення, обстежених протягом 1993–1996 рр.

Обстежена група	Індекс інтенсивності карієсу					
	7 років		12 років		15 років	
	КПВ (M±m)	КпПпВ (M±m)	КПВ (M±m)	КпПпВ (M±m)	КПВ (M±m)	КпПпВ (M±m)
III зона, Житомирська обл.	0,88±0,09 ¹	0,88±0,09 ¹	4,40±0,05 ¹	6,88±1,69 ¹	7,25±0,77 ¹	10,92±1,77 ¹
IV зона, Житомирська обл.	1,74±0,40 ¹	2,26±1,77 ¹	4,41±0,49 ¹	5,86±0,70	–	–
IV зона, Київська обл.	–	–	3,77±0,34	4,26±0,40	3,47±0,86	5,16±1,37
IV зона, Київська обл., евакуйовані з м. Прип'ять	0,89±0,16 ¹	1,00±0,19 ¹	2,94±0,24 ¹	3,17±0,27	3,18±0,37	3,46±0,46
Контрольна група (неопромінені)	0	0	0,92±0,09	1,40±0,88	3,09±0,39	4,71±0,88

Примітка: ¹ — вірогідна відмінність показників обстежених груп відносно контрольної групи (p<0,01).

ною поширеність карієсу була серед дітей, мешканців Житомирської області, — 96,55±3,39% (IV зона), що майже в 2 рази перевищувала показник контрольної групи — 44,0±9,93% (Полтавська область). За даними літератури, при обстеженні дитячого населення контамінованих регіонів Рівненської області в аналогічні терміни після аварії на ЧАЕС, поширеність каріозного ураження постійних зубів визначалася на рівні 73,11±3,84% [12].

Інтенсивність карієсу зубів була також високою в обстежених дітей Житомирської області: КПВ — 4,41±0,49 (IV зона; p<0,01); 4,40±0,05 (III зона; p<0,01). Серед обстежених 12-річних дітей IV зони Київської області інтенсивність карієсу була дещо меншою і становила 3,77±0,34, а в переміщених евакуйованих — 2,94±0,24 (p<0,01). У контрольній групі 12-річних дітей індекс КПВ дорівнював 0,92±0,09, що майже в 3,2–4,8 рази був нижчим порівняно з дітьми з РЗТ (табл. 2). Отримані нами даним щодо інтенсивності карієсу постійних зубів у опроміненних дітей відповідають даним досліджень 1994–1995 рр. [12], де індекс КПВ у дітей, постійних мешканців РЗТ, визначався на рівні 4,64±0,24.

Аналізуючи отримані дані обстеження дітей у 1993–1996 рр., можна дійти висновку, що найбільш інформативними щодо оцінювання впливу фактора опромінення безпосередньо в післяаварійний період на рівень захворюваності на карієс є дані порівняльного аналізу рівнів інтенсивності карієсу саме серед вищевказаних груп дітей, оскільки обстежені діти 7 та 12 років на момент аварії були відповідно віком 0–3 роки і 2–5 років, та з урахуванням того, що первинна мінералізація емалі ПЗ починається з перших місяців життя і активно триває до 5–6 років, існує вірогідність впливу на цей процес різноманітних негативних факторів

зовнішнього середовища, зокрема ІВ. Порушення первинної мінералізації емалі обумовлює знижену стійкість щодо впливу карієсогенних факторів після прорізування зубів.

У перші 6–8 років після аварії мешканці РЗТ зазнали дії опромінення як за рахунок зовнішнього опромінення, так і внутрішнього опромінення через потрапляння радіонуклідів в організм з їжею. Комбінована дія ІВ обумовила порушення як первинної, так і вторинної мінералізації, яка триває й після прорізування зубів.

Також на динаміку розвитку каріозного процесу в ПЗ впливали місцеві фактори (зміни кількісних та якісних характеристик зубних відкладень, слини тощо), які передусім залежали від загальносоматичного стану організму дитини, зокрема імунної, травної та ендокринної систем, які забезпечують ефективність місцевого імунітету та якості мінерального обміну як організму в цілому, так і в порожнині рота.

Серед 15-річних підлітків рівень поширеності карієсу був високим в усіх обстежених групах дітей незалежно від рівня РЗТ: у IV зоні Київської області — 89,74±4,86%, у III зоні — 92,86±6,88%; у III зоні Житомирської області — 91,67±5,64%, у контрольній групі Полтавської області — 90,48±6,4%.

Для оцінювання тривалості дії фактора внутрішнього опромінення щодо карієсу ПЗ проведено порівняльний аналіз інтенсивності карієсу серед груп дитячого населення віком 15 років, які постійно мешкали в III і IV зонах Київської та Житомирської областей.

Для обстежених цієї групи підлітків, мешканців Житомирської області (III зона), встановлено найвищий рівень відповідно до паспортизації — 1,29 мЗв на рік. Статистично значущі відмінності показників індексів КПВ і КпПпВ

Таблиця 3

Інтенсивність карієсу в дітей пубертатного віку, мешканців III та IV зон радіаційного забруднення, обстежених протягом 1993–2018 рр.

Обстежена група	Індекс інтенсивності карієсу					
	1993–1996 рр. (обстеження через 7–9 років після аварії на ЧАЕС), вік обстежених 15 років		2001–2003 рр. (обстеження через 15–17 років після аварії на ЧАЕС), середній вік обстежених 14,2±0,38 року		2016–2018 рр. (обстеження через 30–32 роки після аварії на ЧАЕС), середній вік обстежених 13,8±0,84 року	
	КПВ (M±m)	КпПпВ (M±m)	КПВ (M±m)	КпПпВ (M±m)	КПВ (M±δ)	КпПпВ (M±δ)
III зона, Житомирська обл.:						
практично здорові	7,25±0,77 ²	10,92±1,77 ²	5,53±0,87	6,04±0,07	–	–
ХЗ у стадії компенсації	–	–	8,11±0,84 ^{3,6}	9,14±0,87 ⁶	–	–
IV зона, Київська обл.:						
практично здорові	3,47±0,86	5,16±1,37	5,11±0,39	6,14±0,54 ⁴	–	–
ХЗ у стадії компенсації	–	–	7,28±0,69 ^{3,6}	8,32±0,74 ^{3,6}	–	–
ХЗ у стадії компенсації (III–IV зони)					4,95±2,47	6,25±3,08
Евакуйовані з 30-кілометрової зони:						
практично здорові мешканці IV зони, Київська обл.	3,18±0,37	3,46±0,46	6,43±0,46	8,01±0,71 ⁶		
практично здорові (Київ)	–	–	4,68±0,36	6,04±0,60 ¹	–	–
ХЗ у стадії компенсації	–	–	7,63±0,31 ⁴	9,37±0,70 ³	–	–
Контрольна група (неопромінені):						
практично здорові	3,09±0,39	4,71±0,88	4,28±0,45	4,78±0,51	4,25±2,97	5,49±3,19
ХЗ у стадії компенсації	–	–	7,23±0,68	8,29±0,51	4,86±3,29	6,27±3,99

Примітки: 1 — вірогідна відмінність показників обстежених груп відносно контрольних груп ($p < 0,05$); 2 — вірогідна відмінність показників обстежених груп відносно контрольних груп ($p < 0,01$); 3 — вірогідна відмінність показників обстежених груп відносно контрольних груп ($p < 0,001$); 4 — вірогідна відмінність показників обстежених груп відносно контрольних груп ($p < 0,002$); 5 — вірогідна відмінність показників обстежених груп відносно контрольних груп ($p < 0,002$); 6 — вірогідна відмінність показників обстежених груп протягом 2001–2003 рр. проти 2016–2018 рр. ($p < 0,05$).

виявлено для цієї групи підлітків (7,25±0,77; 10,92±1,77) порівняно з контрольною групою (3,09±0,39 ($p < 0,01$), 4,71±0,88 ($p < 0,01$)) (табл. 2). За класифікацією ВООЗ, вищезазначені показники для дітей 12–15 років відповідають дуже високому рівню каріозного ураження зубів. У наших попередніх дослідженнях при обстеженні дітей віком 12–14 років без обтяженого радіаційного анамнезу (мешканців м. Києва) виявлено, що показники інтенсивності карієсу постійних зубів варіювали від низької (1,76) до дуже високої (7,24) [2].

Серед підлітків віком 15 років, мешканців IV зони з паспортними дозами опромінення 0,67–0,69 мЗв, показники інтенсивності карієсу (КПВ — 3,18±0,37, КпПпВ — 3,46±0,46) незначною мірою перевищували аналогічні показники контрольної групи (КПВ — 3,09±0,39, КпПпВ — 4,71±0,88) (табл. 2). За даними Міжнародної програми з медичних наслідків ЧАЕС (IPNEKA), серед підлітків 15–16 років середня кількість поверхонь зубів із початковим каріє-

сом дорівнювала 3,29±2,89, що свідчить про середню інтенсивність каріозного процесу [15].

З метою проведення порівняльного аналізу оцінено інтенсивність карієсу в дітей пубертатного віку в різні терміни після аварії на ЧАЕС: 1993–1996 рр. (7–10 років), 2001–2003 рр. (15–17 років), 2016–2018 рр. (30–32 роки) (табл. 3).

Особливу увагу привертає контингент досліджених підлітків у 2001–2003 рр., яким на момент аварії на ЧАЕС було 0–1 рік і відповідно періоди мінералізації емалі і дентину, як первинної, так і вторинної, відбувалися вже після аварії за умов постійної дії ІВ у діапазоні малих доз (зовнішнього, переважно протягом перших 6–8 років, у поєднанні з внутрішнім опроміненням).

У 2001–2003 рр. серед обстежених підлітків, постійних мешканців III зони Житомирської області, інтенсивність карієсу ПЗ (КПВ) сягала 8,11±0,84 порівняно з контрольною ($p < 0,001$), що відповідало дуже високому рівню інтен-

сивності карієсу за оцінкою ВООЗ. Визначено тенденцію до підвищення індексу КпПпВ ($9,14 \pm 0,87$). Слід зауважити, що $1/3$ підлітків цієї групи мали компенсовану патологію щито-подібної залози (хронічний тиреоїдит).

Серед обстежених підлітків (2001–2003 рр.), мешканців IV зони Київської області, інтенсивність карієсу (КПВ) дорівнювала $7,28 \pm 0,69$, що відповідало дуже високому рівню (згідно з градацією ВООЗ), індекс КпПпВ становив $8,32 \pm 0,74$. Обидва показники були нижчими за аналогічні показники мешканців III зони й вірогідно перевищували показники контрольної групи ($p < 0,001$). У спектрі патології в дітей цієї групи близько 30% становив хронічний тиреоїдит у стадії компенсації.

Про вплив фактора опромінення на інтенсивність каріозного ураження свідчило те, що серед практично здорових осіб найнижчий показник індексу КПВ був у неопромінених осіб ($4,28 \pm 0,45$), а найвищий серед мешканців III зони – $5,53 \pm 0,87$.

Отже, порівняльний аналіз захворюваності на карієс проведений у 2001–2002 рр. серед підлітків, які народилися після аварії на ЧАЕС і постійно проживали на РЗТ, виявив тенденцію до підвищення рівня інтенсивності карієсу, найбільш виражену в мешканців III зони. Відповідно до даних літератури [9], при обстеженні дитячого населення контамінованих територій Київської та Житомирської областей, проведеного у 2002–2003 рр., встановлено зростання інтенсивності каріозного ураження зубів.

Обстеження стоматологічного статусу підлітків, проведеного у 2016–2018 рр. (через 30–32 роки після аварії на ЧАЕС), дало змогу провести порівняльний аналіз ураження карієсом зубів у дітей, мешканців контамінованих радіонуклідами територій, порівняно з показниками дітей, обстежених через 7–9 (1993–1996 рр.) та 15–17 років (2001–2003 рр.) після аварії на ЧАЕС.

Середня інтенсивність карієсу серед підлітків мешканців РЗТ (III та IV зони) з хронічними захворюваннями в стадії компенсації становила $4,95 \pm 2,47$ (КПВ) та $6,25 \pm 3,08$ (КпПпВ), що відповідає середньому рівню за критеріями ВООЗ (табл. 3). Цей показник був нижчим за аналогічні показники, отримані під час попередніх обстежень підлітків, мешканців III зони на початку 2000-х років (КПВ – $8,11 \pm 0,84$, КпПпВ – $9,14 \pm 0,87$). За результатами [3] обстеження в 2018–2019 рр. дітей, мешканців контамінованих

регіонів Волинської області України, інтенсивність карієсу (КПВ) становила $5,07 \pm 0,21$ на тлі високої поширеності каріозного ураження зубів ($88,04 \pm 1,85\%$).

Тенденція щодо змін інтенсивності карієсу саме в цій категорії обстежених може бути зумовлена поступовим зниженням ефективної поглинутої дози та поліпшенням інформативності населення стосовно методів гігієни та засобів із догляду за порожниною рота. Але водночас у постійних мешканців контамінованих територій зростає рівень захворюваності на коморбідну патологію, особливо впродовж перших 10 років, у тому числі хвороб, які можуть бути генетично обумовленими. Це, своєю чергою, також може сприяти розвитку каріозного ураження зубів.

Висновки

У дітей, обстежених протягом 1993–1996 рр. (через 7–9 років після аварії на ЧАЕС), найвищі показники захворюваності на карієс зубів встановлено для мешканців III зони віком 15 років (КПВ – $7,25 \pm 0,77$, КпПпВ – $10,92 \pm 1,77$), що вдвічі перевищувало аналогічні показники порівняно з жителями IV зони такого ж віку. У віковій групі 12 років, які постійно проживали в III зоні, відносно дітей з IV зони, виявлено тенденцію лише щодо перевищення індексу КпПпВ.

За результатами аналізу показників каріозного ураження зубів дітей, обстежених протягом 2001–2003 рр. (через 15–17 років після Чорнобильської катастрофи), середній вік яких становив $14,2 \pm 0,38$ року, відзначено дуже високу інтенсивність карієсу постійних зубів з урахуванням індексів КПВ та КпПпВ незалежно від місця постійного проживання (III та IV зони).

Під час обстеження дітей протягом 2016–2018 рр. (через 30–32 роки після аварії на ЧАЕС) порівняно з періодом обстеження 2001–2003 рр. (через 15–17 років після аварії на ЧАЕС), незалежно від наявності соматичної патології, виявлено суттєве ($p < 0,05$) зниження обох індексів каріозного ураження зубів: КПВ – $4,95 \pm 2,47$ проти $7,28 \pm 0,69$ (IV зона) та $8,11 \pm 0,84$ (III зона), КпПпВ – $6,25 \pm 3,08$ проти $8,32 \pm 0,74$ (IV зона) та $9,14 \pm 0,87$ (III зона), що, імовірно, обумовлено зниженням дозових навантажень для мешканців цих територій.

Виявлено суттєве каріозне ураження твердих тканин зубів в обстежених дітей, мешканців III та IV зон радіоактивного забруднення, відповід-

но до індексів КПВ та КпПВ, створює підґрунтя для подальшого розроблення комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо цієї патології.

Перспективи подальших досліджень: оптимізація лікувально-профілактичних заходів щодо попередження виникнення каріозного ураження зубів та його ускладнень у дітей, мешканців контамінованих радіонуклідами територій унаслідок аварії на ЧАЕС.

Дослідження проведено згідно з договором про науково-практичне співробітництво між кафедрою дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань НМУ ім. О.О. Богомольця та ДУ «ННЦРМ НАМН України». Робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань НМУ ім. О.О. Богомольця: «Вивчення особливостей патогенезу, клініки і лікування твердих тканин зуба, пародонту і слизової оболонки порожнини

рота у дітей із соматичними захворюваннями» (№ 0197U006126; 1996–1999 рр.), «Вивчення стану твердих тканин зуба у дітей та підлітків, які перебувають під впливом малих доз радіації», (№ ІН 0100U002646, 2000–2003 рр.); «Стан тканин пародонту у дітей із захворюваннями ендокринної системи та їх фармакологічна корекція», (№ ІН 010400U3206, 2004–2006 рр.); «Профілактика карієсу зубів у дітей різного віку в залежності від дії чинників ризику» (№ ІН 0107U002892, 2007–2009 рр.), «Загальні чинники у формуванні стоматологічного здоров'я дітей та підлітків» (№ 0113U001484, 2013–2015 рр.), «Діагностика, лікування і профілактика захворювань твердих тканин зубів на різних етапах їх розвитку у дітей» (№ 0116U000122, 2016–2018 рр.), «Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у дітей з вадами розвитку» (№ ІН 0119U100454, 2019–2021 рр.).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Baliuk HI. (1998). Yaderne zakonodavstvo. Zb. normatyvno-pravovykh aktiv (stanom na 1 sichnia 1998 r.). Kyiv: In Yure: 607. [Балюк ГІ. (1998). Ядерне законодавство. Зб. нормативно-правових актів (станом на 1 січня 1998 р.). Київ: Ін Юре: 607].
- Khomenko LO, Antonyshyn BV, Kononovych OF, Shapovalova HI, Bidenko NV, Liubarets SF. (2001). Stomatolohichniy status u ditei pislia avarii na ChAES (10-richnisposterezhenia). Ukrainskiy stomatolohichniy almanakh. 6: 92–95. [Хоменко ЛО, Антонишин БВ, Кононович ОФ, Шаповалова ГІ, Біденко НВ, Любарєць СФ. (2001). Стоматологічний статус у дітей після аварії на ЧАЕС (10-річні спостереження). Український стоматологічний альманах. 6: 92–95].
- Lahoda LS. (2019). Obgruntuvannia profilaktyky kariiesu zubiv u ditei, yakі prozhyvaiut v ekolohichno nespryiatlyvykh umovakh. Lviv: Nauka.meduniv: 228. [Лагода ЛС. (2019). Обґрунтування профілактики карієсу зубів у дітей, які проживають в екологічно несприятливих умовах. Львів: Nauka.meduniv: 228].
- Likhtarov IA, Kovhan LM, Boiko ZN, Ivanova OM, Masiuk SV. (2005). Zahalnodozymetrychna pasportyzatsiia naselenykh punktiv Ukrainy, yakі zaznaly radioaktyvnoho zabrudnennia pislia Chornobyl'skoi avarii. Zbirka 10. Uzahalneni dani za 2001–2004 rr. Kyiv: MNS Ukrainy, NTsRM Ukrainy, IRZ ATN Ukrainy: 59. [Ліхтарьов ІА, Ковган ЛМ, Бойко ЗН, Іванова ОМ, Масюк СВ. (2005). Загальнодозиметрична паспортизація населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії. Збірка 10. Узагальнені дані за 2001–2004 рр. Київ: МНС України, НЦРМ України, ІРЗ АТН України: 59].
- Likhtarov IA, Kovhan LM, Ivanova OM, Masiuk SV, Chepurnyi MI, Boiko ZN et al. (2016). Zahalnodozymetrychna pasportyzatsiia naselenykh punktiv Ukrainy ta rekonstruktsiia individualizovanykh doz subiektiv Derzhavnoho reiestru Ukrainy osib, yakі postrazhdaly vnaslidok Chornobyl'skoi katastrofy (dosvid, rezultaty ta perspektyvy). Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy. 22; 2: 208–221. [Ліхтарьов ІА, Ковган ЛМ, Іванова ОМ, Масюк СВ, Чепурний МІ, Бойко ЗН та ін. (2016). Загальнодозиметрична паспортизація населених пунктів України та реконструкція індивідуалізованих доз суб'єктів Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (досвід, результати та перспективи). Журнал Національної академії медичних наук України. 22; 2: 208–221].
- Likhtarov IA, Kovhan LM, Masiuk SV, Ivanova OM, Chepurnyi MI, Boiko ZN et al. (2015). Uzahalneni rezultaty rekonstruktsii individualizovanykh doz subiektiv Derzhavnoho Reiestru Ukrainy osib, yakі postrazhdaly vnaslidok Chornobyl'skoi katastrofy. Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii. 20: 104–126. [Ліхтарьов ІА, Ковган ЛМ, Масюк СВ, Іванова ОМ, Чепурний МІ, Бойко ЗН та ін. (2015). Узагальнені результати реконструкції індивідуалізованих доз суб'єктів Державного реєстру України осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 20: 104–126].
- Liubarets SF, Kaminskyi OV, Liubarets TF, Afanasiev Dіe, Shapovalova HI, Savychuk OV. (2020). Stan hihiieny porozhnyny rota u ditei z porushenniamy formuvannia zubiv, postrazhdalykh vnaslidok avarii na ChAES. Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii. 25: 478–489. [Любарєць СФ, Камінський ОВ, Любарєць ТФ, Афанасьєв ДЄ, Шаповалова ГІ, Савичук ОВ. (2020). Стан гігієни порожнини рота у дітей з порушеннями формування зубів, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 25: 478–489].
- Liubarets SF, Kopylova OV, Belinhio TO, Kolbasynska VM, Siechyna IM, Liubarets TF. (2015). Hihiienchnyi stan porozhnyny rota, riven slgA, mineralni skladovi rotovoi ridyny ta optymizatsiia profilaktychnykh zakhodiv u ditei z hipoplazieiu emali zubiv na tli komorbidnoi patolohii. Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii. 20: 356–365. [Любарєць СФ,

- Копилова ОВ, Белінгіо ТО, Колбасинська ВМ, Сечина ІМ, Любарець ТФ. (2015). Гігієнічний стан порожнини рота, рівень slgA, мінеральні складові ротової рідини та оптимізація профілактичних заходів у дітей з гіоплазією емалі зубів на тлі коморбідної патології. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 20: 356–365].
9. Nespriadko VP, Khomenko LO, Bidenko NV, Ostapko OI, Liubarets SF et al. (2004). Stan tverdykh tkanyh zubiv ta parodonta u ditei, shcho zaznaly vplyvu malykh doz ionizuiuchoi radiatsii. Arkhiv klinichnoi medytsyny. 1: 51–54. [Неспрядько ВП, Хоменко ЛО, Біденко НВ, Остапко ОІ, Любарець СФ та інш. (2004). Стан твердих тканин зубів та пародонта у дітей, що зазнали впливу малих доз іонізуючої радіації. Архів клінічної медицини. 1: 51–54].
10. Nishi M, Harding M, Kelleher V, Whelton H, Allen F. (2017). Knowledge of caries risk factors/indicators among Japanese and Irish adult patients with different socio-economic profiles: across-sectional study. BMC Oral Health. 17(1); 55: 1–10. doi: 10.1186/s12903-017-0345-x.
11. Petersen PE, Baez RJ. (2013). Oral health surveys: basic methods. 5th ed. Geneva: WHO Press: 137.
12. Pryshko ZR. (1995). Kliniko-imunolohichna kharakterystyka stanu rotovoi porozhnyny u ditei, yaki prozhyvaiut v raioni z pidvyshchenym radiatsiynym fonom. Lviv: Nauka.meduniv: 22. [Пришко ЗР. (1995). Клініко-імунологічна характеристика стану ротової порожнини у дітей, які проживають в районі з підвищеним радіаційним фоном. Львів: Nauka.meduniv: 22].
13. Safronova LA, Poltavskiy OM, Tsarukianova IH, Savychuk OV, Stenkina Sle, Smyrnova OV. (2003). Osoblyvosti mikrobiotsenozu rotovoi porozhnyny u zdorovykh ditei ta khvorykh na khronichnyi retsydyvnyi aftoznyi stomatyt. Mikrobiolohichni zhurnal. 65; 6: 49–58. [Сафронова ЛА, Полтавський ОМ, Царук'янова ІГ, Савичук ОВ, Стенькіна СЕ, Смирнова ОВ. (2003). Особливості мікробіоценозу ротової порожнини у здорових дітей та хворих на хронічний рецидивний афтозний стоматит. Мікробіологічний журнал. 65; 6: 49–58].
14. Savychuk O, Beketova G, Zaitseva E, Shapovalova G. (2019). Method of complex Treatment of Chronic Recurrent Aphthous Stomatitis. Pedyatriya. Vostochnaia Evropa. 7(1): 8–16.
15. Souchkevich GN, Tsyb AF, Repacholi MN, Mould RP. (1996). Health consequences of the Chernobyl accident : results of the International Programme on the Health Effects of the Chernobyl Accident (IPHECA) pilot projects and related national programmes : scientific report. Geneva: World Health Organization: 519.
16. Zadorozhna IV, Povorozniuk VV. (2013). Poshyrenist ta intensyvniest kariiesu zubiv u ditei Ukrainy: rezultaty kliniko-epidemiolohichnoho obstezhennia. Problemy osteolohii. 16; 4: 55–60. [Задорожна ІВ, Поворознюк ВВ. (2013). Поширеність та інтенсивність карієсу зубів у дітей України: результати клініко-епідеміологічного обстеження. Проблеми остеології. 16; 4: 55–60].

Відомості про авторів:

Любарець Світлана Федорівна — д.мед.н., проф., проф. каф. дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 1. <https://orcid.org/0000-0002-0995-2812>.

Савичук Олександр Васильович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 1. <https://orcid.org/0000-0003-1898-8208>.

Шаповалова Ганна Іванівна — к.мед.н., асистент каф. дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 1. <https://orcid.org/0000-0002-7240-6822>.

Стаття надійшла до редакції 19.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.211-002-06:616.2-002.2]-07-085.451.35

О.К. Колоскова, С.І. Тарнавська

Клінічне значення деблокади носового дихання в дітей грудного і раннього віку на тлі гострих респіраторних вірусних інфекцій: переваги ізотонічного розчину морської води

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 84-92. doi: 10.15574/SP.2024.137.84

For citation: Koloskova OK, Tarnavska SI. (2024). Clinical significance of deblocking of nasal breathing in infants and children of early age with acute respiratory viral infections: advantages of isotonic seawater solution. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 84-92. doi: 10.15574/SP.2024.137.84.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є актуальною проблемою в дітей раннього віку, що зумовлено значною поширеністю цих інфекцій, мають постійну тенденцію до збільшення та посідають перше місце у структурі інфекційних захворювань. Ураження слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у дітей при ГРВІ призводять до чисельних проблем, які потребують адекватного протезування основних функцій організму дитини, що зумовило актуальність дослідження.

Мета — проаналізувати ефективність застосування ізотонічного розведення морської води (медичний засіб Пшик Міні) для іригаційної терапії при закладеності носа в дітей грудного і раннього віку, спричиненій ГРВІ.

Матеріали та методи. В умовах інфекційних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» проведено комплексне обстеження 100 дітей грудного і раннього віку, хворих на грип та інші ГРВІ. Дітей поділено випадковим методом на 2 клінічні групи. До I групи увійшли 55 дітей (середній вік — $1,09 \pm 0,3$ року, частка хлопчиків — 58,1%), які у складі комплексної стандартної терапії отримували іригацію порожнини носа із застосуванням медичного засобу Пшик міні по 2–3 краплі в кожен носовий хід 3 рази/добу. До складу II групи увійшли 45 хворих (середній вік — $1,15 \pm 0,2$ року ($p > 0,05$), частка хлопчиків — 59,1% ($p > 0,05$)), у яких для санації порожнини носа застосовували ізотонічний розчин натрію хлориду.

Результати. Встановлено, що з 3–4-ї доби госпіталізації виявлено статистично значуще зменшення катаральних проявів, тяжкості назальної обструкції в пацієнтів I групи, яким у комплексному лікуванні застосовували Пшик Міні. Зокрема, порівняно з результатами II групи в дітей I групи на 4-ту добу стаціонарного лікування підвищувалися шанси зменшення тяжкості катаральних проявів (оцінених ≤ 2 бали): зростання абсолютного ризику — 53,0%, зростання відносного ризику — 67,9% (95% ДІ: 57,8–76,9) при мінімальній кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату — 1,5. У дітей I групи порівняно з II групою практично в 4 рази зростали шанси відновлення толерантності до годування (оцінка утруднень вигодовування — ≤ 2 бали): атрибутивний ризик — 30,5%, відносний ризик — 1,6 (95% ДІ: 0,6–4,8), співвідношення шансів — 3,9 (95% ДІ: 1,2–12,3).

Висновки. Застосування для деблокади носового дихання в дітей грудного і раннього віку на тлі ГРВІ ізотонічного розчину морської води (медичний засіб Пшик Міні) має ряд суттєвих переваг порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду.

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, гострі респіраторні вірусні інфекції, сольові розчини.

Clinical significance of deblocking of nasal breathing in infants and children of early age with acute respiratory viral infections: advantages of isotonic seawater solution

O.K. Koloskova, S.I. Tarnavska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Acute respiratory viral infections (ARVI) are an urgent problem in young children, which is due to their significant prevalence, they have a constant tendency to increase and occupy the first places in the structure of infectious diseases. Damage to the mucous membranes of the upper respiratory tract in children with ARVI lead to numerous problems that require adequate replacement of the main functions of the child's body, which determined the relevance of our study.

Purpose — to analyze the effectiveness of the use of isotonic dilution of sea water (Pshyk Mini medicine) for irrigation therapy in nasal congestion in infants and young children caused by acute respiratory infections.

Materials and methods. A comprehensive examination of 100 infants and young children with influenza and other ARVI was conducted in the infectious diseases department of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital. The children were randomly divided into 2 clinical groups: the Group I included 55 children (average age — 1.09 ± 0.3 years, the proportion of boys — 58.1%), who, as part of complex standard therapy, received nasal irrigation using 2–3 drops of Pshyk mini medicine in each nostril 3 times/day. The Group II included 45 patients (average age — 1.15 ± 0.2 years ($p > 0.05$), the proportion of boys — 59.1% ($p > 0.05$)), in whom isotonic sodium chloride solution was used for the purpose of the nasal sanitation.

Results. The conducted studies showed that starting from the 3–4th day of hospitalization, a statistically significant decrease in catarrhal manifestations and the severity of nasal obstruction was noted in patients of the Group I who received Pshyk Mini in complex treatment. In particular, in relation to the results of the Group II, in the children of the Group I, on the 4th day of inpatient treatment, the chances of reducing the severity of catarrhal manifestations (estimated ≤ 2 points) increased: the absolute risk increase — 53.0%, the relative risk increase — 67.9% (95% CI: 57.8–76.9) with the minimum number of patients who need to be treated to obtain a positive result — 1.5. We also established that compared to the representatives of the Group II, children of the Group I had almost a 4-fold increase in the chances of restoring tolerance to feeding (estimation of feeding difficulties ≤ 2 points): attributive risk — 30.5%, relative risk — 1.6 (95% CI: 0.6–4.8), odds ratio — 3.9 (95% CI: 1.2–12.3).

Conclusions. For the purpose of unblocking of nasal breathing in infants and children of early age at the background of acute respiratory viral infections, the use of an isotonic solution of sea water (Pshyk Mini medicine) has a number of significant advantages compared to the use of an isotonic solution of sodium chloride for this purpose.

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 respiratory viral infections, saline solutions.

Вступ

Утруднене носове дихання через закладеність носа в дітей є дуже частим симптомом, який має різноманітну етіологію [13], що можна загалом класифікувати на: анатомічні/мальформаційні, непухлинні утворення та кісти, доброякісні та злоякісні неоплазії, запальні/інфекційні, травматичні/ятрогенні та інші. При цьому найпоширенішою причиною зазвичай є гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) верхніх дихальних шляхів. Також доведено, що збереження нормального носового дихання асоціюється з довшою тривалістю грудного вигодовування немовлят [19], а довша тривалість виключно грудного вигодовування зменшує ризик переважаючого в дитини орального патерна дихання [14]. Добре відомо, що грудне вигодовування зменшує частоту респіраторних епізодів у немовлят [24], але разом із тим утруднене носове дихання при гострих респіраторних захворюваннях значно утруднює смоктання і ускладнює процес прикладання до грудей. Порушення фізіологічного процесу очищення слизової носа через його блокаду підвищує тиск на війчастий епітелій, порушує нормальний носовий мукоциліарний кліренс, що неодноразово показано в дослідженнях *in vitro* [22] як фактор ризику гострих респіраторних захворювань.

Важливо розуміти ризики, пов'язані із закладеністю носа, особливо в немовлят, з огляду, зокрема, на те, що в цьому віці назальна обструкція може спричинювати розвиток неонатального респіраторного дистресу [2], враховуючи, що немовлята перших місяців життя потребують обов'язкового носового дихання. Так, блокада носового дихання знижує внутрішньоглотковий тиск і, отже, збільшує колапс дихальних шляхів [3], спричиняючи респіраторні порушення. Загалом у дитячому віці закладеність носа є настільки багатофакторним і частим явищем, що батьки та опікуни почасти не вбачають необхідності в медичному втручанні, хоча діти можуть страждати через порушення сну,

навчання, збільшення втоми та зниження якості життя в цілому.

Закладеність також супроводжується порушенням фізіологічних функцій носового дихання, які є надзвичайно важливими і полягають в ефективному очищенні та кондиціонуванні вдихуваного повітря [23], оскільки в таких малюків розвивається компенсаторне і нефізіологічне дихання ротом.

За даними [1], основними клінічними проявами ротового дихання є: сон із відкритим ротом (86%), хрипіння (79%), свербіж у носі (77%), слинотеча на подушці (62%), нічні проблеми зі сном або збуджений сон (62%), закладеність носа (49%) і дратівливість протягом дня (43%). Причому в цих хворих часто трапляються респіраторні розлади сну, а рядом досліджень показано зв'язок ротового дихання зі зниженим ростом та зменшеним виділенням гормону росту [16].

Сучасною нефармакологічною стратегією щодо відновлення фізіологічного носового дихання визнане промивання носа (назальна іригація) сольовими розчинами, яке призначають у педіатричній практиці для профілактики інфекцій верхніх дихальних шляхів, а також у комплексному лікуванні цих захворювань. Існують також докази сприятливого ефекту промивання сольовим розчином при хронічних запальних станах, таких як риносинусит, патогенетичним підґрунтям якого є закупорка біляносових пазух унаслідок запального набряку слизової [5].

Сучасними дослідженнями показано, що хлорид натрію (NaCl) дозозалежно блокує реплікацію низки ДНК та РНК вірусів, зокрема коронавірусу людини [17], а зрощення слизової носа сольовим розчином чинить значний сприятливий ефект на перебіг інфекції SARS-CoV-2 у вигляді скорочення тривалості захворювання [21], а також зменшення на 50–80% вірусного навантаження на респіраторний епітелій [15]. Пояснюється це тим, що вірус SARS-CoV-2 та його білки S і E погіршують активність натрієвих каналів, блокуючи клітинні мембрани,

усуваючи енергозалежні трансмембранні потенціали та деполяризацію мембран. Унаслідок цього погіршується надходження Na^+ і реабсорбція рідини [9], виникає набряк тканин як результат складної дисрегуляції багатьох процесів, що потребують сольових градієнтів або транспорту іонів. Натрієві канали є рушійним регулятором розподілу рідини на поверхні дихальних шляхів і гідратації слизової оболонки, руху епітеліальних війок, транспорту слизу та реабсорбції рідини з дихальних шляхів і альвеолярного секрету. За межами дихальних шляхів епітеліальні натрієві канали (ENaC) також (ко)регулюють смакові рецептори, ангіотензинперетворюючий фермент 2 (ACE2), системну гемодинаміку та імунну відповідь [8]. Отже, оскільки сольовий розчин повторно викликає деполяризацію і відновлює надходження Na^+ до інфікованих клітин [15], у комплексному лікуванні хворих вони можуть допомогти модулювати або обмежувати дисфункціональні процеси натрієвих каналів у слизовій оболонці дихальних шляхів.

Вважається, що, окрім ефекту промивання, який може обмежити мікроаспірацію вірусу та просування його з носоглотки в глибші дихальні шляхи та легені, також існує прямий вплив ізо- або помірного гіпертонічного розчину на реплікацію SARS-CoV-2 (порушення росту) і злиття *in vitro*. Такі противірусні ефекти в комплексі з гідратацією слизової оболонки, оптимізацією функціонування мукоциліарного кліренсу, підтримкою активності NaC-каналів та утворенням слизу забезпечують усі механізми впливу сольових розчинів при вірусній інфекції, які можуть допомогти зменшити тяжкість і запобігти розвитку більш інвазивного тяжкого захворювання, спричиненого SARS-CoV-2. А отже, іригацію слизової сольовим розчином можна розглядати як профілактику та раннє втручання при інфекції SARS-CoV-2, що доповнюють стандарти захисту, у тому числі носіння маски, дистанціювання та гігієну рук [11].

В інших дослідженнях [20] противірусний ефект сольових розчинів пов'язують з опосередкованим утворенням *хлорнуватистої* кислоти (HOCl), яка накопичується не лише в нейтрофілах і макрофагах, але й в *епітеліальних клітинах*. Отже, зрошення слизової носа сольовим розчином є обґрунтованим заходом для запобігання та полегшення звичайних застуд та інфекцій верхніх дихальних шляхів, для ліку-

вання синопозальних захворювань і підтримки гігієни носа, що має вирішальне значення для загального здоров'я носа та для забезпечення захисту від забруднень повітря різноманітними патогенами.

Узагальнення сучасних наукових даних, висвітлених у численних клінічних дослідженнях, метааналізах і ревію, показує доволі узгоджені переконання, що промивання носа сольовим розчином наразі рекомендується як допоміжна терапія при застуді/риносинуситі, хронічному синуситі, алергічному риніті тощо, оскільки сольовий розчин зволожує слизову оболонку, зменшує накопичення патологічного вмісту та поліпшує очищення носа та пазух. Це дешевий, простий у застосуванні, безпечний немедикаментозний прийом, який добре переноситься дітьми, потенційно може зменшити кількість призначень антибіотиків при гострих і хронічних інфекціях синусів та поліпшити результати лікування пацієнтів [12].

Слід зазначити, що хоча гіпертонічний сольовий розчин збільшує мукоциліарний кліренс, але викликає більше подразнення за ізотонічні розчини. Найбільш перспективним наразі слід визнати застосування розчинів морської води ізотонічної концентрації, які довели свою ефективність у клінічній практиці. Так, промивання носа ізотонічним розчином морської води в пацієнтів із COVID-19 супроводжується ефективним видаленням вірусних частинок із носової порожнини, а також зменшенням загальної тяжкості перебігу хвороби ($p < 0,001$) без жодного повідомлення про побічні ефекти [7].

Аналогічні результати отримані після промивання носа гіпертонічним розчином морської води, які полягали в значному зменшенні вірусного навантаження на носоглотку та скороченні часу вірусовиділення SARS-CoV-2 [18]. Наразі на загальне визнано, що промивання носа сольовим розчином морської води добре переноситься і приносить користь пацієнтам з алергічним ринітом, тому може вважатися хорошим додатковим варіантом лікування для підтримки ефективності інтраназальних глюкокортикостероїдів при меншій дозі, що сприяє зменшенню побічних ефектів і зниженню економічного тягаря [4]. Відомо, що розчин морської води не порушує цілісності епітелію носа *in vitro*. Крім того, є ефективним для видалення сторонніх часток через збільшення мукоциліарного кліренсу (МСС) і для поліпшення загоєння ран на слизовій оболонці носа [10], є безпечним

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп спостереження

Клінічна група	Вік, роки	Хлопчики	Мешканці міста, %
I (n=55)	1,09±0,3	58,1	25,4
II (n=45)	1,15±0,2	59,1	34,8
p	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: p — критерій Стьюдента.

та ефективним у підтримці належної гігієни носів і носиків [6].

Мета дослідження — проаналізувати ефективність застосування ізотонічного розведення морської води (медичний засіб Пшик Міні) для іригаційної терапії при закладеності носа в дітей грудного і раннього віку, спричиненій ГРВІ.

Матеріали та методи дослідження

В умовах інфекційних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» проведено комплексне обстеження 100 дітей грудного і раннього віку, хворих на грип та інші ГРВІ. Середній вік пацієнтів становив $1,1 \pm 0,8$ року, з них частка хлопчиків — 58,2%.

Дітей випадковим методом поділено на 2 клінічні групи. До I групи увійшли 55 дітей, які в складі комплексної стандартної терапії отримували іригацію порожнин носа із застосуванням медичного засобу Пшик міні по 2–3 краплі в кожний носовий хід 3 рази/добу. До складу II групи увійшли 45 хворих, у яких для санації порожнин носа застосовували ізотонічний розчин натрію хлориду.

Загальну характеристику хворих наведено в таблиці 1.

Отже, за основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставляваними.

Обсяг обстежень пацієнтів відповідав наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16.07.2014 № 499 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 № 85) «Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям. Гострі респіраторні інфекції».

Госпіталізація дітей збігалася в часі з періодом дозорного нагляду за епідеміологічною ситуацією із захворюваності на грип та сезонні ГРВІ з грудня 2022 року по квітень 2023 року, що давало змогу централізовано отримувати результати етіологічної верифікації грипу та ГРВІ в отриманих зразках біоматеріалу зі слизової ротоглотки хворих.

Виразність (тяжкість) основних клінічних проявів (закладеність носа, утруднення ви-

годовування, катаральні симптоми) оцінено за такими балами: 1 бал — незначно виразна ознака (легкий перебіг), 2 — помірна виразність симптому (середньотяжкий перебіг), 3 — виразні прояви (тяжкий перебіг). Бальну оцінку основних клінічних проявів захворювання здійснено у двох клінічних групах упродовж 5 днів стаціонарного лікування.

Результати дослідження проаналізовано за допомогою комп'ютерного пакету «Statistica 10» StatSoft та ExellXP за допомогою параметричних і непараметричних методів обчислення. Правильність нульової гіпотези визначено з урахуванням рівня значущості «pt» (за Стьюдентом), «рф» (метод кутового перетворення Фішера) з імовірністю помилки <5%. Ризик реалізації події вивчено з урахуванням атрибутивного (АР) та відносного (ВР) ризиків та відношення шансів (ВШ) події з визначенням їхніх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ). Ефективність лікування ГРВІ оцінено за змінами абсолютного (ЗАР) і відносного (ЗВР) ризиків з урахуванням мінімальної кількості хворих, яких слід пролікувати для отримання одного позитивного результату (МКХ).

Дітей обстежено відповідно до основних засад Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association) з біомедичних досліджень. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. Отримано інформовану згоду батьків із дотриманням відповідних біоетичних вимог.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами комплексного обстеження пацієнтів груп порівняння не встановлено вірогідних розбіжностей за даними анамнезу захворювання та життя. Вказівки про планову імунізацію згідно з Національним календарем профілактичних щеплень були у 65,4% та 68,2% випадків у I та II групах, відповідно (рф>0,05). Дослідження епідеміологічного анамнезу виявили, що контакт з інфекційними хворими був у 61,8% пацієнтів I групи та у 63,6% випадків у II групі (рф>0,05). Опи-

Таблиця 2

Частота скарг на момент госпіталізації до стаціонару, %

Частота скарг	I група (n=55)	II група (n=45)	pф
Кашель	89,1	92,4	>0,05
Задишка	36,4	34,8	>0,05
Утруднене носове дихання	92,7	93,9	>0,05
Загальна слабкість	94,5	98,5	>0,05
Зниження апетиту	63,7	68,2	>0,05
Блювання	9,1	10,6	>0,05
Діарея	5,4	4,5	>0,05

Примітка: рф — кутове перетворення Фішера.

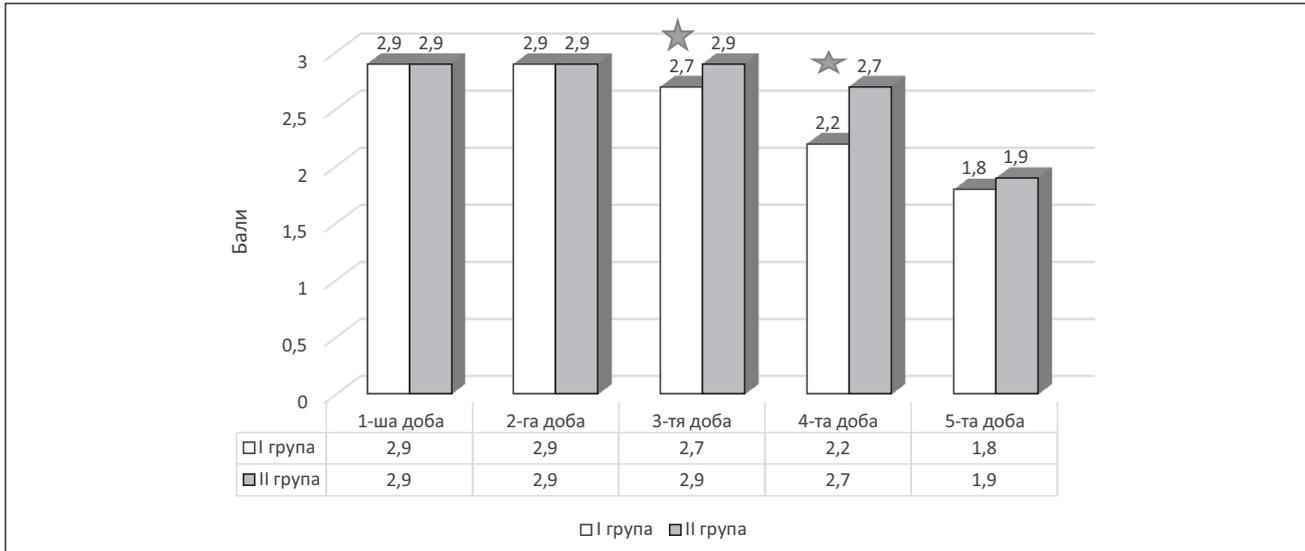


Рис. 1. Динаміка катаральних проявів (у балах) упродовж 5 днів стаціонарного лікування пацієнтів груп спостереження

тування щодо особливостей догоспітально-го лікування показало, що 74,5% дітей I групи та 67,2% представників II групи отримували симптоматичне лікування, 7,8% та 9,8% пацієнтів I та II груп, відповідно, отримували так звані протівірусні препарати (рф>0,05), а 17,6% та 22,9% представників I та II груп, відповідно (рф>0,05) на амбулаторно-поліклінічному етапі — антибактеріальні засоби.

Порівняльний аналіз скарг батьків обстежених пацієнтів груп порівняння наведено в таблиці 2.

Отже, за характером основних скарг пацієнтів між групами порівняння відмінностей не виявлено.

Лева частка хворих госпіталізована до стаціонару з клінічними ознаками середньої тяжкості порушення загального стану, зокрема, 92,7% дітей I групи та 92,4% пацієнтів II групи (рф>0,05).

Оцінка виразності лихоманки в дітей у 1-шу добу госпіталізації показала, що серед обстежених пацієнтів I та II груп суттєвих відмінностей не виявлено. Так, середні показники термоме-

трії у хворих I групи дорівнювали $38,04 \pm 0,1^\circ\text{C}$, а у дітей II групи — $38,05 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (р>0,05). Середня тривалість лихоманки становила $3,5 \pm 0,1$ та $3,7 \pm 0,1$ доби у I та II групах, відповідно (р>0,05).

На рисунку 1 наведено бальну оцінку виразності катаральних симптомів у дітей груп спостереження впродовж 5 днів стаціонарного лікування.

За отриманими даними, з 3–4-ї доби госпіталізації спостерігалось статистично значуще зменшення катаральних проявів у пацієнтів I групи, яким у комплексному лікуванні застосовували Пшик Міні. Зокрема, порівняно з результатами II групи у дітей I групи на 4-ту добу стаціонарного лікування зростали шанси зменшення тяжкості катаральних проявів (оцінених ≤ 2 бали): ЗАР — 53,0%, ЗВР — 67,9% (95% ДІ: 57,8–76,9) при МКХ — 1,5.

Подібну тенденцію виявлено за результатами оцінювання динаміки утруднень носового дихання упродовж 5 днів госпіталізації пацієнтів (рис. 2).

За отриманими даними, з 3-ї доби стаціонарного лікування тяжкість назальної обструкції (оцінена у ≤ 2 бали) достовірно зменшилася у хворих I групи порівняно з дітьми II групи:

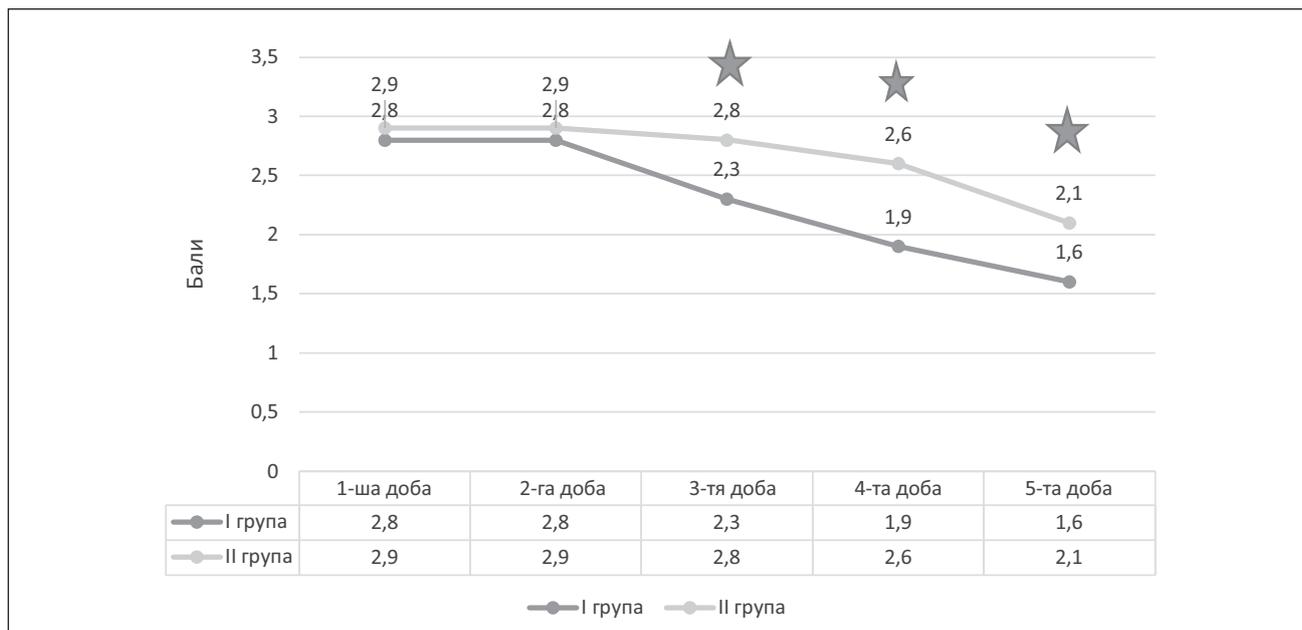


Рис. 2. Динаміка утруднень носового дихання (у балах) у пацієнтів груп спостереження впродовж 5 днів госпіталізації

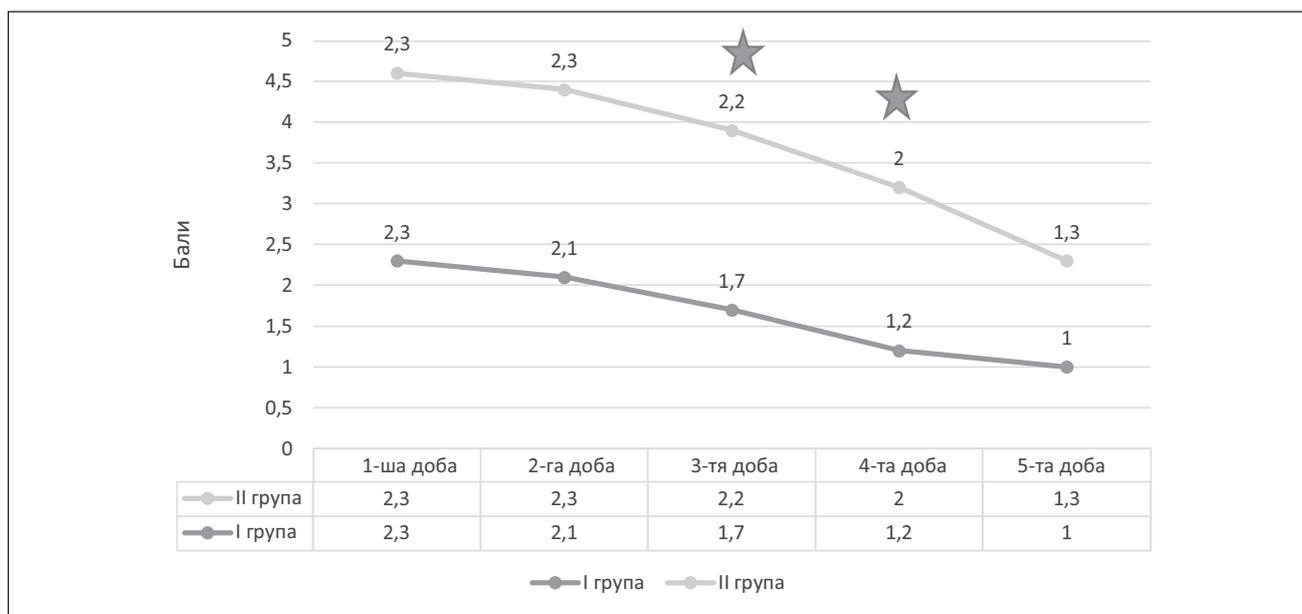


Рис. 3. Динаміка проявів утруднень вигодовування в пацієнтів груп спостереження впродовж 5 днів стаціонарного лікування

ЗАР – 90,0%, ЗВР – 96,7% (95% ДІ: 91,0–99,5) за МКХ – 1,1 (95% ДІ: 0,3–5,5). Це свідчило про ліпші лікувальні можливості в деблокуванні носового дихання немовлят ізотонічного розчину морської води (Пшик Міні) порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду.

Враховуючи, що набряк слизової носа, який трапляється при більшості ГРВІ, у немовлят спричинює проблеми з вигодовуванням, оскільки значно ускладнює процес смоктання, проведено динамічну бальну оцінку виразності проявів утруднень вигодовування в групах пацієнтів (рис. 3).

Наведені дані засвідчили, що в немовлят I групи, яким у комплексному лікуванні застосовували Пшик Міні, темпи усунення проблем із вигодовуванням виявилися вірогідно швидшими, починаючи з 3-ї доби госпіталізації. Зокрема, за результатами оцінювання стану пацієнтів на 4-ту добу стаціонарного лікування, у дітей I групи порівняно з представниками II групи практично в 4 рази зростали шанси на відновлення толерантності до годування (оцінка утруднень вигодовування – ≤ 2 бали): АР – 30,5%, ВР – 1,6 (95% ДІ: 0,6–4,8), ВШ – 3,9 (95% ДІ: 1,2–12,3). Отримані дані підкреслю-

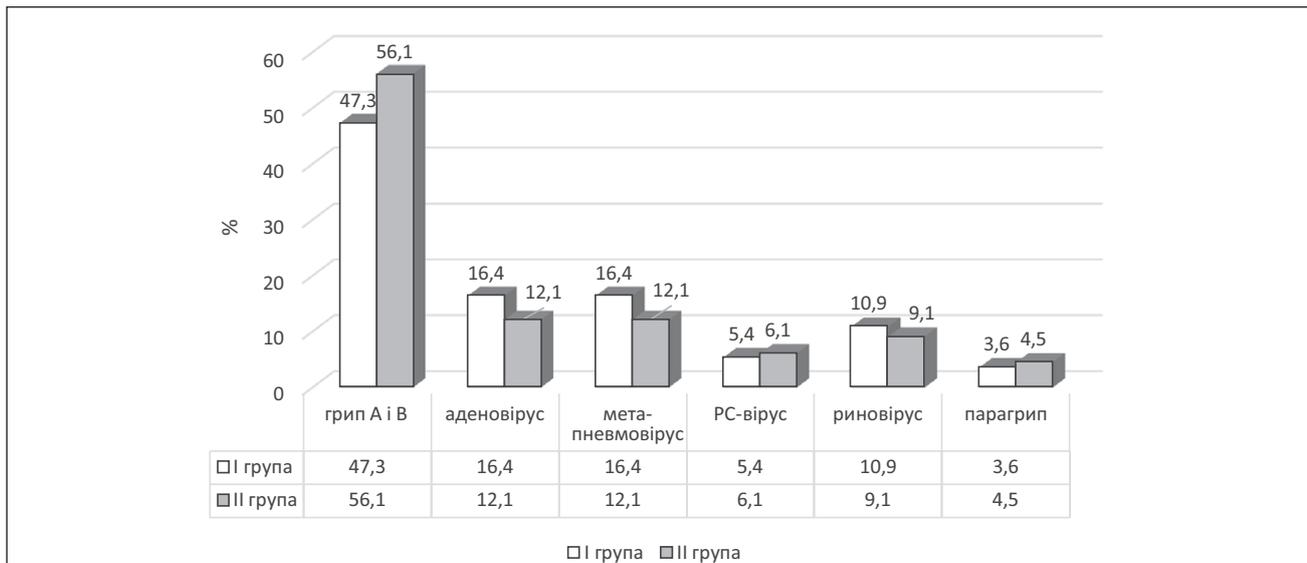


Рис. 4. Етіологічна структура гострих респіраторних вірусних інфекцій у пацієнтів груп спостереження

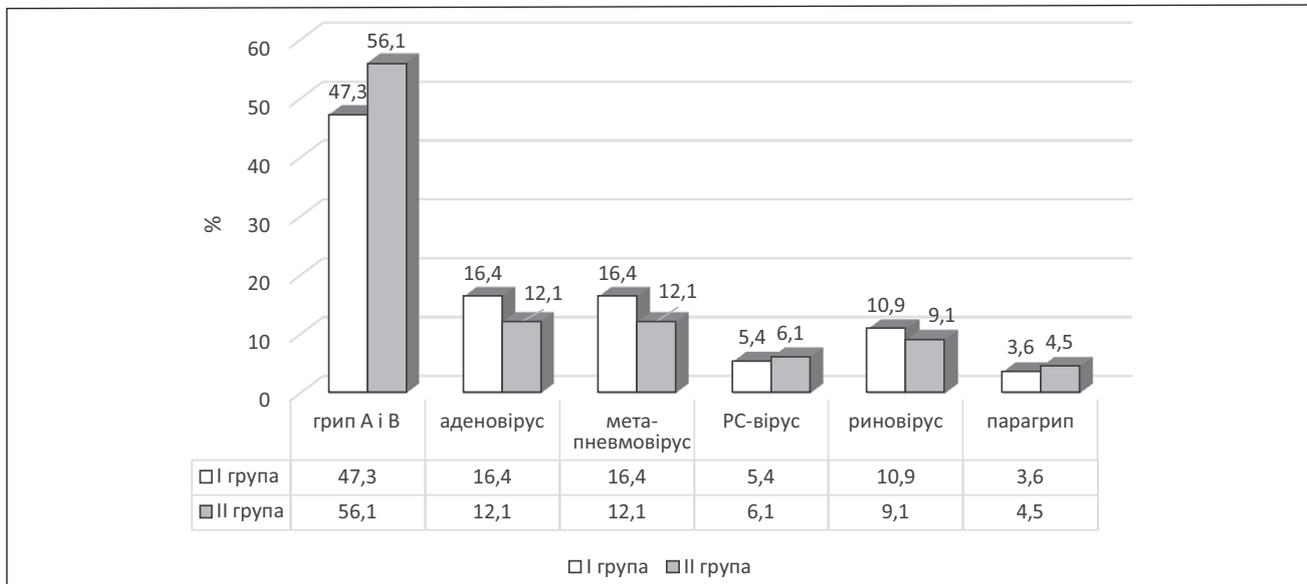


Рис. 5. Склад протівірусної терапії в пацієнтів груп порівняння

вали ліпшу ефективність ізотонічного розведення морської води (Пшик Міні) у відновленні в немовлят носового дихання і за рахунок цього толерантності до годування порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду.

На момент госпіталізації до стаціонару з ознаками грипу та ГРВІ прояви ексикозу різного ступеня тяжкості реєструвалися в 49,1% та 43,9% дітей I та II груп, відповідно. У процесі спостереження показано, що хворі I групи вирізнялися значно ліпшим прогнозом стосовно усунення ознак дегідратації на 4-ту добу стаціонарного лікування, ніж немовлята II групи: АР – 45,2%, ВР – 6,8 (95% ДІ: 6,3–7,4) при ВШ – 13,5 (95% ДІ: 1,7–30,9). Отримані дані показали ва-

гоме значення адекватного носового дихання для вигодовування дітей грудного і раннього віку та швидке зневоднення немовлят при харчовій депривації, зумовленій закладеністю носа. З іншого боку, висока клінічна ефективність морської води порівняно з хлоридом натрію в ізотонічних розведеннях дає змогу рекомендувати хворим цієї вікової групи саме ізотонічний розчин морської води.

На рисунку 4 наведено результати визначення етіології ГРВІ у хворих груп порівняння. Слід зазначити, що за частотою виявлення окремих вірусних патогенів статистично значущих відмінностей у групах спостереження не було, але майже в половині випадків виділялися віруси грипу типу А і В.

Вивчено особливості етіотропної терапії у групах спостереження і показано, що 38,2% дітей I групи та 40,9% хворих II групи отримували протівірусні препарати під час стаціонарного лікування. Склад протівірусної терапії в групах порівняння наведено на рисунку 5.

Середня тривалість протівірусної терапії серед госпіталізованих пацієнтів дорівнювала: $4,8 \pm 1,4$ та $5,3 \pm 1,8$ доби в дітей I та II груп, відповідно ($p > 0,05$), а отже, за етіологічним спектром збудників ГРВІ, а також складом і тривалістю протівірусної терапії достовірно групи спостереження не різнилися між собою, тому ці складові на відмінності в ефективності лікування дітей принципово не впливали. Водночас дезобструктивну терапію у вигляді комбінації β 2-агоністів короткої дії з інгаляційним глюкокортикостероїдом отримували 14,6% хворих I групи та 21,7% пацієнтів II групи ($p > 0,05$). Шанси меншої потреби в зазначеній комплексній дезобструктивній терапії у хворих I групи порівняно з немовлятами II групи були незначно нижчими: АР — 11,9%, ВР — 1,24 (95% ДІ: 0,68–2,28) при ВШ — 1,62 (95% ДІ: 0,78–3,37), але при збіганні клінічних, вірусологічних і терапевтичних підходів ці дані могли свідчити на користь деблокади носового дихання за допомогою засобу Пшик Міні — ізотонічного розчину морської води.

Побічних ефектів від Пшик Міні не виявлено. Оцінка задоволеності застосування цього засобу: дуже добре — 92,0% батьків хворих дітей, добре — 8,0% опитаних.

Висновки

Застосування для деблокади носового дихання в дітей грудного і раннього віку на тлі ГРВІ ізотонічного розчину морської води (медичний засіб Пшик Міні) має ряд суттєвих переваг порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду.

Комплексна терапія малюків із ГРВІ, що передбачала застосування Пшик Міні, на 4-ту добу стаціонарного лікування підвищувала шанси полегшення катарального синдрому (ЗАР — 53,0%, ЗВР — 67,9% МКХ — 1,5), зокрема, у вигляді зменшення назальної обструкції практично в кожній дитині: ЗАР — 90,0%, ЗВР — 96,7%, МКХ — 1,1.

У немовлят, у яких у комплексному лікуванні застосовували Пшик Міні, практично в 4 рази були швидшими темпи регресу утруднень із вигодовуванням, спричинених закладеністю носа: АР — 30,5%, ВР — 1,6, ВШ — 3,9; та в 13,5 разів вищими шанси усунення ознак дегідратації на 4-ту добу стаціонарного лікування: АР — 45,2%, ВР — 6,8, ВШ — 13,5.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abreu RR, Rocha RL, Lamounier JA, Guerra AF. (2008). Etiology, clinical manifestations and concurrent findings in mouth-breathing children. *J Pediatr (Rio J)*. 84 (6): 529–535. doi: 10.2223/JPED.1844.
2. Alvo A, Villarroel G, Sedano C. (2021). Neonatal nasal obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 278 (10): 3605–3611. doi: 10.1007/s00405-020-06546-y.
3. Bahammam AS, Tate R, Manfreda J, Kryger MH. (1999). Upper airway resistance syndrome: effect of nasal dilation, sleep stage, and sleep position. *Sleep*. 22 (5): 592–598.
4. Chen JR, Jin L, Li XY. (2014). The effectiveness of nasal saline irrigation (seawater) in treatment of allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 78 (7): 1115–1118. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.04.026.
5. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Glew S, Scadding G et al. (2016). Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 (4): CD011995. doi: 10.1002/14651858.CD011995.pub2.
6. De Servi B, Meloni M, Saaid A, Culig J. (2020). In vitro Comparison of Safety and Efficacy of Diluted Isotonic Seawater and Electrodialyzed Seawater for Nasal Hygiene. *Med Devices (Auckl)*. 13: 391–398. doi: 10.2147/MDER.S285593.
7. Gangadi M, Georgiou S, Moschotzopoulou E, Antronikou T, Kainis E, Alevizopoulos K. (2022). Efficacy and safety of a hypertonic seawater nasal irrigation solution containing algal and herbal natural ingredients in patients with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 26; 2: 112–123. doi: 10.26355/eurrev_202212_30495.
8. Gentsch M, Rossier BC. (2020). A Pathophysiological Model for COVID-19: Critical Importance of Transepithelial Sodium Transport upon Airway Infection. *Function (Oxf)*. 1 (2): zqaa024. doi: 10.1093/function/zqaa024.
9. Grant SN, Lester HA. (2021). Regulation of epithelial sodium channel activity by SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 proteins. *Biophys J*. 120 (14): 2805–2813. doi: 10.1016/j.bpj.2021.06.005.
10. Huang S, Constant S, De Servi B, Meloni M, Saaid A, Culig J, Bertini M. (2021). Is a diluted seawater-based solution safe and effective on human nasal epithelium? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 278 (8): 2837–2842. doi: 10.1007/s00405-020-06527-1.
11. Huijghebaert S, Parviz S, Rabago D, Baxter A, Chatterjee U, Khan FR et al. (2023). Saline nasal irrigation and gargling in COVID-19: a multidisciplinary review of effects on viral load, mucosal dynamics, and patient outcomes.

- Front Public Health. 11: 1161881. doi: 10.3389/fpubh.2023.1161881.
12. King D. (2019, Apr). What role for saline nasal irrigation? *Drug Ther Bull.* 57 (4): 56–59. doi: 10.1136/dtb.2018.000023.
 13. Leboulanger N. (2016, Jun). Nasal obstruction in children. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 133 (3): 183–186. doi: 10.1016/j.anorl.2015.09.011.
 14. Lopes TS, Moura LF, Lima MC. (2014). Association between breastfeeding and breathing pattern in children: a sectional study. *J Pediatr (Rio J).* 90 (4): 396–402. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.011.
 15. Machado RRG, Glaser T, Araujo DB, Petiz LL, Oliveira DBL, Durigon GS et al. (2021). Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication by Hypertonic Saline Solution in Lung and Kidney Epithelial Cells. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 4 (5): 1514–1527. doi: 10.1021/acspstsci.1c00080.
 16. Morais-Almeida M, Wandalsen GF, Solé D. (2019). Growth and mouth breathers. *J Pediatr (Rio J).* 95 (1): 66–71. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.005.
 17. Panta P, Chatti K, Andhavarapu A. (2021). Do saline water gargling and nasal irrigation confer protection against COVID-19? *Explore (NY).* 17 (2): 127–129. doi: 10.1016/j.explore.2020.09.010.
 18. Pantazopoulos I, Chalkias A, Miziou A, Spanos M, Gerovasileiou E, Rouka E, Gourgoulianis K. (2023). A Hypertonic Seawater Nasal Irrigation Solution Containing Algal and Herbal Natural Ingredients Reduces Viral Load and SARS-CoV-2 Detection Time in the Nasal Cavity. *J Pers Med.* 13 (7): 1093. doi: 10.3390/jpm13071093.
 19. Park EH, Kim JG, Yang YM, Jeon JG, Yoo JI, Kim JK, Lee DW. (2018). Association Between Breastfeeding and Childhood Breathing Patterns: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeed Med.* 13 (4): 240–247. doi: 10.1089/bfm.2017.0222.
 20. Ramalingam S, Cai B, Wong J, Twomey M, Chen R, Fu RM et al. (2018). Antiviral innate immune response in non-myeloid cells is augmented by chloride ions via an increase in intracellular hypochlorous acid levels. *Sci Rep.* 8 (1): 13630. doi: 10.1038/s41598-018-31936-y.
 21. Ramalingam S, Graham C, Dove J, Morrice L, Sheikh A. (2020). Hypertonic saline nasal irrigation and gargling should be considered as a treatment option for COVID-19. *J Glob Health.* 10 (1): 010332. doi: 10.7189/jogh.10.010332.
 22. Rogers TD, Ostrowski LE, Livraghi-Butrico A, Button B, Grubb BR. (2018). Mucociliary Clearance in Mice Measured by Tracking Trans-tracheal Fluorescence of Nasally Aerosolized Beads. *Sci Rep.* 8 (1): 14744. doi: 10.1038/s41598-018-33053-2.
 23. Scadding G. (2008). Optimal management of nasal congestion caused by allergic rhinitis in children: safety and efficacy of medical treatments. *Paediatr Drugs.* 10 (3): 151–162. doi: 10.2165/00148581-200810030-00004.
 24. Vitolo MR, Bortolini GA, Dal Bó Campagnolo P, Feldens CA. (2008, Oct). Effectiveness of a nutrition program in reducing symptoms of respiratory morbidity in children: a randomized field trial. *Prev Med.* 47 (4): 384–388. doi: 10.1016/j.ypmed.2008.07.008.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А. <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>.

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

Стаття надійшла до редакції 28.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

0+

ПШИК

Mini



МОНОДОЗИ ДЛЯ МИНИ-НОСИКІВ!

Реклама медичного виробу. Не є лікарським засобом. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Декларація про відповідність продукції «Розчин ізотонічний з морською водою Пшик Міні» вимогам технічного регламенту щодо медичних виробів від «3» серпня 2022 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044)496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/веб-сайт: www.farmak.ua. УКР/ПРОМО/05/2023/МВ/ПШИК/ДМ/001



УДК 616. 712-007.24-089-053.2-089.2

**М.О. Овдій¹, С.П. Кривоустов¹, Г.В. Салтикова¹, В.Д. Письменний¹,
Н.С. Бойко¹, В.В. Ломака², Л.Г. Копил²**

Клінічні результати використання протоколу прискореного відновлення дітей після корекції ліycopодібної деформації грудної клітки

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

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137):94-100. doi: 10.15574/SP.2024.137.94

For citation: Ovdii MO, Kryvopustov SP, Saltykova GV, Pismennyi VD, Boyko NS, Lomaka VV, Kopyl LG. (2024). Clinical results of enhanced recovery after surgery in children after pectus excavatum repair. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 94-100. doi: 10.15574/SP.2024.137.94.

Ліycopодібна деформація грудної клітки (ЛДГК) є найпоширенішою вадою грудної клітки, яка може викликати не тільки косметичні проблеми, але й зменшувати толерантність до фізичних навантажень, спричиняти втому, задишку, біль у грудях. Застосування протоколу прискореного відновлення та обсяг реабілітаційних інтервенцій після операції Nuss недостатньо висвітлені в літературі.

Мета — оцінити клінічні результати використання модифікованого протоколу прискореного відновлення після хірургічного корекції ЛДГК у дітей.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати лікування 79 пацієнтів із ЛДГК віком $14,2 \pm 1,6$ року, яким проведено хірургічну корекцію деформації за Nuss. Проаналізовано 2 групи пацієнтів відповідно до протоколу післяопераційного менеджменту: I група ($n=20$) — пацієнти традиційного післяопераційного ведення; II група ($n=59$) — пацієнти, яких вели за протоколом прискореного відновлення. У II групі до плану передопераційної підготовки додатково внесено психологічну та фізичну підготовку. Дані оброблено статистично за допомогою пакету «SPSS 26.0».

Результати. За віком, індексом деформації Галера та тривалістю проведення операції групи були однаковими ($p>0,05$). За терміном перебування в стаціонарі спостерігалася значуща ($p<0,001$) коротша тривалість у пацієнтів II групи. Використання методу епідуральної анальгезії в пацієнтів II групи дало змогу значно зменшити як дозування, так і тривалість застосування опіоїдних анальгетиків до 1 доби, на відміну від I групи (до 3 діб). Відсутність плеурального дренажу дала можливість пацієнтові вже за добу активізуватися — вставати, ходити, приймати деякі процедури.

Висновки. Протокол прискореного післяопераційного відновлення, що передбачає програму реабілітаційного лікування, раннє видалення сечового катетера та ранню вертикалізацію пацієнта, поліпшує якість відновлення пацієнта після реконструкції ЛДГК та скорочує тривалість перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні після операції.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, прискорене відновлення, деформація грудної клітки, операція Nuss, педіатрія.

Clinical results of enhanced recovery after surgery in children after pectus excavatum repair

M.O. Ovdii¹, S.P. Kryvopustov¹, G.V. Saltykova¹, V.D. Pismennyi¹, N.S. Boyko¹, V.V. Lomaka², L.G. Kopyl²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

The funnel-shaped deformity of the chest is the most common defect of the chest, which can cause cosmetic problems, but also a decrease in tolerance to physical activity, cause fatigue, shortness of breath and chest pain.

The application of the enhanced recovery protocol and rehabilitation interventions after Nuss procedure are poorly described in the literature.

Purpose — to evaluate the clinical results of using a modified protocol of enhanced recovery after surgical correction of pectus excavatum in children.

Materials and methods. The results of the treatment of 79 patients with a funnel-shaped chest deformity aged (14.2 ± 1.6) who underwent surgical correction of the deformity according to Nuss method were analyzed. Two groups of patients were analyzed, according to the protocol of postoperative management: the Group I ($n=20$) — patients of traditional postoperative management, the Group II ($n=59$) — according to the enhanced protocol of recovery. In the Group II, psychological and physical training was additionally included in the preoperative plan.

Results. The groups were the same in terms of age, Haller index, and time of surgery ($p>0.05$). The length of stay in the hospital was significantly ($p<0.001$) shorter in patients of the Group II. The use of the epidural analgesia method in patients of the Group II made it possible to significantly reduce both the dose and the duration of taking opioid analgesics to 1 day, in contrast to the Group I (up to 3 days). The lack of pleural drainage enabled the patient to become more active after a day — to get up, walk, and take some procedures.

Conclusions. The protocol of the enhanced postoperative recovery, which includes a program of rehabilitation treatment, early removal of the urinary catheter and early verticalization of the patient, improves the quality of recovery of patients after reconstruction of funnel-shaped deformity of the chest and reduces the length of stay of patients in hospital treatment after surgery.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. Informed consent of the patients was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, enhanced recovery, chest deformity, Nuss procedure, pediatrics.

Pectus excavatum, або лійкоподібна деформація грудної клітки (ЛДГК), є найпоширенішою вадою грудної клітки в дитячому віці, може викликати косметичні проблеми, а також зменшувати толерантність до фізичних навантажень, спричиняти втому, задишку, біль у грудях [5].

У 1998 р. Nuss представив мініінвазивний спосіб корекції ЛДГК, що став стандартною процедурою [3,4,7].

Важливим залишається питання щодо оптимального протоколу післяопераційного ведення пацієнтів, оптимального методу знеболювання, реабілітації. За останні десятиліття стандартизація медичної допомоги поліпшила результати хірургічного втручання в багатьох вузьких спеціальностях [8].

Також набув вагомої актуальності напрям прискореного відновлення після операції, що передбачає проведення заходів із ранньої вертикалізації та мобілізації, мінімізації інфекції, здорове харчування та водно-електролітний баланс, зменшення застосування опіоїдних анальгетиків [6].

Застосування протоколу прискореного відновлення (ППВ) після операції Nuss недостатньо висвітлене в літературі [9,10], як і обсяг реабілітаційних інтервенцій після оперативного втручання [1].

Запропоновано модифікований протокол відновлення дітей після операції Nuss.

Мета дослідження — оцінити клінічні результати використання модифікованого ППВ після хірургічної корекції ЛДГК у дітей.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективно проаналізовано результати лікування 79 пацієнтів із ЛДГК віком від 12 до 17 років (середній вік — $14,2 \pm 1,6$ року), яким проведено хірургічну корекцію деформації

за Nuss у Національній дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ» із січня 2013 року по грудень 2022 року.

Цей метод хірургічної корекції полягає в загрудинному встановленні коригуючої пластики та виправленні западання передньої грудної стінки без резекції реберних хрящів (рис.).

Пацієнтів поділено на дві групи відповідно до протоколу післяопераційного менеджменту: до I групи (n=20) увійшли пацієнти традиційного післяопераційного ведення, до II групи (n=59) — діти, яким проведено ППВ після оперативного втручання.

Зібрано стандартні дані: вік, стать, індекс Галера, тривалість операції, використання післяопераційного плеврального дренажу, термін перебування у стаціонарі, застосування сечового катетера, опіоїдних анальгетиків. Тривалість операції визначено від початку першого операційного доступу до зашивання рани. Використання плеврального післяопераційного дренажу обчислено добами після оперативного втручання. Термін перебування в стаціонарі пораховано від доби хірургічного втручання до доби виписки.

Критерії залучення. Операцію рекомендували за наявності двох критеріїв: ЛДГК з компресією серця або легень за даними комп'ютерної томографії і/або індексом Галера $\geq 3,25$; із наявністю за даними ехокардіографії пролапса мітрального клапана; із наявністю за даними спірометрії порушення вентиляції легень за рестриктивним або обструктивним типом; психологічне невдоволення пацієнта (вік від 14 років) виглядом грудної клітки.

Критерії вилучення. Супутні захворювання, які потребували торакотомії, комплексні деформації, які потребували комбінації хірургічних процедур для корекції форми грудної

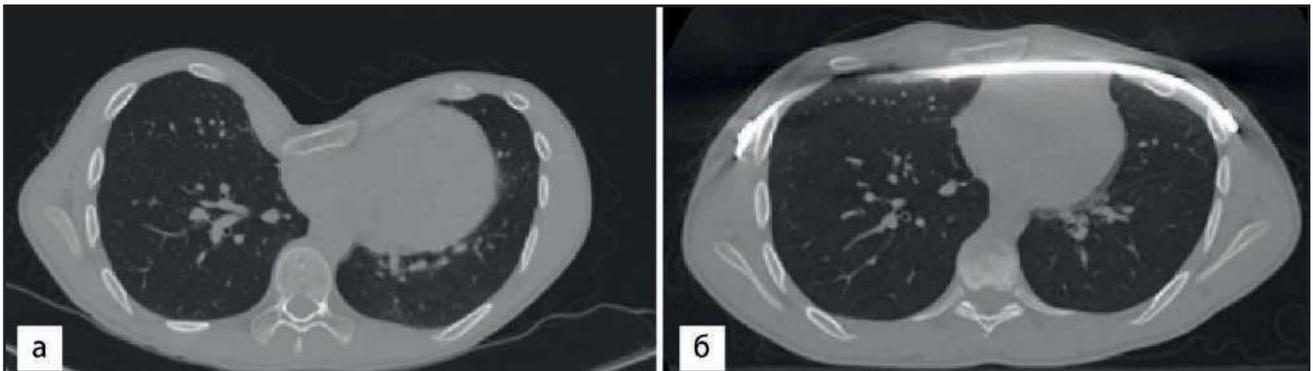


Рис. Комп'ютерна томографія пацієнта з лійкоподібною деформацією грудної клітки: а) до оперативного втручання; б) після хірургічної корекції за Nuss

Таблиця 1

Порівняння протоколів ведення пацієнтів із лічкоподібною деформацією грудної клітки

Період	Традиційний протокол	Протокол прискореного відновлення
Перед операцією	Консультація оперуючого хірурга	Консультація оперуючого хірурга
		Передопераційна психологічна підготовка
		Аеробіка та стретчинг спини/грудної клітки впродовж 1 місяця перед операцією
Після операції	Плевральний дренаж	Редукція пневмотораксу на операційному столі, відсутність плеврального дренажу
	Опіоїдні анальгетики	Епідуральний катетер
	Кеторолак	Кеторолак
	Нестероїдні протизапальні препарати	Нестероїдні протизапальні препарати
		Дихальна гімнастика щоденно
	Вертикалізація з реабілітологом, навчання самостійному самообслуговуванню, вставанню з ліжка	

клітки (резекції реберних хрящів, встановлення компресуючих пластин для корекції асиметрії грудної клітки тощо), тяжкий сколіоз.

Усі оперативні втручання виконано однією хірургічною бригадою.

На підставі чинних протоколів лікування в клініці, за наявності анестезіологічного забезпечення, з урахуванням відсутності сертифікованих в Україні методів кріоаналгезії при торакальній хірургії на момент оперативного втручання пацієнтам із досліджуваних груп розроблено локальний ППВ після операції Nuss (табл. 1).

Передопераційна підготовка дітей із ЛДГК після консультації оперуючого хірурга передбачала необхідні медичні обстеження: *ехокардіографію* (для оцінювання функції серця та виявлення будь-яких аномалій), *рентген грудної клітки* (для оцінювання тяжкості деформації та виявлення можливих проблем із легеньми), *комп'ютерну томографію* (для отримання детальнішого зображення грудної клітки та хребта, визначення індексу деформації, розроблення плану оперативного втручання тощо), *клінічні й біохімічні аналізи крові та сечі* (для перевірки загального стану здоров'я дитини та виявлення будь-яких проблем, які можуть ускладнити операцію).

До передопераційної підготовки також входили рекомендації припинити застосовувати ліки, які можуть впливати на згортання крові, за кілька діб до операції, а також пити багато рідини та їсти здорову їжу, щоб підтримувати силу та імунітет.

У пацієнтів II групи до плану передопераційної підготовки додатково входила психологічна та фізична підготовка.

Психологічна підготовка передбачала зустріч із психологом або консультантом для виявлення ступеня емоційного стану пацієнта перед операцією. Програма психологічної підтримки допомагала дитині та родині впоратися з тривожністю та побоюванням, пов'язаними з операцією. Батьки та діти (у доступній для них формі) отримували інформацію про операцію та очікувані результати. Крім того, психологічна підготовка включала методики зниження тривожних станів шляхом проведення технік релаксації, таких як глибоке дихання та візуалізація.

Реабілітаційні інтервенції в дітей із ЛДГК: вправи для зміцнення дихальних м'язів (дихальні вправи, такі як діафрагмальне дихання та дихання з опором, можуть допомогти дитині легше дихати після операції; вправи із застосуванням ігрових пристроїв, таких як тріумфальні арки та спірометри, можуть зробити дихальні вправи цікавішими для дитини; дозована ходьба тривалістю 30–40 хвилин на добу низької-середньої інтенсивності); заняття з фізичним терапевтом (фізичний терапевт навчає дитину вправам, які допоможуть їй відновитися після операції, такі як вправи на розтяжку, зміцнення м'язів та поліпшення діапазону рухів у грудній клітці та верхньому плечовому поясі). Також деяким дітям рекомендували уникати напруженої фізичної активності протягом кількох тижнів перед операцією.

Після операції з корекції ЛДГК дитині необхідні такі лікувальні заходи, щоб допомогти їй відновитися. В другій групі ці заходи включають: знеболювання, фізіотерапію, контроль за станом, психологічну підтримку та фізичну реабілітацію (вертикалізація не першу добу після операції, дихальна гімнастика щоденно).

по 5–10 хвилин, відновлення нормального стереотипу дихання через ніс).

Пацієнтам I групи під час операції встановлювали плевральний дренаж для видалення повітря, рідини або крові з плевральної порожнини, що знаходиться між грудною стінкою та легеньми. Дренаж видаляли через декілька діб.

Післяопераційне знеболювання пацієнтів I групи проводили розчином морфіну в дозі 25–30 мкг/кг/год внутрішньовенно, додатково – парацетамол у дозі 15 мг/кг кожні 6 год та кетаролак у дозі 30 мг кожні 8 год. У разі оцінки болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) ≥ 4 , пацієнти отримували внутрішньовенний болюс розчину морфіну в дозі 30 мкг/кг. На 2–3-тю добу, якщо дозволяла ВАШ, поступово знижували інфузії морфіну до 10–20 мкг/кг/год та взагалі переходили суто на парацетамол і кетаролак до 5-ї доби. Далі переводили на пероральне застосування ібупрофену в дозі 10 мг/кг кожні 6–8 год.

Пацієнтам II групи до операції встановлювали епідуральний катетер на рівні Th6-7 або Th7-8, відповідно до ймовірного введення коригуючої пластини. Епідуральний простір ідентифікували методом втрати резистентності за допомогою шприца «втрати опору». Катетер просували на 3 см в епідуральний простір. Перед використанням епідурального катетера застосовували тестову дозу 2 мл лідокаїну 2% з адреналіном 1:200000, щоб виключити інтратекальне або інтравазальне неправильне положення. В післяопераційному періоді пацієнти отримували постійну інфузію в епідуральний катетер розчину ропівокаїну 0,2% у дозі 0,2 мкг/кг/год. Також для знеболювання призначали внутрішньовенно парацетамол у дозі 15 мг/кг кожні 6 год та кетаролак у дозі 30 мг кожні 8 год. У разі оцінки болю за ВАШ ≥ 4 , пацієнти отримували епідуральний болюс у дозі 0,1 мл/кг ропівокаїну 0,2%, якщо, незважаючи на це, болювий синдром за ВАШ становив ≥ 4 бали, отримували додатково опіюди (розчин промедолу в дозі 0,4 мг/кг підшкірно). Епідуральний катетер видаляли за 72–96 год після операції. Далі пацієнти до 4–5-ї доби після операції отримували внутрішньовенно парацетамол у дозі 15 мг/кг кожні 6 год та кетаролак у дозі 30 мг кожні 8 год, після чого переводилися на пероральне застосування ібупрофену в дозі 10 мг/кг кожні 6–8 год.

Одразу після встановлення коригуючих пластин проводили на операційному столі редукцію

карботораксу, що дало змогу не використовувати плевральний дренаж. Редукцію карботораксу проводили за допомогою системи за Бюлау з форсованою штучною вентиляцією легень на вершині наповнення легень повітрям. Ця процедура зменшує ризик інфекції, дискомфорт для пацієнта та скорочує тривалість перебування в лікарні. За протоколом ранньої реабілітації пацієнтам II групи додавали фізичні вправи, які передбачали обов'язкову вертикалізацію в 1-шу добу та навчання правильному вставанню з ліжка, щоденну дихальну гімнастику. Дихальну гімнастику проводили щогодини по 5–10 хвилин, дозовану ходьбу в межах відділення низької інтенсивності 5–10 хвилин кратністю 5–6 разів на добу до легкого болювого синдрому (за ВАШ – 2–3 бали). За деякий час до програми реабілітації додавали масаж, фізіотерапевтичні процедури, дихальні вправи на розтягування м'язів грудни. Акцент фізичного терапевта був спрямований на дихальні вправи в положенні сидячи із залученням додаткової дихальної мускулатури до легкого болю (за ВАШ – 2–3 бали); розширення мобільності пацієнта (пересування в межах відділення без підтримки, вставання з ліжка); розширення самообслуговування (особистий догляд, самостійне вживання їжі, самостійне чищення зубів); контроль постави: лікувальне положення в ліжку лежачи на спині з дещо піднятим головним кінцем, враховуючи особливості операційного доступу та необхідність ліпшої вентиляції легень.

Пацієнтів вважали готовими до виписки, якщо вони відповідали всім нижченаведеним критеріям: відмова від усіх внутрішньовенних наркотичних анальгетиків протягом щонайменше 24 годин, припинення інфузійної терапії протягом щонайменше 4 годин, відсутність потреби в активному лікуванні нудоти або блювання, самостійне пересування в межах відділення без сторонньої допомоги, а також готовності пацієнта та його сім'ї до продовження лікування в домашніх умовах. Перед випискою пацієнта консультували його та родичів із приводу побічних ефектів ліків, обмежень активності та проводили інструктаж, у яких випадках слід звертатися до лікаря.

Дані результатів обстеження пацієнтів до та після лікування оброблені статистично. Для аналізу номінальних даних використовували метод таблиць узгодження з визначенням міри зв'язку по Крамеру V з розрахунком критичного

Таблиця 2

Порівняльна характеристика груп

Показник	I група	II група	Статистична значущість (t, p)
Вік, років (M±SD)	14,4±1,7	14,1±1,5	t=0,809; p=0,421
Стать (хлопчики/дівчата), абс. (%)	13(65,0)/7(35,0)	55(93,2)/4(6,8)	$V_{kr}=-0,354$; p=0,002
Галер індекс (M±SD)	3,99±0,60	4,2±1,00	t=-0,713; p=0,478
Тривалість операції, хв (M±SD)	72,2±23,2	59,5±12,2	t=1,202; p=0,086
Термін перебування в стаціонарі, діб (M±SD)	14,7±6,9	6,7±1,2	t=5,179; p<0,001

Таблиця 3

Тривалість застосування опіоїдних анальгетиків у післяопераційному періоді, абс. (%)

Група	Тривалість застосування анальгетиків		
	1 доба	2–3 доби	4 доби
I	1 (5,0)	18 (90,0)	1 (5,0)
II	55 (93,2)	4 (6,8)	–
Різниця між групами	$V_{kr}=0,598$; p<0,01		

значення критерію V_{Kr} та статистичної значущості p. Порівняння даних повторних вимірювань проводили за T-тестом для незалежних вибірок з визначенням критичного значення критерію (t) та його статистичної значущості. Статистично значущим вважали критерій при $p<0,05$. Аналіз проводили в пакеті для статистичного аналізу SPSS 26.0.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Ретроспективно дані пацієнтів 1 та 2-ї груп були порівняними (табл. 2).

За віком групи були однаковими ($p=0,421$), але різнилися за статтю ($p=0,002$). У I групі дівчат було 7 (35%), у II групі – 4 (6,8%).

За індексом Галера групи були статистично однаковими ($p=0,478$): у I групі індекс деформації становив $3,99\pm0,6$, у II групі – $4,2\pm1,00$. Нормальна грудна клітка має індекс Галера 2 або менше. Індекс Галера від 2 до 3,2 вважається легкою деформацією; від 3,2 до 3,5 помірною; 3,5 або більше важка деформація.

Тривалість операції статистично ($p=0,086$) у групах була майже однаковою, хоча в I групі вона становила $72,2\pm23,2$ хв, а в II групі – $59,5\pm12,2$ хв.

За терміном перебування в стаціонарі спостерігалася значуще ($p<0,001$) коротша три-

валість у пацієнтів II групи ($6,7\pm1,2$ доби), на відміну дітей I групи ($14,7\pm6,9$ доби).

У I групі плевральний катетер встановлювали рутинно для редукції пневмотораксу та контролю гемотораксу. Варто зауважити, що за наявності плеврального дренажу пацієнти могли активізуватися лише за присутності лікаря в межах палати до моменту видалення дренажу. Через вимушене тривале застосування опіоїдних анальгетиків і ліжковий режим усі пацієнти потребували наявності сечового катетера впродовж 3–4 діб.

У II групі редукцію пневмотораксу проводили на операційному столі, рани зашивали наглухо, після чого виконували рентгенографію органів грудної клітки, визначали наявність пневмо-, гемотораксу та необхідність подальших лікувальних заходів. За нашими даними, залишкового пневмотораксу, що потребував встановлення плеврального дренажу, потребували 2 пацієнти, плевральну пункцію виконали 1 хворому. Всім пацієнтам катетер встановлювали на 1-ну добу, до моменту вертикалізації пацієнта.

У II групі був значно нижчим рівень застосування опіоїдних анальгетиків порівняно з I групою (табл. 3).

У I групі більшість (18 (90,0%) дітей) потребувала опіоїдних анальгетиків упродовж 2–3 діб, тоді як у II групі більшість (55 (93,2%) пацієнтів) припинила застосовувати опіоїдні знеболювальні за добу після операції. Різниця в тривалості застосування препарату була статистично значущою ($p<0,01$).

Протокол прискороного відновлення пацієнтів після операції з корекції ЛДГК передбачає передопераційну підготовку пацієнта, застосування новітніх методів знеболювання та післяопераційну фізичну реабілітацію.

Передопераційна підготовка пацієнтів допомогла підготувати дітей та їхніх батьків до доволі складного втручання як психологічно (зниження рівня тривожності), так і фізично (зміцнення м'язів спини та грудей), навчитися, як поводитися після операції.

Застосування методу епідуральної анальгезії дало змогу значно зменшити дозування, скоротити тривалість застосування опіоїдних анальгетиків, що знизило ризик побічних ефектів (порушення роботи шлунково-кишкового тракту, запаморочення, сонливість, алергічні реакції). Скорочення тривалості застосування цих лікарських засобів сприяло ранній мобільності дитини, поліпшенню апетиту та сну, швидшому поверненню до звичної фізичної активності.

Відсутність плеврального дренажу дала можливість пацієнтові вже за добу активізуватися — вставати, ходити, приймати деякі процедури.

Отже, застосування епідуральної анальгезії та відсутність рутинного використання плеврального дренажу в дітей після операції з корекції деформації грудної клітки мають ряд медичних переваг, таких як зниження ризику ускладнень, поліпшення дихання, зменшення болю та прискорення відновлення.

Фізична реабілітація відіграє ключову роль у відновленні функціонування дітей після операції з корекції деформації груднини за Nuss. Основна мета ранніх реабілітаційних інтервенцій полягає в удосконаленні функціонування дитини, нормалізації дихальної функції, створенні умов для зменшення болю. Дихальні вправи сприяють зміцненню дихальної мускулатури та поліпшенню функціональних показників дихання. Відновлення сили та еластичності грудних м'язів дають змогу відновити поставу та збільшити рухливість грудної клітки. Рання мобільність допомагає зменшити біль, поліпшити самопочуття дитини, уникнути застійних явищ та ускладнень, повернутися до звичного способу життя — відновити активність, самообслуговування та інші аспекти повсякденного життя.

Програма реабілітації передбачає як загальні, так і індивідуально розроблені вправи з урахуванням потреб та особливостей дитини:

— вправи для дихання: діафрагмальне дихання, дихання з опором, дихання з акцентом на вдих та видих та інші дихальні вправи;

— вправи для зміцнення м'язів: динамічні та статичні вправи для м'язів грудної клітки, верхнього плечового поясу та м'язів спини;

— вправи на розтяжку: стретчинг для м'язів грудної клітки, верхнього плечового поясу та м'язів спини;

— масаж: масаж грудної клітки та м'язів спини.

Більшість дітей можуть розпочати фізичну реабілітацію вже за кілька днів після операції. Процес відновлення зазвичай триває від кількох тижнів до кількох місяців.

Успішність реабілітації полягає в нижченаведеному.

Дотримуватися інструкцій лікаря лікаря фізичної та реабілітаційної медицини і фізичного терапевта: ретельно виконувати всі вправи та рекомендації для досягнення максимального ефекту.

Поступове збільшення навантаження: починати з легких вправ і поступово підвищувати їхню складність, інтенсивність і тривалість, але до легкого больового ступеню.

Прислухатися до власних відчуттів: не перенапружуватися, робити перерви в разі появи втоми або болю.

Для батьків: слід заохочувати та підтримувати дитину під час реабілітації, пояснювати їй важливість та цілі вправ.

Завдяки правильному та комплексному підходу до фізичної реабілітації діти можуть повністю відновитися після операції з корекції деформації груднини за Nuss.

Подальше вдосконалення післяопераційного лікування болю за допомогою кріоанальгезії, що технічно наразі не доступно в Україні, може поліпшити результати функціонального відновлення та зменшення ліжко-днів після операції Nuss.

Висновки

Протокол прискороного післяопераційного відновлення, який передбачає епідуральне знеболювання, програму реабілітаційного лікування, раннє видалення сечового катетера та ранню вертикалізацію пацієнта, поліпшує якість відновлення пацієнтів після реконструкції ЛДГК та скорочує тривалість перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні після операції.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Acosta J, Bradley A, Raja V, Aliverti A, Badiyani S, Motta A et al. (2014). Exercise improvement after pectus excavatum repair is not related to chest wall function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 45(3): 544–548. doi: 10.1093/ejcts/ezt473.
2. Aronson DC, Bosgraaf RP, Merz EM, van Steenwijk RP, van Aalderen WM, van Baren R. (2007). Lung function after the minimal invasive pectus excavatum repair (Nuss procedure). *World J Surg.* 31(7): 1518–1522. doi: 10.1007/s00268-007-9081-8.
3. Nuss D, Kelly RE Jr, Croitoru DP, Katz ME. (1998). A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. *J Pediatr Surg.* 33(4): 545–552. doi: 10.1016/s0022-3468(98)90314-1.
4. Pilegaard HK, Licht PB. (2008). Early results following the Nuss operation for pectus excavatum — a single-institution experience of 383 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 7(1): 54–57. doi: 10.1510/icvts.2007.160937.
5. Redding GJ, Kuo W, Swanson JO, Phillips GS, Emerson J, Yung D et al. (2013, Aug). Upper thoracic shape in children with pectus excavatum: impact on lung function. *Pediatr Pulmonol.* 48(8): 817–823. doi: 10.1002/ppul.22660.
6. Reismann M, von Kampen M, Laupichler B, Suempelmann R, Schmidt AI, Ure BM. (2007). Fast-track surgery in infants and children. *J Pediatr Surg.* 42(1): 234–238. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.09.022.
7. Uemura S, Nakagawa Y, Yoshida A, Choda Y. (2003, May). Experience in 100 cases with the Nuss procedure using a technique for stabilization of the pectus bar. *Pediatr Surg Int.* 19(3): 186–189. doi: 10.1007/s00383-002-0915-z.
8. West MA, Horwood JF, Staves S, Jones C, Goulden MR, Minford J et al. (2013, Sep). Potential benefits of fast-track concepts in paediatric colorectal surgery. *J Pediatr Surg.* 48(9): 1924–1930. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.02.063.
9. Wharton K, Chun Y, Hunsberger J, Jelin E, Garcia A, Stewart D. (2020). Successful use of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway to improve outcomes following the Nuss procedure for pectus excavatum. *J Pediatr Surg.* 55(6): 1065–1071. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.049.
10. Yu P, Wang G, Zhang C, Liu H, Wang Y, Yu Z, Liu H. (2020, Jun). Clinical application of enhanced recovery after surgery (ERAS) in pectus excavatum patients following Nuss procedure. *J Thorac Dis.* 12(6): 3035–3042. doi: 10.21037/jtd-20-1516.

Відомості про авторів:

Овдій Марія Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. фізичної реабілітації та спортивної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 10/5. <https://orcid.org/0000-0002-0163-7914>.

Кривоустов Сергій Петрович — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. А. Навої, 3; тел.: +38 (044) 540-96-26. <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>.

Салтикова Галина Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; тел. +38 (044) 234-72-52. <https://orcid.org/0000-0001-7064-626X>.

Письменний Віктор Дмитрович — к.мед.н., доц. каф. дитячої хірургії НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. 38 (044) 236-70-52.

Бойко Наталія Сергіївна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 34; тел. +38 (044) 483-91-96.

Ломака Владислав Васильович — лікар відділення анестезіології НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. +38 (044) 223-32-86.

Копил Лариса Георгіївна — лікар відділення анестезіології НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. +38 (044) 223-32-86.

Стаття надійшла до редакції 27.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.89-008.454-06:616.34-002]-036.1-053.2

Т.В. Сорокман, Н.Я. Черней, О.В. Макарова, Д.І. Колєсник

Частота тривожно-депресивного синдрому в дітей, хворих на запальні захворювання кишечника

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 101-105. doi: 10.15574/SP.2024.137.101

For citation: Sorokman TV, Cherney NYa, Makarova OV, Koliiesnik DI. (2024). The frequency of anxiety-depressive syndrome in children with inflammatory bowel diseases. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 101-105. doi: 10.15574/SP.2024.137.101.

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) з початку XXI ст. стрімко поширюються в індустріальних країнах.

Мета — визначити частоту симптомів тривоги та депресії в дітей, хворих на ЗЗК, для оптимізації лікування.**Матеріали та методи.** Проанкетовано 18 хворих віком 10–17 років: 10 дітей із виразковим колітом (ВК) та 8 пацієнтів із хворобою Крона (ХК), для дослідження симптомів тривоги та депресії за допомогою анкет PHQ-2, PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) та GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder). Отримані результати проаналізовано за допомогою програми «SPSS 26.0». Відношення шансів (ВШ) вважалося значущим, якщо 95% довірчий інтервал (ДІ) не включав 1. Різниця вибірок вважалася достовірною за $p < 0,05$.**Результати.** Із 18 пацієнтів, проанкетованих за допомогою анкети PHQ-2, у 13 (72,2%) осіб були показання до подальшого дослідження за анкетой PHQ-9. Поширеність симптомів тривоги становила 55,5% (95% ДІ: 38,3–66,5), симптомів депресії — 34,8% (95% ДІ: 21,4–45,8). У пацієнтів із ХК були вищі шанси на симптоми тривоги (ВШ: 1,2; 95% ДІ: 1,1–3,6) та симптоми депресії (ВШ: 1,3; 95% ДІ: 1,1–1,7) порівняно з дітьми з ВК. Виявили відмінності в тяжкості тривоги та депресії при різних патологічних станах (ЗЗК: $p < 0,01$; ВК: $p < 0,05$; ХК: $p = 0,05$). Частота симптомів тривоги або депресії була вищою в дітей з активним ЗЗК порівняно з пацієнтами з неактивним захворюванням (100% і 33,3% та 100% і 45,8%, відповідно). Переважали мінімальні (0–4 бали) та легкі (5–9) ступені тривоги та депресії.**Висновки.** Частота виявлення симптомів тривоги та депресії в дітей із ХК і ВК в активній стадії хвороби становить відповідно 55,5% та 34,8% із переважанням мінімальних (0–4 бали) та легких (5–9) ступенів. У пацієнтів із ХК вищі шанси на симптоми тривоги та депресії порівняно з дітьми з ВК.

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, запальні захворювання кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, тривожно-депресивний синдром.

The frequency of anxiety-depressive syndrome in children with inflammatory bowel diseases

T.V. Sorokman, N.Ya. Cherney, O.V. Makarova, D.I. Koliiesnik

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Inflammatory bowel diseases (IBD) have been spreading rapidly in industrialized countries since the beginning of the 21st century.**Purpose** — to determine the frequency of symptoms of anxiety and depression in children with IBD, in order to optimize treatment.**Materials and methods.** 18 patients aged 10–17 years were surveyed: 10 people with ulcerative colitis (UC) and 8 people with Crohn's disease (CD), symptoms of anxiety and depression were studied using PHQ-2, PHQ-9 questionnaires (Patient Health Questionnaire) and GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder). The obtained results were analyzed using SPSS 26.0 programs. The odds ratio (OR) was considered significant if the 95% confidence interval (CI) did not include 1. The difference in samples was considered significant at $p < 0.05$.**Results.** Of the 18 patients who were surveyed using the PHQ-2 questionnaire, 13 (72.2%) were screened for further investigation using the PHQ-9 questionnaire. The prevalence of anxiety symptoms was 55.5% (95% CI: 38.3–66.5), depressive symptoms — 34.8% (95% CI: 21.4–45.8). Patients with CD had higher odds of anxiety symptoms (OR: 1.2, 95% CI: 1.1–3.6) and depressive symptoms (OR: 1.3, 95% CI: 1.1–1.7) than children with UC. There were differences in the severity of anxiety and depression in different pathological conditions (IBD: $p < 0.01$; UC: $p < 0.05$; CD: $p = 0.05$). The frequency of symptoms of anxiety or depression was higher in patients with active IBD than in children with inactive disease (100% and 33.3% and 100% and 45.8%, respectively). Minimal (0–4 points) and mild (5–9) degrees of anxiety and depression prevailed.**Conclusions.** The frequency of detection of symptoms of anxiety and depression in children with CD and UC in the active stage of the disease is 55.5% and 34.8%, respectively, with a predominance of minimal (0–4 points) and mild (5–9) degrees. Patients with CD are higher odds of anxiety and depression symptoms than children with UC.

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, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, anxiety-depressive syndrome.

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) — хвороба Крона (ХК) і виразковий коліт (ВК) — це хронічні імуніопосередковані захворювання, що проявляються неконтрольованим запаленням слизової оболонки кишечника та шлунково-кишкового тракту [14]. Рівні захворюваності й

поширеності ЗЗК помітно зросли протягом другої половини ХХ ст., а з початку ХХІ ст. ця патологія стрімко поширюється в індустріальних країнах [7]. Найвищий показник поширеності ЗЗК зареєстрований у Європі (ВК — 505 на 100 тис. осіб; ХК — 322 на 100 тис. осіб) та Північній Америці (ВК — 286,3 на 100 тис. осіб;

ХК – 318,5 на 100 тис. осіб) [30]. Натепер рівень захворюваності на ЗЗК у цих країнах стабільний, однак зростає в Азії, Африці та Південній Америці [17,18,20,24,25]. Поширеність ЗЗК у педіатричній популяції активно досліджується останніми роками [2,5,11,26]. За даними С. J. Burgess та співавт. [4], частка дітей, хворих на ЗЗК, становить 1,5%. Особливо звертається увага на підвищення рівня поширеності ЗЗК серед дітей, які проживають у країнах із низьким і середнім економічним розвитком [6].

Педіатричний вік викликає кілька міркувань, пов'язаних з особливостями фізичного та нервово-психічного розвитку дітей, особливо в пубертатному періоді [27]. Відомо, що тяжкі хронічні захворювання, які стартують у дитячому та підлітковому віці, значно навантажують психічне здоров'я. У пацієнтів із ЗЗК симптоми тривоги та депресії можуть виникати шляхом двоспрямованого зв'язку як через вісь «кишечник-мозок», так і через погіршення якості життя і зниження соціального функціонування. Депресія за наявності хронічного захворювання не тільки порушує емоційне та когнітивне функціонування, але й впливає на те, як пацієнт сприймає хворобу та чи буде він дотримуватися медичних рекомендацій, фармакотерапії та контрольних візитів. Масштаби цієї проблеми серед дітей та підлітків не відомі.

Мета дослідження – визначити частоту симптомів тривоги або депресії в дітей, хворих на ЗЗК, для оптимізації лікування.

Матеріали та методи дослідження

Проанкетовано 35 дітей віком 10–17 років, які перебували на лікуванні в дитячому гастроентерологічному відділенні КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівців упродовж 2020–2023 рр., із них відібрано 17 пацієнтів, які відповідали критеріям залучення до дослідження.

Критерії залучення: 1) підтверджений діагноз ЗЗК за результатами клінічно-лабораторного дослідження, ендоскопії та гістопатології [22]; 2) вік 10–17 років; 3) згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: 1) психічне захворювання в анамнезі; 2) неврологічні порушення або порушення розвитку нервової системи; 3) поєднання з іншими захворюваннями, які серйозно впливають на психічний стан пацієнтів; 4) застосування психотропних препаратів.

Дітей поділено на дві групи: хворі на ВК (n=10) і хворі на ХК (n=8). Зібрано дані про де-

мографічні (вік, стать, індекс маси тіла – ІМТ) характеристики, тривалість ЗЗК, тип ЗЗК (ВК або ХК), хірургічний анамнез та психологічні симптоми (депресія, тривога, стрес).

Для первинного скринінгу використано анкету PHQ-2 (Patient Health Questionnaire). За позитивної відповіді на одне запитання застосовано анкету-опитувальник пацієнта про стан здоров'я PHQ-9 [29] та опитувальник із генералізованої тривоги GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder [28]). Обидві шкали пропонують учасникам вказати, як часто кожний із симптомів їх турбував протягом останніх двох тижнів, з використанням чотирибальної шкали Лайкерта в діапазоні від 0 (зовсім ні) до 3 (майже щодня). Діапазони балів для тривоги та тяжкості симптомів депресії в результатах як GAD-7, так і PHQ-9 становлять: мінімальні (0–4), легкі (5–9), помірні (10–15) і тяжкі (15+) симптоми. Бал ≥ 10 є інформативним у значенні тривожно-депресивних розладів із чутливістю та специфічністю 83%.

Усі отримані дані за результатами анкетування проаналізовано в програмі «Excel 2021», а для статистичного аналізу даних використано програмне забезпечення «SPSS 26.0». Дані підрахунку виражено як частоту та відсоток, а для порівняння між групами використано критерій хі-квадрат або точний критерій Фішера. Відношення шансів (ВШ) прийнято значущим, якщо 95% довірчий інтервал (ДІ) не включав 1. Дані вимірювань виражено як середнє \pm стандартне відхилення. Т-критерії використано для порівняння двох груп. Різницю вибірок прийнято вірогідною за $p < 0,05$.

Дизайном дослідження передбачено дотримання принципів конфіденційності, концепцію інформованої згоди та врахування основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом, та наступних її переглядів (Сеул, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.), а також позитивний висновок локальної комісії з біомедичної етики.

Усім пацієнтам роз'яснено мету, методи, добровільність участі, нешкідливість результатів опитування та отримано від них інформовану згоду пацієнта.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік дітей становив $13,09 \pm 2,28$ року (медіана – 14,5 року). Демографічні показники обстежених дітей наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Демографічні показники обстежених дітей

Показник	ВК (n=10)		ХК (n=8)	
	Хлопці	дівчата	хлопці	дівчата
Вік, роки	13,1±2,6		14,4±2,9	
Стать	6	4	5	3
Зріст, см	151,9±3,3	150,3±2,1	149,6±7,5	148,5±5,4
Маса тіла, кг	49,5±1,6	47,6±1,4	48,8±3,1	46,7±2,9
ІМТ, кг/м ²	20,4±2,4	20,8±1,6	21,6±8,4	20,0±1,8
Тривалість хвороби, роки	2,4±0,4	2,7±0,3	2,8±0,9	2,2±0,5
Хірургічний анамнез	–	–	–	–

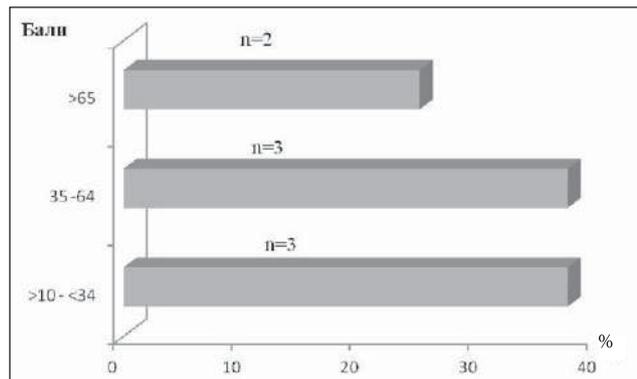


Рис. 1. Розподіл дітей із хворобою Крона за ступенем активності запального процесу

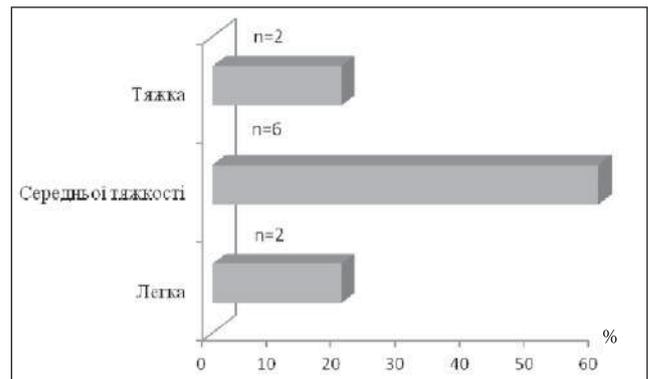


Рис. 2. Розподіл дітей із виразковим колітом за ступенем активності запального процесу

Серед дітей із ЗЗК переважали хлопці (63,6%), відхилення у фізичному розвитку не спостерігалися, тривалість хвороби не перевищувала 3 роки. Не виявлено відмінностей також у середньому віці на момент встановлення діагнозу або тривалості захворювання між пацієнтами з ВК та ХК. У жодного пацієнта не застосовано хірургічного методу лікування патології.

Ступінь активності запального процесу визначено за даними бальної шкали педіатричних індексів активності (PUCAI та PCDAI) (рис. 1 та 2), ендоскопічних і гістологічних показників.

Ендоскопічно активне захворювання виявлено у 13 із 18 пацієнтів (у 8 дітей із ВК, та в 5 осіб із ХК). У цих дітей встановлено ознаки запалення (збільшення кількості лімфоцитів, плазматичних клітин у власній пластинці слизової оболонки, базальний плазмоцитоз, базальні лімфоїдні агрегати й еозинофіли у власній пластинці слизової оболонки) та ознаки порушення архітектоніки (звивистість крипт, їхню деформацію й атрофію, нерівність поверхні слизової оболонки).

Із 18 пацієнтів, проанкетованих за допомогою анкети RHQ-2, у 13 (72,2%) встановлено показання до подальшого анкетування за анкету RHQ-9.

Можливі оцінки за RHQ-9 коливаються від 0 до 27 балів, а за GAD-7 – від 0 до 21, причому вищі оцінки вказують на вищий рівень депресії та тривоги. У цьому дослідженні 10 балів прийнято як межові, оскільки оцінка за шкалою 10 або більше балів потребує визначення ймовірного діагностичного статусу.

У цілому загальний рівень поширеності симптомів тривоги становив 55,5% (95% ДІ: 38,3–66,5), тоді як депресії – 34,8% (95% ДІ: 21,4–45,8). У пацієнтів із ХК були вищі шанси на симптоми тривоги (ВШ: 1,2; 95% ДІ: 1,1–3,6) та депресії (ВШ: 1,3; 95% ДІ: 1,1–1,7) порівняно з дітьми з ВК. За даними таблиці 2, виявлено відмінності в тяжкості тривоги та депресії при різних патологічних станах (ЗЗК: $p < 0,01$; ВК: $p < 0,05$; ХК: $p = 0,05$).

Поширеність симптомів тривоги або депресії була вищою в пацієнтів з активним ЗЗК порівняно з хворими з неактивним захворюванням (100% і 33,3% та 100% і 45,8%, відповідно). Серед дітей, хворих на ЗЗК, переважали мінімальні (0–4 бали) та легкі (5–9) ступені тривоги та депресії (рис. 3).

Загально визнано, що депресія частіше спостерігається серед тих, хто має хронічні соматичні проблеми. У цій статті наводяться дослідження про вплив ЗЗК на прояви депресії та тривоги. Різноманітні дослідження свідчать, що

Таблиця 2

Частота тривожно-депресивних симптомів та якість сну в дітей залежно від нозологічної форми запальних захворювань кишечника

Ознака	ЗЗК n=13	χ^2	P	ХК n=5	χ^2	P	ВК n=8	χ^2	P
Тривога: ні (GAD-7 < 10 балів) так (GAD-7 \geq 10 балів)	– 13	15,978	<0,01	– 5	11,345	<0,05	– 8	9,781	<0,05
Виразність симптомів тривоги: мінімальна помірна середня сильна	2 6 4 1	16,356	<0,01	– 2 2 1		<0,05	2 4 2 –		<0,05
Депресія: ні (PHQ-9 < 10 балів) так (PHQ-9 \geq 10 балів)	2						2		
Виразність симптомів депресії: мінімальна помірна середня сильна	1 4 8 –	9,658	<0,05	– 2 3 –	10,566	<0,05	1 2 5 –	8,344	<0,05

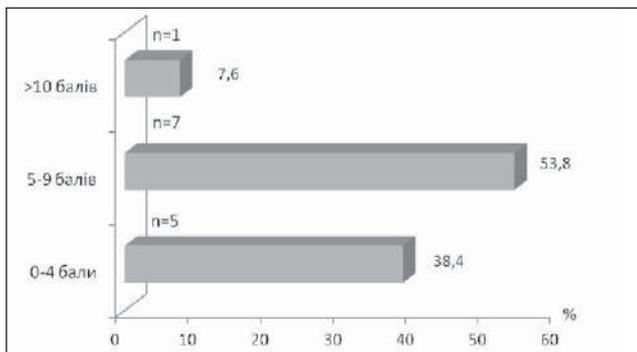


Рис. 3. Розподіл дітей за ступенем тривоги та депресії

депресія є поширеною серед дітей та підлітків із ЗЗК і пов'язана з погіршенням якості життя та результатами захворювання [8,9,12,15,31,32]. Це означає, що проблема взята до уваги, але потрібно вжити додаткових заходів для її належного вирішення. Наведене нами дослідження показує, що симптоми тривоги та депресії відносно поширені серед пацієнтів із ЗЗК, при цьому відомо, що поширеність тривожно-депресивного синдрому в дітей із ЗЗК варіює в дуже широких межах – від 1% до 60% [3,23]. У проведеному нами дослідженні ступінь тривожно-депресивних розладів в дітей із ЗЗК корелює з тяжкістю захворювання, що підтверджено іншими дослідниками [1,10,13,16,28]. Це підкреслює важливість оцінювання психічного здоров'я в усіх педіатричних пацієнтів із ЗЗК як рутинної роботи незалежно від фенотипу захворювання. Дійсно, такий підхід може сприяти ранньому діагностуванню симптомів психічного здоров'я та належному втручанню. Ґрунтуючись на отриманих нами результатах і попередніх дослідженнях, слід припустити, що депресія може підвищувати активність захворювання,

знижувати відповідь на ліки та посилювати біологічну терапію [19,21].

Слід наголосити, що клініцисти повинні особливо оцінювати тривогу і депресію в пацієнтів з активною формою захворювання, а якщо настає ендоскопічна ремісія, а абдомінальний біль продовжує турбувати пацієнта, то й у стадії ремісії. Вирішення проблем психічного здоров'я в пацієнтів із ЗЗК може поліпшити їхню прихильність до лікування та перебіг захворювань і, як результат, знизити рівні захворюваності та смертності.

Майбутні дослідження в цьому напрямі мають передбачати аналіз факторів, не пов'язаних із ЗЗК, але таких, що впливають на розвиток депресивних розладів: вік і стать дитини, соціально-економічні фактори, підтримка сім'ї та однокласників, наявність зовнішніх стресорів. Окрім того, пошук додаткових факторів, які впливають на частоту та ступінь тривожно-депресивних станів, також може виявитися цінним.

Висновки

Частота виявлення симптомів тривоги та депресії в дітей із ХК та ВК в активній стадії хвороби становить відповідно 55,5% і 34,8%.

Серед дітей, хворих на ЗЗК, переважають мінімальні (0–4 бали) та легкі (5–9) ступені тривоги та депресії.

У пацієнтів із ХК вищі шанси на симптоми тривоги та депресії порівняно з хворими на ВК.

Слід оцінювати симптоми тривоги та депресії в пацієнтів як з активною формою захворювання, так і в ремісії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Arp L, Jansson S, Wewer V, Burisch J. (2022). Psychiatric Disorders in Adult and Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Diseases — A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 16(12): 1933–1945. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac095.
2. Ashton JJ, Barakat FM, Barnes C et al. (2022). Incidence and Prevalence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Continues to Increase in the South of England. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 75(2): e20–e24. doi: 10.1097/MPG.0000000000003511.
3. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. (2021). Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 6(5): 359–370. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5.
4. Burgess CJ, Henderson P, Jones GR, Lees CW, Wilson DC; Lothian IBD. (2020). Registry Group. Paediatric Patients (Less Than Age of 17 Years) Account for Less Than 1.5% of All Prevalent Inflammatory Bowel Disease Cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 71(4): 521–523. doi: 10.1097/MPG.0000000000002842.
5. Carroll MW, Kuenzig ME, Mack DR et al. (2019). The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2; Suppl 1: S49–S67. doi: 10.1093/jcag/gwy056.
6. Daizell AM, Ba'Ath ME. (2019). Paediatric inflammatory bowel disease: review with a focus on practice in low- to middle-income countries. *Paediatr Int Child Health*. 39(1): 48–58. doi: 10.1080/20469047.2019.1575056.
7. Dharni K, Singh A, Sharma S et al. (2023). Trends of inflammatory bowel disease from the Global Burden of Disease Study (1990–2019). *Indian J Gastroenterol*. 3 (3). s12664-023-01430-z. doi: 10.1007/s12664-023-01430-z.
8. Dubinsky MC, Dotan I, Rubin DT et al. (2021). Burden of comorbid anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 15(9): 985–997. doi: 10.1080/17474124.2021.1911644.
9. Facanali CBG, Sobrado Junior CW, Fraguas Junior R et al. (2023). The relationship of major depressive disorder with Crohn's disease activity. *Clinics (Sao Paulo)*. 78: 100188. Published 2023 Mar 27. doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100188.
10. Fairbrass KM, Lovatt J, Barberio B, Yuan Y, Gracie DJ, Ford AC. (2022). Bidirectional brain-gut axis effects influence mood and prognosis in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 71(9): 1773–1780. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325985.
11. Fuller MK. (2019). Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surg Clin North Am*. 99(6): 1177–1183. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.008.
12. Gracie DJ, Hamlin JP, Ford AC. (2018). Longitudinal impact of IBS-type symptoms on disease activity, healthcare utilization, psychological health, and quality of life in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 113(5): 702–712. doi: 10.1038/s41395-018-0021-z.
13. Graff LA, Geist R, Kuenzig ME et al. (2023). The 2023 Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada: Mental Health and Inflammatory Bowel Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 6(2): 64–75. doi: 10.1093/jcag/gwad012.
14. Guan QA. (2019). Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019: 7247238. doi: 10.1155/2019/7247238.
15. Irving P, Barrett K, Nijher M, de Lusignan S. (2021). Prevalence of depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease and associated healthcare use: population-based cohort study. *Evid Based Ment Health*. 4(3): 102–109. doi: 10.1136/ebmental-2020-300223.
16. Jansson S, Malham M, Wewer V, Rask CU. (2022). Psychiatric comorbidity in childhood onset immune-mediated diseases-A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 111(3): 490–499. doi: 10.1111/apa.16246.
17. Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S et al. (2019). The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2(1): 6–16. doi: 10.1093/jcag/gwy054.
18. Kaplan GG. (2015). The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 12(12): 720–727. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
19. Keefer L. (2021). What can we do to tackle anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 6(5): 337–338. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00066-29.
20. Kuenzig ME, Benchimol EI, Lee L et al. (2019). The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Direct Costs and Health Services Utilization. *J Can Assoc Gastroenterol*. 29 (1): 17–33. doi: 10.1093/jcag/gwy055.
21. Laurie K. (2021). Screening for Depression in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 17(12): 588–591.
22. Levine A, Koletzko S, Turner D et al. (2014). ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 14; 58(6): 795–806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
23. Lewis K, Marrie RA, Bernstein CN et al. (2019). The Prevalence and Risk Factors of Undiagnosed Depression and Anxiety Disorders Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 25(10): 1674–1680. doi: 10.1093/ibd/izz045.
24. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. (2020). Epidemiology of inflammatory bowel disease: east meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 35(3): 380–389. doi: 10.1111/jgh.14872
25. Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. (2018). Global incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 390(10114): 2769–2778.
26. Park J, Cheon JH. (2021). Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease across Asia. *Yonsei Med J*. 62(2): 99–108. doi: 10.3349/ymj.2021.62.2.99.
27. Pivac I, Jelcic Kadic A, Despot R et al. (2023). Characteristics of the Inflammatory Bowel Disease in Children: A Croatian Single-Centre Retrospective Study. *Children (Basel)*. 10(10): 1677. doi: 10.3390/children10101677.
28. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Lowe BA. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch Intern Med*. 166(10): 1092–1097.
29. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIMEMD — The PHQ primary care study. *JAMA*. 282: 1737–1744.
30. Stapersma L, van den Brink G, Szigethy EM, Escher JC, Utens EMWJ. (2018). Systematic review with meta-analysis: anxiety and depression in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 48(5): 496–506. doi: 10.1111/apt.14865.
31. Šykora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. (2018). Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 24(25): 2741–2763. doi: 10.3748/wjg.v24.i25.2741.
32. Zeng S, Yu Y, Lu S et al. (2023). Neuro-11: a new questionnaire for the assessment of somatic symptom disorder in general hospitals. *Gen Psychiatr*. 36(4): e101082. doi: 10.1136/gpsych-2023-101082.

Відомості про авторів:

Сорокман Таміла Василівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики БДМУ. Адреса: м. Чернівці, просп. Незалежності, 98. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

Черней Надія Ярославівна — асистент каф. педіатрії та медичної генетики БДМУ. Адреса: м. Чернівці, просп. Незалежності, 98. <https://orcid.org/0000-0001-5649-1548>

Макарова Олена Вікторівна — к.мед.н., доцент кафедри догляду за хворими та ВМО БДМУ. Адреса: м. Чернівці, просп. Незалежності, 98. <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>.

Колеснік Дмитро Іванович — лікар-інтерн БДМУ. Адреса: м. Чернівці, просп. Незалежності, 98. <https://orcid.org/0000-0003-1741-1626>.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.9-053.2-097:615.371/.372]-084

А.М. Пугач^{1,2}, А.В. Бондаренко^{1,3}, Ф.І. Лапій³
Перебіг поствакцинального періоду
після застосування комбінованих вакцин різних
виробників протягом одного вакцинального циклу

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

²МЦ «Добродій», м. Київ, Україна

³Міжнародний європейський університет, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 106-110. doi: 10.15574/SP.2024.137.106

For citation: Pugach AM, Bondarenko AV, Lapiy FI. (2024). The course of the post-vaccination period when using combined vaccines from different manufacturers during one vaccination cycle. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 106-110. doi: 10.15574/SP.2024.137.106.

Мета — оцінити перебіг поствакцинального періоду після застосування 6-валентних вакцин різних виробників проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В та інфекції, викликані *Haemophilus influenzae* типу b, у межах одного вакцинального циклу.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на базі закладу охорони здоров'я приватної форми власності, де здійснюється амбулаторний прийом, ведення, спостереження, вакцинація дітей і дорослих. За період із січня 2020 року по жовтень 2023 року проаналізовано записи в журналах обліку профілактичних щеплень, які заносилися наступної доби при рутинному моніторингу стану дитини після імунізації. Для аналізу відібрано 343 дитини, поділені на 5 груп залежно від комбінації доз різних 6-валентних вакцин протягом вакцинального циклу (3 дози з інтервалом у 28 днів) і першої ревакцинації (одна доза з інтервалом 12 місяців від третьої дози).

Результати. В усіх групах досліджуваних у більшості дітей поствакцинальний період перебігав без скарг. Поєднання доз 6-валентних вакцин різних виробників не супроводжувалося збільшенням поствакцинальних реакцій, навпаки, відмічалася тенденція до їхнього зменшення. Деякі відмінності спостерігалися за результатами порівняння поствакцинальних реакцій після застосування всіх 4 доз вакцини з 3-компонентним кашлюковим компонентом і вакцини з 2-компонентним кашлюковим компонентом. Так, після застосування вакцини з 3-компонентним кашлюковим компонентом у 32% серед усіх вакцинованих відмічалася підвищення температури тіла до 38,5°C, тоді як після імунізації вакциною з 2-компонентним кашлюковим компонентом підвищення температури до 38,5°C спостерігалося лише в 15,38%, проте відмінності були несуттєвими ($p > 0,05$).

Висновки. Після гетерологічної імунізації проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В та інфекції, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b, вакцинами різних виробників із 2 і 3-компонентним кашлюковим компонентом, спектр і відсоток поствакцинальних реакцій практично не різняться. Отже, комбінування доз різних 6-валентних вакцин є виправданим, що є особливо актуальним за наявності перебоїв із поставками вакцин і вакцинації дітей у різних лікувальних закладах під час міграції в умовах війни, коли є ризик зволікання у введенні чергової дози вакцини і порушенні інтервалів між щепленнями.

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: вакцина, імунізація, поствакцинальні реакції, прихильність, протипоказання до вакцинації, 6-валентні вакцини, щеплення за віком, комбіновані вакцини, вакцина проти інфекції, викликані *Haemophilus influenzae* типу b, вакцина проти кашлюка, вакцина проти дифтерії, вакцина проти правця, вакцина проти поліомієліту, вакцина проти гепатиту В, вакцина з 2-компонентним кашлюковим компонентом, вакцина з 3-компонентним кашлюковим компонентом.

The course of the post-vaccination period when using combined vaccines from different manufacturers during one vaccination cycle

A.M. Pugach^{1,2}, A.V. Bondarenko^{1,3}, F.I. Lapiy³

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

²Medical Centre «Dobrodyi», Kyiv, Ukraine

³International European University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to evaluate the postvaccination period when using 6-valent vaccines against pertussis, diphtheria, tetanus, poliomyelitis, hepatitis B and infections caused by *Haemophilus influenzae* type b from different manufacturers within the same vaccine cycle.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of a private health care facility that provides outpatient admission, management, monitoring, and vaccination of children and adults. For the period from January 2020 to October 2023, we analyzed the records in the preventive vaccination registers, which were recorded the next day during routine monitoring of the child's condition after immunization. For the analysis, 343 children were selected and divided into 5 groups depending on the combination of doses of different hexavalent vaccines during the vaccine cycle (3 doses at 28-day intervals) and the first revaccination (one dose at 12-month intervals from the third dose).

Results. In all groups of subjects, most children had no complaints during the postvaccination period. The combination of 6-valent vaccines from different manufacturers was not accompanied by an increase in postvaccination reactions, on the contrary, a tendency to their decrease was noted. Some differences were observed when comparing post-vaccination reactions when using all 4 doses of the 3-component pertussis vaccine and the 2-component pertussis vaccine. Thus, vaccination with a 3-component pertussis component, in 32% was accompanied by a fever up to 38.5°C, and in only 15.38% in vaccine with a 2-component pertussis component, differences were not significant ($p > 0.05$).

Conclusions. In heterologous immunization against pertussis, diphtheria, tetanus, poliomyelitis, hepatitis B and infections caused by *Haemophilus influenzae* type b with vaccines from different manufacturers with a 2- and 3-component pertussis component, the spectrum and percentage of post-vaccination reactions practically do not differ. Thus, the use of combinations of doses of different 6-valent vaccines is justified, which is especially relevant in the conditions of interruptions in the supply of vaccines and vaccination of children in various medical institutions during migration in war conditions, when there is a risk of delay in the introduction of the next dose of the vaccine and violation of the intervals between vaccinations.

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: vaccine, immunization, post-vaccination reactions, adherence, contraindications to vaccination, hexavalent vaccines, age-appropriate vaccination, combined vaccines, vaccine against diseases caused by *Haemophilus influenzae* type b, vaccine against pertussis, vaccine against diphtheria, vaccine against tetanus, vaccine against poliomyelitis, vaccine against hepatitis B, vaccine with a two-component pertussis component, vaccine with a three-component pertussis component.

Вступ

Щороку вакцинація рятує мільйони життів, а ще мільйони людей захищає від хвороб та інвалідності. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), за останні десятиліття в країнах Європейського регіону ВООЗ досягнуто значного прогресу на багатьох із цих напрямів, але все ще існують прогалини в охопленні щепленням дитячого населення проти інфекційних хвороб, яким можна запобігти вакцинацією [16].

Незважаючи на те, що вакцинація попереджує поширення особливо небезпечних інфекцій [17], в Україні протягом тривалого періоду спостерігається недостатнє охоплення щепленням за віком серед дитячого населення, що призводить до виникнення спалахів, періодичного підвищення рівня захворюваності на вакциноконтрольовані інфекції. Зволікання з вакцинацією дітей або відмова від неї з причини відсутності конкретної бажаної вакцини, незважаючи на наявну можливість отримати щеплення вакциною іншого виробника, впливає на рівень охоплення щепленням дитячого населення. За рекомендаціями ВООЗ, щонайменше 95% дітей повинні бути вакциновані, аби інфекції не поширювалися, жодна дитина не повинна померти від причини, якій можна запобігти, і всі діти повинні мати змогу повністю розкрити власний потенціал [16].

За даними бази УкрВак [13] від Центру громадського здоров'я МОЗ України, рівень охоплення щепленням за віком серед дитячого населення проти дифтерії, кашлюка, правця, поліомієліту, гепатиту В і гемофільної інфекції за 2023 рік не досягнув 95%, рекомендованих ВООЗ [16]. Серед причин нерішучості щодо вакцинації, що проявляється у відкладанні щеплення або відмові від нього, не останнє місце посідає побоювання побічних реакцій після застосування вакцин різних виробників.

Саме тому вивчення поствакцинальних реакцій у разі застосування гетерологічних схем вакцинації різних виробників проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В і захворювань, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b, становить особливий інтерес.

Профілактичні щеплення населенню України проводяться відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11.08.2014 № 551 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні» [3]. Цим на-

казом затверджено календар, який визначає зокрема перелік і порядок проведення щеплень. Згідно з цим календарем, вакцинація дітей включає первинний вакцинальний комплекс і ревакцинацію [14]. Немовлята віком від 2 місяців мають отримати щонайменше 3 дози вакцини проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В і 2 дози проти інфекції, викликані *Haemophilus influenzae* типу b, на першому році життя, а через 6–12 місяців — ревакцинацію. У виборі вакцини важливим критерієм є мінімальна кількість ін'єкцій, тому перевагу надають багатокомпонентним вакцинам. В Україні зареєстровані багатокомпонентні вакцини різних виробників, однак із певних причин не завжди є доступність до бажаних вакцин. А це, своєю чергою, приводить до вагань батьків у необхідності вакцинації іншою вакциною та, як наслідок, до зволікання з імунізацією дітей через недостатність інформації про взаємозамінність вакцин.

Мета дослідження — оцінити перебіг поствакцинального періоду після застосування 6-валентних вакцин різних виробників проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В та інфекції, викликані *Haemophilus influenzae* типу b, у межах одного вакцинального циклу для оптимізації інтервалів між дозами.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі закладу охорони здоров'я приватної форми власності, де здійснюється амбулаторний прийом, ведення, спостереження, вакцинація дітей і дорослих. За період із січня 2020 року по жовтень 2023 року проаналізовано записи в журналах обліку профілактичних щеплень, занесені при рутинному моніторингу стану дітей після імунізації, які отримали повний цикл вакцинацій за віком згідно з Календарем щеплень проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b. До журналів обліку профілактичних щеплень наступної доби після вакцинації заносилися записи про стан дітей після імунізації на основі опитування їхніх батьків телефонним дзвінком. Питання стосувалися загального стану дитини, наявності або відсутності апетиту, порушення сну, підвищення температури, наявності або відсутності болю в місці ін'єкції чи порушення функції кінцівки. За наявності скарг на підвищення температури тіла, болю в місці введення вакцини або капризного

стану дані фіксувалися в журналі, а батькам наголошувалося, що ці явища тимчасові і очікувані, жодної загрози здоров'ю дитині не несуть і минуть за декілька днів.

Дизайном дослідження передбачено відбір дітей до 36 місяців, які отримали повний цикл вакцинацій за віком згідно з Календарем щеплень комбінованими вакцинами різних виробників. Проаналізовано 2 види комбінованих вакцин: вакцину для профілактики дифтерії, правця, кашлюка (ацелюлярний компонент), гепатиту В, поліомієліту та інфекції, викликані *Haemophilus influenzae* типу b, із 3-компонентним кашлюковим компонентом (Вакцина 1); вакцину для профілактики дифтерії, правця, кашлюка (ацелюлярний компонент), гепатиту В рекомбінантну, поліомієліту інактивовану та інфекції, викликані *Haemophilus influenzae* типу b, кон'юговану, адсорбовану, рідку з 2-компонентним кашлюковим компонентом (Вакцина 2). Відібрано дані 343 дітей, які отримали повний курс вакцинації за віком проти дифтерії, правця, кашлюка, поліомієліту, гепатиту В, а також захворювань, збудником яких є *Haemophilus influenzae* типу b.

За комбінацією вакцин поділено дітей на 5 груп:

група 1: 3 дози Вакцини 1 + 1 доза Вакцини 2 (26 дітей);

група 2: 2 дози Вакцини 1 + 2 дози Вакцини 2 (104 дитини);

група 3: 1 доза Вакцини 1 + 3 дози Вакцини 2 (98 дітей);

група 4: 4 дози Вакцини 1 (24 дитини);

група 5: 4 дози Вакцини 2 (91 дитина).

Після завершення циклу з 4 вакцинацій проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В і гемофільної інфекції після кожної дози сумарно проаналізовано поствакцинальні реакції. До них належали підвищення температури, набряк, ущільнення або почервоніння в місці ін'єкції, що тривають протягом однієї-двох днів, минають самостійно та є абсолютно очікуваними реакціями на вакцини [10].

Для наведення даних застосовано відносні величини (відсоток поствакцинальних реакцій), вірогідність різниці між якими оцінено за допомогою критерію t (Ст'юдента). Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. На обробку персональних даних

отримано згоду кожного пацієнта, батьків або опікунів.

Результати дослідження та їх обговорення

Батьки більшості дітей не помічали жодних змін у стані здоров'я дитини після імунізації, у частки дітей спостерігалися підвищення температури, біль у кінцівці, капризність. Стан дитини оцінювався після кожного щеплення проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції, здійсненого Вакциною 1 або Вакциною 2. Дані оцінювалися сумарно від усіх 4 доз.

Так, у групі 1 (3 дози Вакцини 1 + 1 доза Вакцини 2) у 25% відзначалося підвищення температури до 38,5°C наступного ранку, близько 10% скаржилися на біль у кінцівці наступної доби після вакцинації.

У групі 2 (2 дози Вакцини 1 + 2 дози Вакцини 2) у 12% відмічалось підвищення температури до 38,5°C наступного ранку, 2% скаржилися на біль у кінцівці наступної доби після імунізації.

У групі 3 (1 доза Вакцини 1 + 3 дози Вакцини 2) у 95% вакцинованих не виявлялося скарг, у 4% спостерігалося підвищення температури до 38,5°C наступного ранку, 1% дітей скаржилися на біль у кінцівці наступної доби після імунізації.

У групі 4 (4 дози Вакцини 1) у 32% спостерігалося підвищення температури до 38,5°C наступного ранку, у 4% констатувався біль у кінцівці, батьки 4% дітей скаржилися на капризний стан дитини наступної доби після імунізації.

У групі 5 (4 дози Вакцини 2) у 16% відмічалось підвищення температури до 38,5°C наступної доби після імунізації, зовсім не виявлялися скарги на біль у місці введення вакцини і капризний стан після вакцинації.

Найбільший відсоток температурних реакцій виявлено в групі 4, найменший — у групі 3, проте за результатами оцінювання вірогідності відмінностей встановлено, що вони не суттєві ($p > 0,05$).

Розподіл поствакцинальних реакцій по групах дітей наведено на рисунку.

В усіх групах досліджуваних у більшості дітей поствакцинальний період перебігав без скарг. Найбільші відмінності виявлені за результатами порівняння поствакцинальних реакцій після застосування всіх 4 доз Вакцини 1 і Вакцини 2, що стосувалися як загальної частоти і спектра поствакцинальних реакцій, так і підвищення температури тіла (32% після застосування Вакцини 1 проти 15,38% після застосування Вакцини 2).

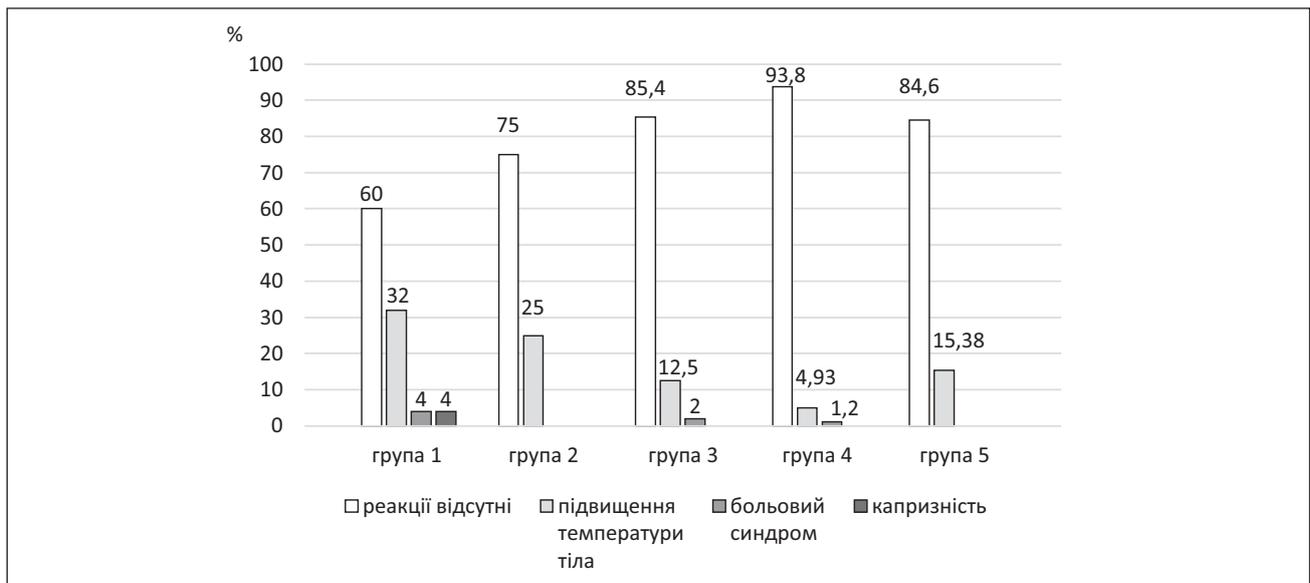


Рис. Розподіл поствакцинальних реакцій у введенні вакцин різних виробників

Очевидно, це пов'язано саме з відмінностями в кашлюковому компоненті вакцини (3-компонентний кашлюковий компонент у Вакцині 1). Водночас поєднання доз 6-валентних вакцин різних виробників не супроводжувалося збільшенням поствакцинальних реакцій, навпаки, спостерігалася тенденція до їхнього зменшення.

Отже, комбінування доз різних 6-валентних вакцин є виправданим, що особливо є актуальним за наявності перебоїв із поставками вакцин і вакцинації дітей у різних лікувальних закладах під час міграції в умовах війни, коли є ризик зволікання у введенні чергової дози вакцини і порушенні інтервалів між щепленнями. Збільшення кількості доказових даних щодо взаємозамінності вакцин і висвітлення цієї інформації для широкого загалу може позитивно вплинути на прихильність батьків щодо дотримання інтервалів між дозами вакцин.

Висновки

Після гетерологічної імунізації проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В

та інфекцій, викликаних *Haemophilus influenzae* типу b, вакцинами різних виробників із 2 і 3-компонентним кашлюковим компонентом спостерігається практично однаковий спектр і відсоток поствакцинальних реакцій.

Комбінування доз 6-валентних вакцин проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В та інфекцій, викликаних *Haemophilus influenzae* типу b, різних виробників протягом одного вакцинального циклу не супроводжується збільшенням поствакцинальних реакцій, навпаки, спостерігається тенденція до їхнього зменшення.

Поєднання різних 6-валентних вакцин проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В і гемофільної інфекції протягом одного вакцинального циклу є виправданим, що сприяє дотриманню оптимальних інтервалів між дозами; а це особливо є актуальним за наявності перебоїв із поставками вакцин і вакцинації дітей у різних лікувальних закладах під час міграції в умовах війни.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abaturov OYe, Siedunova OV, Agafova OO. (2015). Attitude of health workers to immunoprophylaxis and efficiency of their health education activities regarding active immunization of the population. *Zdorovia Dytyny*. 1: 65–68. [Абатуров ОЕ, Седунова ОВ, Агафонова ОО. (2015). Ставлення медичних працівників до імунопрофілактики й ефективність проведення ними санітарнопросвітницької роботи з питань активної імунізації серед населення. *Здоров'я дитини*. 1: 65–68].
- Antonova NA, Eritzian KY, Dubrovskiy RH. (2014). Otkaz ot vaksinatсии: kachestvennyiy analiz biograficheskikh intervyyu. *Teoriya i praktika obschestvennogo razvitiya*. 20: 208–211. [Антонова НА, Ерицян КЮ, Дубровский РГ. (2014). Відмова від вакцинації: якісний аналіз біографічний інтерв'ю. 20: 208–211].
- Boyarchuk OR, Mishchanchuk VA. (2020). Evaluation of influence factors on parents' adherence to the immunization. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 5(109): 19–23. [Боярчук ОР, Міщанчук ВА. Оцінка факторів, які впливають на ставлення батьків до імунопрофілактики. *Сучасна педіатрія. Україна*. 5(109): 19–23]. doi: 10.15574/SP.2020.109.19.
- Carrillo-Marquez M, White L. (2013). Current controversies in childhood vaccination. *South Dakota Medicine*: 46–51.

5. Chernyshova LI, Lapii FI Volokha AP, Bondarenko AV, Stepanovskiy YuS, Hilfanova AM. (2019). Immunoprophylaxis of Infectious Diseases. Kyiv: Medycyna: 320. [Чернишова ЛІ, Лалій ФІ, Волоха АП, Бондаренко АВ, Степановський ЮС, Гільфанова АМ. (2019). Імунопрофілактика інфекційних хвороб. Київ: Медицина: 320].
6. Delgado-Gallegos JL, Padilla-Rivas GR, Zúñiga-Violante E, Avilés-Rodríguez G, Arellanos-Soto D, Gastelum-Arias LJ et al. (2021, Nov 26). Determinants of COVID-19 Vaccine Hesitancy: A Cross-Sectional Study on a Mexican Population Using an Online Questionnaire (COV-AHQ). *Front Public Health*. 9: 728690. doi: 10.3389/fpubh.2021.728690. PMID: 34900890; PMCID: PMC8661090.
7. Gjini E, Moramarco S, Carestia MC, Cenko F, Ylli A, Mehmeti I et al. (2023, Jan-Feb). Parents' and caregivers' role toward childhood vaccination in Albania: assessment of predictors of vaccine hesitancy. *Ann Ig*. 35(1): 75–83. Epub 2022 May 6. doi: 10.7416/ai.2022.2521. PMID: 35532052.
8. Jain L, Vij J, Satapathy P, Chakrapani V, Patro B, Kar SS et al. (2021, Dec 15). Factors Influencing COVID-19 Vaccination Intentions Among College Students: A Cross-Sectional Study in India. *Front Public Health*. 9: 735902. doi: 10.3389/fpubh.2021.735902. PMID: 34976911; PMCID: PMC8714761.
9. MOZ Ukrainy. (2014). Pro udoskonalennia provedennia profilaktychnykh shcheplen v Ukraini. Nakaz MOZ Ukrainy vid 11.08.2014 r. No. 551. [МОЗ України. (2014). Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні. Наказ МОЗ України від 11.08.2014 р. № 551]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1237-14#Text>.
10. MOZ Ukrainy. (2019). Vaktynatsiia. Mify pro postvaktynalni reaktsii. [МОЗ України. (2019). Вакцинація. Міфи про поствакцинальні реакції]. URL: <https://moz.gov.ua/article/immunization/mifi-pro-postvaktynalni-reakcii>.
11. OON. (1989). Konventsiia pro prava dytyny. Rezoliutsiia OON vid 20 lystopada 1989 roku No. 44/25. [ООН. (1989). Конвенція про права дитини. Резолюція ООН від 20 листопада 1989 року № 44/25]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_021#Text.
12. Philip RK, Shapiro M, Paterson P, Glismann S, Van Damme P. (2016, Dec). Is It Time for Vaccination to "Go Viral"? *Pediatr Infect Dis J*. 35(12): 1343–1349. doi: 10.1097/INF.0000000000001321. PMID: 27626913.
13. Tsentr hromadskoho zdorov'ia MOZ Ukrainy. (2023). Riven okhoplennia shcheplenniamy v Ukraini. [Центр громадського здоров'я МОЗ України. Рівень охоплення щепленнями в Україні]. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/okhoplennya-scheplenniami>.
14. Tsentr hromadskoho zdorov'ia MOZ Ukrainy. (2023). Imunizatsiia. Zahalna informatsiia. [Центр громадського здоров'я МОЗ України. (2023). Імунізація. Загальна інформація]. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/zagalna-informaciya>.
15. Ukrainian Institute for Strategic Studies of the Ministry of Health of Ukraine. (2017). Annual report on the state of health of the population, the sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine. Kiev: 458. [Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України. (2017). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарноепідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. Київ: 458].
16. Vsesvitnia Orhanizatsiia Okhorony Zdorov'ia. (2023). Vaktyny ta imunizatsiia. [Всесвітня організація охорони здоров'я. (2023). Вакцини та імунізація]. URL: https://www.who.int/europe/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1.
17. WHO. (2021). Vaccine efficacy, effectiveness and protection. [Всесвітня організація охорони здоров'я. (2021). Ефективність, дієвість і захист вакцини]. URL: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>.
18. World Health Organization. (2010). Global recommendations on physical activity for health. Geneva. URL: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/global-PA-recs-2010.pdf>.

Відомості про авторів:

Пугач Алла Мар'янівна — аспірант НУОЗ України імені П.Л. Шупика; лікар загальної практики — сімейної медицини, лікар імунолог дитячий, головний лікар МЦ «Добродій». Адреса: м. Київ, вул. Є. Чавдар, 8. <https://orcid.org/0000-0001-8125-3031>.

Бондаренко Анастасія Валеріївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного європейського університету; проф. каф. дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-9737-2868>.

Лалій Федір Іванович — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного європейського університету. Адреса: м. Київ, просп. Академіка Глушкова, 42В. <https://orcid.org/0000-0002-7293-3091>.

Стаття надійшла до редакції 27.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.13-002-036-053.2-07:616.155.02

**О.І. Дорош^{1,2}, М.Р. Шеремет¹, В.П. Євтух^{2,3}, О.М. Очеретна¹,
Л.Я. Дубей², Т.В. Бурак¹**

Складність діагностики рефрактерної хвороби Кавасакі під «маскою» гемобластозу: клінічний випадок із досвіду гематолога

¹КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна³Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 111-123. doi: 10.15574/SP.2024.137.111

For citation: Dorosh OI, Sheremet MR, Yevtukh VP, Ocheretna OM, Dubey LYa, Burak TV. (2024). Difficulty in diagnosing refractory Kawasaki disease under the «mask» of hemoblastosis: a clinical case from the experience of a hematologist. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 111-123. doi: 10.15574/SP.2024.137.111.

Хвороба Кавасакі (ХК) — це гострий системний васкуліт, який є найпоширенішою причиною набутих вад серця в дітей віком до 5 років із гіпертермією. Діагностика ХК є клінічною проблемою, враховуючи широкий спектр її проявів і схожість із багатьма вірусними та бактеріальними захворюваннями.

Мета — описати клінічний випадок рефрактерної ХК у тримісячної дівчинки з акцентуванням на важливості ехокардіографії та коронарографії для остаточної верифікації хвороби, а також на терміновому початку лікування за мінімальної підозри щодо її наявності.

Клінічний випадок. Повідомлено про складну діагностику рефрактерної форми ХК у тримісячної пацієнтки. Захворювання дебютувало гіпертермією, ентероколітом, обструктивним бронхітом, гепатолієнальним синдромом. Прояви екзантеми на шкірі розцінено первинно як алергічний дерматит унаслідок застосування антибіотика цефалоспоринового ряду. Запідозрено мультисистемний запальний синдром, асоційований з інфекцією SARS-CoV-2. Після застосування імуносупресивної терапії мегадозами дексаметазону та внутрішньовенним людським імуноглобуліном у дозі 2 г/кг/добу впродовж 3 днів досягнуто клінічного поліпшення. Згодом у гемограмі відзначено наростання гіперлейкоцитозу нейтрофільного характеру до появи бластних клітин, гіпертромбоцитоз та анемію тяжкого ступеня. Виконано диференціацію між лейкоїдною реакцією, дебютом мієлопроліферативного захворювання, ювенільною мієломоноцитарною лейкемією. На тлі стрімкого зменшення числа лейкоцитів у дівчинки відновилися гіпертермія, мігруючий інтермітуючий макулопапульозний висип, набряк стоп. Лабораторно виявлено тромбоцитоз, підвищення гострофазових показників. За результатами ехокардіографії виявлено розширення лівого шлуночка, незначну кількість надлишкової рідини в перикарді, дилатацію лівої коронарної артерії рівномірно до біфуркації. На комп'ютерній томографії візуалізовано гігантські аневризми коронарних артерій, що дало змогу діагностувати ХК.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Кавасакі, лейкоїдна реакція, аневризми коронарних артерій, діти.

Difficulty in diagnosing refractory Kawasaki disease under the «mask» of hemoblastosis: a clinical case from the experience of a hematologist

O.I. Dorosh^{1,2}, M.R. Sheremet¹, V.P. Yevtukh³, O.M. Ocheretna¹, L.Ya. Dubey², T.V. Burak¹¹CNCE of LRC «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Lviv, Ukraine²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine³Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

Kawasaki disease (KD) is an acute systemic vasculitis that is the most common cause of acquired heart disease in children under 5 years of age with hyperthermia. Diagnosis of KD is a clinical challenge, given the wide range of clinical manifestations and similarities with many viral and bacterial diseases.

Purpose — to describe a clinical case of refractory KD in a three-month-old girl with an emphasis on the importance of echocardiography and coronary angiography for the final verification of the disease, urgent initiation of treatment with minimal suspicion of KD.

Clinical case. The article reports on a three-month-old patient with a difficult diagnosis of refractory form of KD. The disease debuted with hyperthermia, enterocolitis, obstructive bronchitis, and hepatoliver syndrome. The manifestations of skin exanthema were initially considered as an allergic dermatitis to the use of a cephalosporin antibiotic. Multisystemic inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection was suspected. After the use of immunosuppressive therapy with mega-doses of dexamethasone and intravenous human immunoglobulin 2 g/kg/day for 3 days, clinical improvement was achieved. Subsequently, the haemogram showed an increase in neutrophilic hyperleukocytosis to the appearance of blast cells, hyperthrombocytosis and severe anaemia. A differentiation was made between a leukemic reaction, the debut of myeloproliferative disease, juvenile myelomonocytic leukaemia. Against the background of a rapid decrease in the number of leukocytes, the girl developed hyperthermia, migratory intermittent maculopapular rash, and feet edema. Laboratory findings included thrombocytosis and an increase in acute-phase parameters. Echocardiography revealed left ventricular dilation, a small amount of excess fluid in the pericardium, dilatation of the left coronary artery evenly to the bifurcation. Computed tomography revealed giant coronary artery aneurysms, which gave grounds to diagnose KD.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the parents of child was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Kawasaki disease, leukaemic reaction, coronary artery aneurysms, children.

Вступ

Хвороба Кавасакі (ХК) — це гострий системний васкуліт, який найчастіше ускладнюється аневризмами коронарних артерій, тромботичною оклюзією та інфарктом міокарда, що можуть стати фатальними [53]. Переважно патологія трапляється в дітей раннього віку. Найчастіше хворіють на ХК діти віком до 5 років (~85%), значно рідше пацієнти віком до 3 місяців або від 5 років [10,13,22]. Хвороба починається раптово. Типовими симптомами є лихоманка, яка триває понад 5 діб і не реагує на жарознижувальні та антибіотикотерапію, екзантема, лімфаденопатія, гіперемія кон'юнктиви, гіперемія слизової оболонки ротоглотки та зміни кінцівок. Етіологія ХК не визначена [53]. Є підозра, що хвороба провокується інфекційними агентами [2]. В анамнезі пацієнта часто наявні нещодавні інфекції верхніх дихальних шляхів. Хвороба поширена в усьому світі, але частіше трапляється в Японії, де хворіють до 94 дітей на 100 тис. У європейців захворюваність становить 6–10 на 100 тис. дітей віком до 5 років [13,53,71]. Хлопчики хворіють у 1,5 раза частіше за дівчаток [78]. Інколи складно відрізнити ХК від інших гарячкових станів, у тому числі інфекційної етіології, які можуть мати схожі клінічні ознаки або виникати одночасно [16], що призводить до затримки лікування та розвитку тяжких загрозливих ускладнень [3,57]. Нами акцентується увага на диференційній діагностиці ХК з урахуванням усіх клінічних ознак, які часто не враховуються лікарями різних спеціальностей.

Мета дослідження — описати клінічний випадок рефракторної ХК у тримісячної дівчинки з акцентуванням на важливості ехокардіографії (ЕхоКГ) та коронарографії для остаточної верифікації хвороби, а також на терміновому початку лікування за мінімальної підозри щодо її наявності.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Від батьків пацієнтки отримано інформовану згоду на публікацію цього звіту про випадок і будь-яких супровідних зображень.

Клінічний випадок

Тримісячна дівчинка госпіталізована до відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (КНП ЛОР

ЗУСДМЦ) 09.07.2022 із підозрою на лейкемію. У дитини, за скаргами матері, були гарячка, млявість, втрата апетиту, зміни в аналізі крові. Дівчинка народилася від I нормальної доношеної вагітності, I неускладнених пологів, із масою тіла 3650 г, вигодовування проводили збалансованими сумішами. На 4-му місяці вагітності матір перехворіла на COVID-19, що лабораторно підтверджено. З анамнезу відомо, що з 29.06.2022 у дитини з'явилися неспокій, втрата апетиту, спочатку — підвищення температури до субфебрильних цифр, згодом — увечері гіпертермія на рівні 39,4°C, яка не знижувалася за допомогою антипіретиків, з приводу чого тієї самої доби дівчинку госпіталізовано до лікарні Святого Миколая м. Львова.

Клінічно виявлено збільшення печінки (+3,0 см із-під краю реберної дуги) та селезінки (+1,5 см із-під краю реберної дуги), гіперемію зіву, пронос. У загальному аналізі крові (ЗАК) визначено: еритроцити (Ер) — $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін (Гб) — 98 г/л, кольоровий показник (кп) — 0,98, лейкоцити (Ле) — $10,8 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарна формула: еозинофільні (е) — 2%, паличкоядерні (п) — 10%, сегментоядерні (с) — 56%, лімфоцити (л) — 26%, моноцити (м) — 6%, тромбоцити (Тр) — $210 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 50 мм/год. У біохімічному аналізі крові (БАК) виявлено: загальний білірубін (ЗБіл) — 21,46 мкмоль/л, аланінамінотрансферазу (АЛТ) — 98,7 МО/л, аспартатамінотрансферазу (АСТ) — 115,6 МО/л, С-реактивний протеїн (СРП) — 96 мг/л, прокальцитонін — 0,28 нг/мл, D-димер — 4,78 мг/л (норма — 0–0,5), калій (К) — 5,5 ммоль/л, знижений натрій (Na) — 127,0 ммоль/л. Призначено антибактерійну терапію. У дівчинки відзначено появу поліморфного плямисто-папульозного висипу на шкірі, деякі елементи зливного характеру (рис. 1), який трактовано як алергічну реакцію в прояві кропив'янки внаслідок введення антибіотика цефалоспоринового ряду. Дитину консультовано алергологом, призначено дексаметазон у дозі 4 мг/добу внутрішньовенно (в/в) (у перерахунку за преднізолоном 5,4 мг/кг/добу). З метою визначення генезу гіпертермії проведено ультразвукове дослідження (УЗД), за результатами якого виявлено сонографічні ознаки інтерстиціальних змін із боку плеври, більш виражено зліва (передні відділи); нейросонографію, електрокардіографію (ЕКГ), (ЕхоКГ) — варіант норми. Проведено імуноферментний аналіз

(ІФА) з визначенням IgM і IgG до SARS-CoV-2: IgG до SARS-CoV-2 — 2,7 (>1,1 — позитивний), IgM до SARS-CoV-2 — 0,4 (<0,9 — від'ємний). Епштейн—Барр вірус (EBV) капсидний антиген IgG — 24,6 ($\geq 1,1$ — позитивний); EBV капсидний антиген IgM — 0,88 (<0,9 — негативний); антитіла IgM до *Bordetella pertussis* — 1,08 (<9 — негативний), антитіла IgG до *Bordetella pertussis* — 35,2 (>24 — позитивний). Полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР): виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 (COVID-19) — результат негативний. З огляду на відсутність ефекту від застосованих антибіотиків (цефотаксим, тобраміцин, кларитроміцин, фосфоміцин) і підвищений IgG COVID-19 у дитини запідозрено мультисистемний запальний синдром, асоційований з інфекцією SARS-CoV-2. З 29.06.2022 до 09.07.2022 дівчинка перебувала в лікарні Святого Миколая м. Львова з діагнозом «Мультисистемний запальний синдром, асоційований з інфекцією SARS-CoV-2», де отримувала людський імуноглобулін — IVIG (Біовен 10%) у дозі 2 г/кг/добу впродовж 3 діб, дексаметазон — 6 мг/кг/добу (у перерахунку за преднізолоном 8,0 мг/кг/добу). Гарячка знизилася до субфебрильного рівня, лабораторно: рівень СРП зменшився до 16 мг/л. Однак у динаміці наростили зміни в ЗАК: гіперлейкоцитоз — $61,5 \times 10^9/\text{л} \rightarrow 94,9 \times 10^9/\text{л}$, анемія — $83 \rightarrow 68 \text{ г/л}$, гіпертромбоцитоз — $890 \times 10^9/\text{л}$. Пацієнтку переведено до відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР ЗУСДМЦ. Об'єктивно на момент госпіталізації: загальний стан дитини дуже тяжкий, зумовлений анемією тяжкого ступеня. Температура тіла — $37,2^\circ\text{C}$. Шкіра бліда, із сіруватим відтінком, без ознак дерматиту, на обох сідницях — великі пігментні монголоїдні плями. Голос захриплий, катаральний мукозит ротової порожнини помірно виражений. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Над легенями справа — нестійка крепітація. Тони серця ритмічні, виражена тахікардія — 190–200/хв. Живіт збільшений у розмірах, вип'ячування пупка, печінка — +3 см із-під краю реберної дуги, селезінка — +0,5 см із-під краю реберної дуги. Велике тім'я — $0,4 \times 0,5 \text{ см}$, гнейс на голові. Вогнищевих змін центральної нервової системи не виявлено. Менінгеальних симптомів не відмічено. Випорожнення розріджені зі слизом, жовтого кольору, 6 разів на добу. ЗАК: Ер — $1,87 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб — 61 г/л, Ле — $154,01 \times 10^9/\text{л}$, бласти (бл) — 0,5%, промієлоцити (прмц) — 0,5%, метамієлоцити (мтмц) — 6,0%, мієлоцити (мц) —

6,0%, е — 0,5%, п — 13,5%, с — 53%, л — 16,5%, м — 3,5%, нормоцити — 9:200 клітин, ретикулоцити — 11%, ШОЕ — 50 мм/год, пряма проба Кумбса — негативна. Загальний аналіз сечі — у межах норми. БАК: АЛТ — 39,2 МО/л, АСТ — 49,7 МО/л, ЗБіл — 14,5 мкмоль/л, лактатдегідрогеназа — 492,0 МО/л, загальний білок — 88,7 г/л, альбумін — 31,9 г/л, значне підвищення: гамма-глутамінтранспептидази — 245,0 МО/л, К — 7,07 ммоль/л, СРП — 32,61 мг/л, низьке значення сироваткового заліза (Fe) — 2,4 мкмоль/л, креатинін, сечовина, інші електроліти, вітамін В₁₂, фолієва кислота, тиреотропний та паратгормон, коагулограма, альфа-фетопротеїн — у межах норми. ЕКГ: ритм синусовий, тахікардія, електрична вісь серця в нормі, перехідна зона V3, електрична систола в нормі, процеси реполяризації не порушені. Медичний висновок: виражена синусова тахікардія. ЕхоКГ: камери серця не розширені, дещо потовщені (набряклі?) стінки лівого шлуночка, функція і структура клапанів не порушені. Скоротливість міокарда добра. Фракція викиду міокарда (ФВ) — 68%. Невелика кількість надлишкової рідини в перикарді. УЗД: щитоподібна залоза зменшена в розмірах, максимальний розмір — до 5 мм товщиною, тимус аналогічно, висотою приблизно до 15 мм, передньо-задній розмір — до 7 мм. Печінка збільшена в розмірах за рахунок двох частин, ехогенність паренхіми звичайна, структура дрібнозерниста, однорідна. Строма печінки не ущільнена, не потовщена. Нижній край печінки справа — на рівні пупка. Жовчний міхур розташований типово, овоїдної форми, не деформований, стінки не ущільнені, не потовщені, просвіт гомогенний. Підшлункова залоза — контур чіткий, не потовщена, структурно не змінена. Селезінка незначно збільшена, ехогенність звичайна, структура однорідна, розмір 63×22 мм. Нирки розташовані типово, розміри: ліва — 56×30×26 мм, права — 55×36×30 мм, ехогенність паренхіми звичайна, кортико-медулярна диференціація збережена. Чашково-мискова система — без ознак дилатації. Вільна рідина — у незначній кількості, під печінкою та між петлями кишечника. Сечовий міхур — спорожнений. Нейросонографія: структури мозку симетричні, звивини виражені. Шлуночки без ознак дилатації. Незначне поширення субарахноїдального простору в ділянці міжпівкульної борозни та лобних доль до 8 мм. Кульшові суглоби: симетричні, стабільні, дашки розвинені,



Рис. 1. Поліморфний плямисто-папульозний висип на шкірі тулуба, деякі елементи зливного характеру, що трактовано як алергічну реакцію у вигляді кропив'янки на введення антибіотика цефалоспоринового ряду, у перші доби хвороби

кут альфа — зліва 60°, справа 60°. Ядра окостеніння не візуалізуються. Легені пневматизовані, вільної рідини в плевральних синусах не виявлено. Рентгенографія органів грудної клітки (РТГ ОГК): зміни, виявлені в правій легені, відповідають проявам пневмонії.

Враховуючи наявність змін у гемограмі в сукупності з іншими лабораторними, візуалізаційними та клінічними даними, дитині проведено диференційну діагностику між лейкоеміною реакцією на тлі правобічної пневмонії, гострого гастроентероколіту та в поєднанні з попереднім застосуванням мегадоз глюкокортикостероїдних гормонів, дебютом мієлопроліферативного захворювання (МПЗ), ювенільної мієломоноцитарної лейкемії (ЮММЛ). Для верифікації діагнозу виконано пункцію кісткового мозку (КМ). У мієлограмі пунктат нормоклітинний, представлений усіма паростками гемопоєзу. Подразнений гранулоцитарний паросток. Відносна кількість моноцитів дещо підвищена (9,8), відносна кількість бластних клітин — 2,0%. Незалежне дослідження у Референс-лабораторії з лабораторної діагностики онкогематологічних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України: молекулярно-цитологічне дослідження: не виявлено реаранжування MLL-гена, картина гібридизації: *puc ish (MLLx2)* [100]; не виявлено делеції 5-5q; картина гібри-

дизації: *puc ish 5p15.2(D5S23,D5S721x2) 5q33-34(CSF1x2)* [100]; не виявлено делеції 7-7q; картина гібридизації: *puc ish (D7Z1x2,7qterx2)* [100]. Імунофенотипування клітин КМ: у препараті за параметрами світлорозсіювання SSC/CD45+ виявлено популяції клітин: гранулоцити — 73% (CD45+/CD13+/CD117-), мієлобласти (CD45+/CD117+/Cd34+/CD13^{dim}) — 0,2%, моноцити (CD45+/CD14+/CD33+/CD34-) — 5,7%, лімфоцити — 5,4% (Т-лімфоцити — 57%, В-лімфоцити — 36% від загальної кількості лімфоцитів), клітин типу ВСР-І не виявлено. За результатами цитогенетичного дослідження виявлено нормальний жіночий каріотип 46, XX; хромосомних аномалій не знайдено. Пацієнтку консультировано неврологом, ендокринологом — патології не виявлено, офтальмологом — очне дно: диски зорових нервів сіро-рожеві, межі чіткі, венули помірно розширені, артеріоли в нормі, макулярна ділянка виражена. Оториноларинголог: гострий ларингіт.

З 2-ї доби в дитини відновилася гіпертермія до високофебрильних цифр, яка погано коригувалася антипіретиками та знижувалася лише до субфебрильних цифр. Призначено в/в лінезолід і флуконазол, налагоджено інфузійну детоксикаційну терапію. З 3-ї доби додано в/в меропенем. Дитині двічі за тяжкістю стану пе-

Таблиця

Динаміка змін у гемограмі до остаточної верифікації резистентної форми хвороби Кавасакі

Дата	Ер 1×10 ¹² /л	Гб Г/л	Ле 1×10 ⁹ /л	б %	е %	п %	с %	л %	м %	Тр 1×10 ⁹ /л	ШОЕ мм/год	Додаткові відмітки
09.07.22	1,87	61,0	154,01	0	0,5	13,5	53,0	16,5	3,5	852,0	50	мтмц — 6% мц — 6% бл — 0,5% прмц — 0,5% нормоцити — 9:200 ретикулоцити — 11‰
10.07.22	2,76	90,0	92,7	–	–	–	–	–	–	696,0	–	–
11.07.22	2,56	81,0	39,47	0	0	6	56	29	9	707,0	68	нормоцити — 1:100
12.07.22	3,81	111,0	22,16	0	0	5	71	12	12	492,0	56	ретикулоцити — 11‰
14.07.22	3,52	101,0	15,37	0	0	10	48	16	26	497,0	69	ретикулоцити — 16‰
16.07.22	3,72	104,0	14,67	–	–	–	–	–	–	608,0	–	–
17.07.22	3,31	92,0	9,62	–	–	–	–	–	–	599,0	–	–
18.07.22	3,53	98,0	10,93	0	2	28	34	32	4	789,0	60	ретикулоцити — 15‰
19.07.22	3,49	97,0	9,93	–	–	–	–	–	–	871,0	65	–

реливали еритроконцентрат. У ЗАК відзначено стрімке зменшення числа лейкоцитів (табл.), що дало змогу виключити МПЗ, ЮММЛ та зупинитися на робочому діагнозі «Лейкемоїдна реакція нейтрофільного типу комбінованого генезу».

Для з'ясування причини гіпертермії визначено прокальцитонін (у нормі — <0,1 нг/мл), проведено мікробіологічні посіви. В аналізі крові на стерильність посів росту не дав. Аналіз калу на флору та патогенний стафілокок: у посіві *E. coli* — 20% з 10³–10⁴ КУО/г, *Klebsiella pneumoniae* — 80% з 10³–10⁴ КУО/г. У калі не виявлено рота та аденовірусів. Мікробіологічне дослідження сечі на флору і ступінь бактеріурії: *Klebsiella pneumoniae* — 1×10⁵ КУО/г, *Kl. aerogenes* — 1×10⁵ КУО/мл. Мікробіологічне дослідження слизу із зіву на флору: *Str. viridans* — поодинокі КУО/г, *St. epidermidis* — 1×10⁴ КУО/г. Дослідження крові методом ПЛР із кількісним визначенням ДНК вірусу гепатиту В, РНК вірусу гепатиту С та ДНК EBV, Parvovirus B19 — не виявлено. Незважаючи на інтенсивну комбіновану антибактерійну та протигрибкову терапію, дитина продовжувала гарячкувати до фебрильних цифр, гарячка мала тенденцію до наростання та частоти підвищення до 39,3–39,6°C, утримувалися прояви ентеропатії, шкіра блідо-сірувата, зменшилася охриплість голосу, дівчинка додавала в масі тіла. Відзначено наростання гострофазових лабораторних показників: ШОЕ (табл. 1), СРП — 103,78 → 223,6 мг/л, феритин — 475,1 нг/мл, у коагулограмі — фібриноген 8,34 г/л, етаноловий тест — +++, D-димер — 3,37 мкг/мл. Аналіз ліквору —

без особливостей. Практично щоденно проводили моніторинг ЕхоКГ з огляду на тахікардію та гіпертермію. На РТГ ОГК у 5-ту добу не виявлено ознак пневмонії. На шкірі відмічено мігруючий інтермітуючий макулопапульозний зливний висип, тотальна гіперемія тулуба (рис. 2 а, б), набряк стоп (рис. 3 а, б). За результатами ЕхоКГ виявлено дилатацію загальної лівої коронарної артерії до 4 мм рівномірно до біфуркації, ФВ — 70%. Рідини в перикарді не відмічено. Інші параметри серця — у нормі. Розглянуто можливість інтермітуючої вірусної інфекції (за результатами скринінгу методом ПЛР не виявлено респіраторних і кишкових інфекцій, лабораторія «ДІЛА») або сепсису на тлі вторинно індукованого гіпоімунного стану після застосування мегадоз дексаметазону та IVIG, автоімунного, неопластичного процесів та ХК з огляду на зміни на ЕхоКГ, хоча остання версія діагнозу була сумнівною через застосоване в попередній клініці інтенсивне імуносупресивне лікування. Дитині для виключення онкозахворювання проведено КТ з в/в контрастом з акцентуванням на коронарних артеріях. На контрольній ЕхоКГ виявлено деяке розширення лівого шлуночка, незначну кількість надлишкової рідини в перикарді. Дилатація лівої коронарної артерії — до 4 мм, не виключалася аневризма до 5–7 мм (рис. 4). На КТ (рис. 5–7): нерівномірна дилатація коронарних артерій, до: лівої коронарної артерії (LM) — 8 мм, лівої передньої низхідної артерії (LAD) — 8 мм, огинаючої артерії (CX) — 5 мм, правої коронарної артерії (RCA) — 9 мм. Ліва внутрішня грудна артерія в середньому відділі локально поширена до 3 мм (на інших



Рис. 2. Мігруючий інтермітуючий макулопапульозний зливний висип (а), тотальна гіперемія шкіри тулуба (б)



Рис. 3. набряк обох стоп (а) та наявність плямисто-папульозного висипу на нижніх кінцівках (б)



Рис. 4. Ехокардіографія: гігантська аневіризма головної гілки лівої коронарної артерії (0,715 см) та аневіризма лівої передньої низхідної коронарної артерії

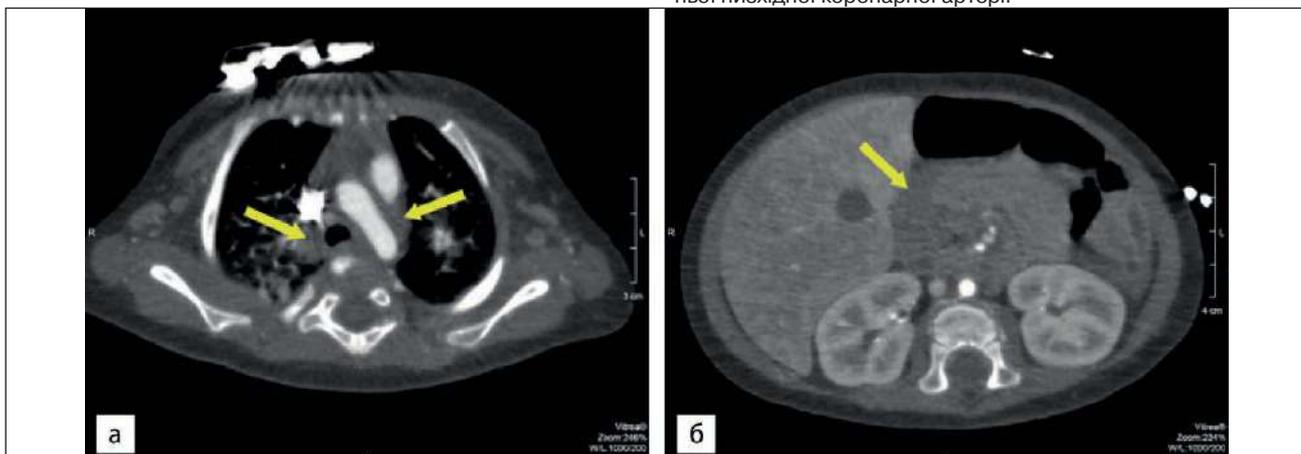


Рис. 5. Комп'ютерна томографія з контрастуванням в аксіальній площині показує лімфаденопатію середостіння (а) та лімфаденопатію на рівні шлунково-печінкової зв'язки (б)

рівнях до 1 мм). Множинні аксілярні лімфатичні вузли (л/в): справа розміром до 6×12 мм, зліва — до 8×13 мм. Заочеревинно: на рівні черевного стовбура, перипортально, парааортокавально виявлено пакет збільшених л/в загальним розміром до 18×27 мм. Додаткова кількість рідини — у плечових суглобах (товщиною до 20–22 мм) і кульшових суглобах (товщиною до 13–15 мм).

Отже, у тримісячної пацієнтки встановлено рефрактерну форму ХК із гігантськими аневіризмами коронарних артерій (рис. 6–7).

Після верифікації діагнозу дитині призначено в/в IVIG у дозі 2 г/кг, преднізолон — 2 мг/кг/добу, аспірин — 50 мг/кг/добу. Після консультації кардіохірурга додано гепарин у дозі 10 Од/кг/добу цілодобовою постійною інфузією. Наступної доби дівчинка перестала га-

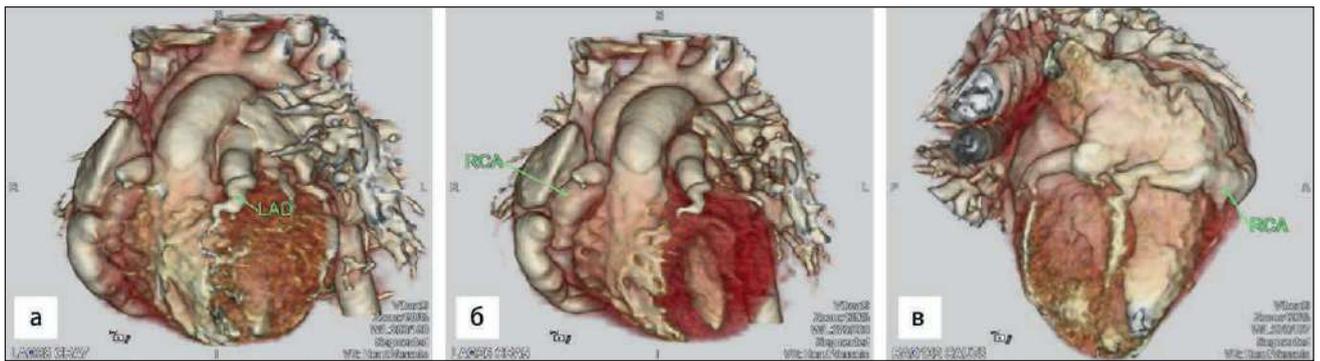


Рис. 6. Комп'ютерна томографія з контрастуванням. 3D-реконструкція: а — аневризматичне розширення лівої передньої низхідної артерії (LAD); б — аневризматичне розширення правої коронарної артерії (RCA); в — аневризматичне розширення правої коронарної артерії (RCA) по діафрагмальній поверхні

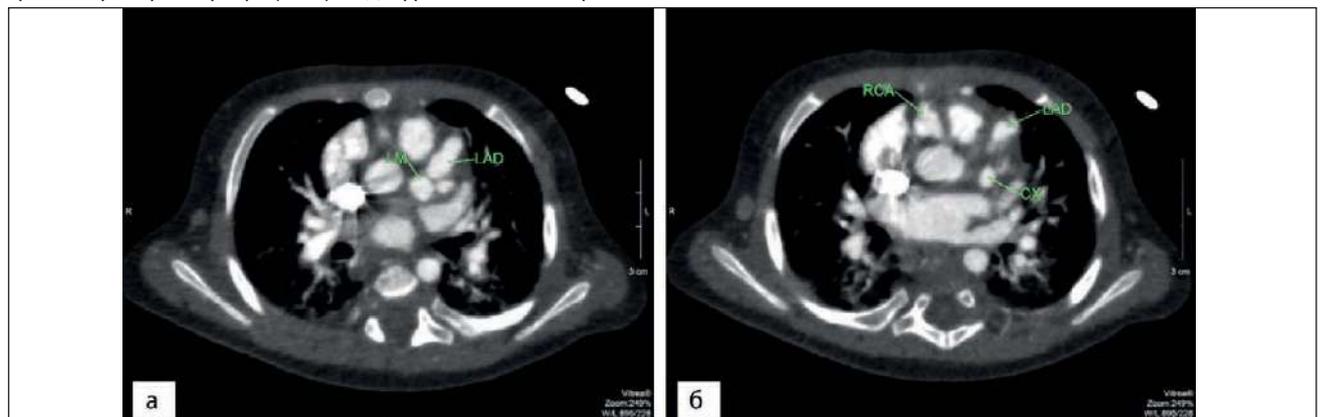


Рис. 7. Комп'ютерна томографія з контрастуванням в аксильній площині: а — аневризматичне розширення лівої передньої низхідної артерії (LAD), огинаючої артерії (CX) і правої коронарної артерії (RCA); б — аневризматичне розширення лівої передньої низхідної артерії (LAD), огинаючої артерії (CX) і правої коронарної артерії (RCA)

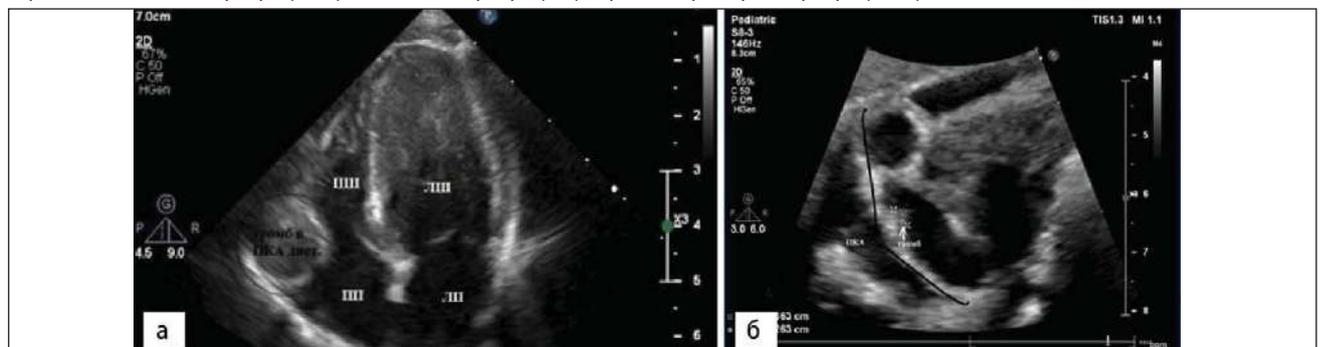


Рис. 8. Ехокардіографія: тромбоз правої коронарної артерії: а — на 3-му тижні хвороби, камери серця не дилатовані, сегментарна та глобальна скоротливість збережені; б — <50% звуження просвіту судини

рячкувати, не було проявів дерматиту, відновився блідо-рожевий колір шкіри, нормалізувалася частота серцевих скорочень відповідно до віку. Постійно проводили ЕхоКГ та консультивання з кардіохірургом. На черговій контрольній Ехо-КГ за 3 тижні після старту специфічної терапії виявлено незначну недостатність мітрального клапана, мінімальну недостатність аортального клапана і тромб в аневризмі правої коронарної артерії 8×8 мм (рис. 8). До терапії додано варфарин. Терапія виявилася ефективною, відбулася реканалізація, а згодом і повне розсмоктування тромбу та зменшення аневризми коронарних артерій. Дитина продовжує терапію

варфарином під контролем коагулограми, показників ЗАК, ЕхоКГ-моніторингу та спостереження педіатра, кардіолога й кардіохірурга.

Обговорення

Хвороба Кавасакі — це захворювання раннього дитячого віку з гострим перебігом, що трапляється переважно в дітей віком до 5 років, з піком захворюваності у дітей віком 1 рік [13,53,71]. Патологія поширена в усіх країнах світу. ХК у країнах Північно-Східної Азії — Японія, Південна Корея та Китай — спостерігається в 10–30 разів частіше, ніж у Північній Америці та Європі [23,39,63,89]. До прикла-

ду, в Каталонії показник захворюваності середньорічно становить 3,5 на 100 тис. дітей віком до 14 років і 8 на 100 тис. дітей віком до 5 років [71], а для всієї Іспанії – приблизно 11,7 на 100 тис. дітей до 5 років [10, 66]. Серед американської дитячої популяції дуже високий показник реєстрації ХК – 17,5–20,8 на 100 тис. [43,44]. У Швейцарії частота ХК перебуває в нижчому діапазоні, ніж в інших європейських країнах [27]. Середній вік пацієнтів у США становить 36 місяців, тоді як у популяції Китаю він менший – 18 місяців [30,31]. ХК частіше реєструється в хлопчиків, ніж у дівчат, у співвідношенні 1,5:1 [78]. Гендерна різниця захворюваності на ХК раніше виявлена в інших дослідженнях, проведених останніми десятиліттями в Ірані [23,31,32,69]. У публікації P. Sadeghi (2021) співвідношення чоловіків і жінок становить 1,18:1, також зазначено, що захворюваність на ХК незначно вища в холодну пору року [68]. За результатами дослідження іспанських учених, сезонний розподіл показників захворюваності є максимальним взимку та навесні, як повідомляється в європейських і більшості азійських досліджень [8,22,34], що відрізняється від деяких азійських досліджень, які повідомляють про вищу частоту ХК влітку [13].

Теорію невизначеності етіології ХК підтверджено результатами епідеміологічних досліджень [53]. У багатьох повідомленнях ХК пов'язано з численними вірусними збудниками [2], такими як *Mycoplasma pneumoniae* [42], цитомегаловірус [90], аденовірус, риновірус, ентеровірус [11,87], бокавірус [4]. У третини канадських пацієнтів виявлено принаймні одне підтвержене інфекційне захворювання на момент діагностування ХК [41]. Під час пандемії COVID-19 у Європі відмічено спалах захворюваності ХК. 2/10 випадків ХК, зареєстрованих у дітей з Бергамо (Італія), дали позитивний результат на SARS-CoV-2, отриманий за допомогою ПЛР, тоді у 8 пацієнтів був позитивний результат на антитіла до SARS-CoV-2 [94]. Подібний кластер випадків ХК у дітей зареєстровано у Франції під час спалаху COVID-19, коли 14 дітей мали позитивний результат на SARS-CoV-2 IgG, але лише у 7 із них був позитивний результат на SARS-CoV-2, отриманий за допомогою ПЛР [60,89]. На думку К.К. То та співавт. (2020), хибнопозитивні результати серологічного тестування можуть бути наслідком наявності перехресно реактивних антитіл, викликаної іншими тригерами, такими

як неспецифічні антитіла, викликані ХК, або перехресно реактивні антитіла, викликані іншими коронавірусами [81]. Існує ряд публікацій про хибнопозитивні результати серологічного тестування імунної відповіді проти вірусних інфекцій, наприклад, хибнопозитивні результати при серології гепатиту А та цитомегаловірусу внаслідок інфекції EBV [55,91]. Отже, зв'язок між ХК та COVID-19 не з'ясовано. В окремих звітах зазначено про можливий зв'язок між COVID-19 і ХК [36,67,82,93]. Незважаючи на те, що в частини пацієнтів підтверджено наявність COVID-19 за допомогою ПЛР із виявленням SARS-CoV-2 у респіраторних зразках, інші хворі мали позитивні результати на SARS-CoV-2 за допомогою ІФА без підтвердження позитивного результату тесту на мікронеутралізацію. Отже, не виключено можливості отримання хибнопозитивних результатів у цих пацієнтів [81]. Епідеміологічно в Італії під час пандемії COVID-19 відмічено збільшення місячної захворюваності на ХК у 30 разів, тоді як захворюваність на ХК у Гонконзі, ендемічному регіоні на SARS-CoV-2, залишалася незмінною. У жодної дитини в Ухані з COVID-19 не виявлено симптомів і ознак ХК [81]. Потрібні широкомасштабні обсерваційні дослідження, щоб визначити, чи належать зареєстровані випадки до класичної ХК чи до іншої форми гіперзапального захворювання, нещодавно названого педіатричним мультисистемним запальним синдромом, тимчасово пов'язаним із SARS-CoV-2 [26]. Виявлення нейтралізуючих антитіл рекомендовано для підтвердження попередньої інфекції SARS-CoV-2 у IgG-позитивних, але ПЛР-негативних пацієнтів [81]. У нашої пацієнтки також виявлено підвищений рівень IgG SARS-CoV-2, EBV, *Bordetella pertussis*, водночас тест ПЛР був негативним до зазначених вірусів та інших інфекційних агентів, проведено ПЛР-скринінг респіраторних, кишкових та інших інфекцій. Отже, нами не верифіковано етіологічну причину виникнення ХК в описаному випадку хвороби тримісячної дівчинки. Клініцисти повинні знати про ймовірність хибнопозитивних перехресних результатів IgG при різних патологічних станах.

У патогенезі виникнення ХК важливу роль може відігравати генетична схильність. Підтвердженням цьому є реєстрація захворювання в окремих сім'ях, різних етнічних групах і расах. Епідеміологічні дослідження показують найвищий рівень захворюваності в Японії, Кореї та

Тайвані [46] та серед азійських рас у США [89]. К. Takahashi та співавт. (2014) повідомляють, що ризик розвитку захворювання на ХК серед близнюків у 10 разів вищий порівняно із загальною популяцією, що вказує на можливість генетичної схильності до розвитку цієї патології [79]. Початкові дослідження генетичної основи ХК зосереджені на людському лейкоцитарному антигені (HLA) і свідчать, що HLA-DRB1, HLA B5, Bw51 і Bw44 пов'язані зі схильністю до вказаної патології [40]. Інші гени, що, як виявлено, пов'язані зі схильністю до ХК, включають CD40L, HLA DQB2, HLA DOB, KCNN2, DEL1, COB2 [40,100].

Хвороба Кавасакі характеризується тривалою гарячкою, дифузним запаленням слизової оболонки, індуративним набряком кистей і стоп, поліморфним шкірним висипом і негнійною лімфаденопатією [3]. Не існує специфічних тестів для діагностування ХК. Т. Öner та співавт. (2012) вважають, що у хворих із гарячкою еозинофілія нез'ясованого походження може бути корисною для діагностування ХК за наявності передбачуваних клінічних ознак [62]. Незважаючи на те, що етіологія ХК залишається невідомою, цілком очевидно, що систематична запальна відповідь відіграє вирішальну роль у патогенезі виникнення та прогресування захворювання [51]. Діагноз ХК зазвичай встановлюють методом виключення відомих інфекційних захворювань та на основі клінічного обстеження. Клінічна картина та перебіг захворювання нагадують інфекційний процес, але на основі морфологічних змін ХК відносять до васкулітів із переважним ураженням судин середнього калібру, найчастіше це коронарні артерії. Нещодавні дослідження із вивчення ХК засвідчують ураження ендотелію судин та, як результат, утворення тромбіну, а також активацію В-клітин під час гострої фази. Також ідентифіковано ряд автоантитіл до ендотеліальних клітин у пацієнтів із ХК [17]. Отже, існує концепція щодо потенційного патогенного механізму ХК як імунотромбозу [70]. Ураження коронарних артерій може спричинити значний коронарний стеноз, що призводить до ішемічної хвороби серця, та стати основною причиною інфаркту міокарда в дитячому та молодому віці [15,16]. У частини пацієнтів із ХК є високий ризик смерті від аневризми та/або тромбозу, викликаного коронарним артеріотом [44,52,56]. ХК також може призводити до незвичайних аномалій, таких як ураження нирок (наприклад, піурія, протеїнурія,

тубулярні порушення, тубулоінтерстиціальний нефрит і ниркова недостатність), водянка жовчного міхура, ішемія шлунково-кишкового тракту, параліч черепних нервів, жовтяниця, петехіальний висип, шоківий синдром, фебрильні судоми та енцефалопатія або атаксія [20,2935,65,68]. Судинні зміни також можливі в периферичних і вісцеральних артеріях (наприклад, у цереброваскулярній, нирковій та шлунково-кишкової системах). Повідомляється про ураження травного тракту приблизно у 20–35% випадків [12,59,99] з різними клінічними проявами (блювання, діарея, абдомінальний біль, здуття живота, жовтяниця, паралітична кишкова непрохідність, гепатомегалія, водянка жовчного міхура та, значно рідше, панкреатит, шлунково-кишкова обструкція/псевдообструкція) та ехографічними даними. Шлунково-кишкові симптоми в дебюті ХК можуть ускладнювати клінічне розпізнавання [19,99], призводити до необґрунтованих хірургічних втручань, тим самим спричиняючи затримку лікування, підвищуючи ризик виникнення аневризми коронарної артерії (АКА). Швидка верифікація ХК та своєчасний початок адекватної терапії зменшують частоту АКА приблизно до 3% і знижують ризик раптової смерті та ішемії міокарда в дитячому та дорослому віці [45] та приблизно у 10–20% пацієнтів, які не відповідають на початкове лікування IVIG із вищим ризиком АКА [88]. Існують суперечливі дані щодо ризику АКА в пацієнтів із різними клінічними проявами [25,52], неповними [25,74] та атиповими формами ХК [5], пов'язаними з вищим ризиком ураження коронарних судин [64]. У багатьох дослідженнях зазначено, що відсутність відповіді на початкове лікування IVIG підвищує ризик розвитку коронарних аномалій і гігантських аневризм [59,73]. Приблизно у 10–20% осіб ХК є резистентною до терапії IVIG [6,37]. Дітям, які є резистентними до первинної терапії IVIG, багато експертів рекомендують повторну інфузію IVIG (2 г/кг у вигляді одноразової в/в інфузії) [7,8,33]. Проте приблизно 5–10% пацієнтів із ХК не піддаються як початковій, так і повторній терапії IVIG [73], поліпшується ефект від додаткової терапії для первинного лікування, зокрема, кортикостероїдів [59], інфліксимабу [83], плазмообміну [75], цитостатиків [77,84]. У 6,7% пацієнтів із IVIG-резистентною ХК, які отримали другу дозу IVIG, є ризик розвитку гемолітичної анемії після загальної дози IVIG 4 г/кг на фактичну масу тіла [92]. Отже,

ранне прогнозування як початкової, так і повторної резистентності до IVIG має першочергове значення при ХК, оскільки результати лікування цих пацієнтів можуть поліпшитися після застосування ранньої інтенсивної терапії.

Багато вчених виокремлюють ряд критеріїв прогнозу та перебігу ХК. Клінічні абдомінальні прояви на початку хвороби, незалежно від їхнього масштабу, вік дітей до 6 місяців є маркерами тяжчого захворювання, ідентифікуючи пацієнтів із вищим ризиком відсутності відповіді на IVIG та АКА [21]. В описаній нами дитини виявлено прояви ентеропатії, ХК була рефрактерною до першого курсу комбінованої високодозової імуносупресивної терапії, коли спочатку захворювання трактовано як мульти-системний запальний синдром [14]. М.М. Guo та співавт. (2021) досліджено вплив грудного вигодовування на результати захворювання в пацієнтів із ХК, оскільки грудне молоко містить численні протизапальні фактори, які можуть захистити від алергічних та аутоімунних захворювань. Автори зазначають, що грудне вигодовування впродовж 6 місяців або більше асоціюється з коротшою тривалістю лихоманки та нижчим ризиком стійкого утворення АКА в пацієнтів із ХК [28]. Наша хвора від народження перебувала на штучному вигодовуванні. Після верифікації діагнозу, на тлі терапії варфарином, підібрано збалансовану суміш, максимально наближену до грудного вигодовування з невисоким вмістом вітаміну К, оскільки високе споживання вітаміну К може знижувати ефект варфарину [96].

Ряд досліджень свідчать, що частота рецидивів ХК різниться в різних регіонах і етнічних групах, коливається від 1,5% у Канаді [9], 1,7% у США до 3–4,6% у Японії [47]. У США рівень рецидивів є вищим у дітей азійського походження порівняно з кавказьким населенням [1]. Індивідуальні когортні дослідження показують, що в Китаї частота рецидивів ХК коливається від 1,34% до 3,10% [14]. Фактори ризику рецидиву ХК недостатньо вивчені. Н.М. Yang та співавт. зазначають, що довша тривалість лихоманки, нижчий рівень Гб і вищий рівень АСТ є незалежними факторами ризику рецидиву ХК [98]. Крім того, Е. Tsuda та співавт. відносять до несприятливих факторів розвитку

рецидиву хвороби чоловічу стать, молодший вік пацієнтів, первинну резистентність до терапії IVIG. Авторами встановлено, що АКА досягла свого максимального діаметра в діапазоні 11–87 діб із середнім значенням 35 діб. Час до регресії АКА коливався в межах 41–386 діб із медіаною 136 діб; у 78% АКА регресувала за 200 діб. Аневризми з меншим діаметром регресували раніше, а більшість АКА <6 мм — за 6 місяців після ХК [86]. На думку Е. Fernandez–Cooke, у дітей віком до 12 місяців частіше розвивається АКА, а діти з ХК з анемією та лейкоцитозом мають високий ризик ураження серця, особливо якщо лікування не розпочає до 8 діб після підвищення температури [22]. За лабораторними дослідженнями ряду авторів, у дітей із ХК зазвичай у ЗАК є лейкоцитоз, у багатьох осіб спостерігається нормоцитарна нормохромна анемія, і кількість тромбоцитів зазвичай підвищується до кінця першого тижня хвороби, у деяких випадках показники перевищують $1000 \times 10^9/\text{л}$ [85]. Визначення ШОЕ дає змогу оцінити ступінь запалення під час встановлення діагнозу та перед введенням IVIG [62]. Наявність анемії, гіпоальбумінемії, гіпонатріємії та підвищення рівня СРП і прокальцитоніну є факторами ризику відсутності відповіді на лікування [22]. Анемія в ряді досліджень є незалежним фактором ризику розвитку АКА [13,22]. В описаній нами хворій виявлено вищезгадані предикторні лабораторні зміни.

Висновки

Хвороба Кавасакі є рідкісною патологією, яку інколи складно відрізнити від інших гарячкових станів, у тому числі інфекційної етіології, які можуть мати схожі клінічні ознаки, що іноді призводить до затримки лікування та розвитку тяжких загрозливих ускладнень. Етіологія ХК не відома, але можливим тригером є інфекційний збудник. Ураження коронарних артерій є найчастішим ускладненням при ХК, що призводить до формування аневризм із розшаруванням стінки та тромботичними ускладненнями. АКА можна діагностувати за допомогою ЕхоКГ, починаючи з 2-го тижня хвороби. За підозри на ХК слід якнайшвидше розпочати лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ae R, Abrams JY, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y, Shindo A et al. (2020). Platelet count variation and risk for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 39(3): 197–203. doi: 10.1097/INF.0000000000002563.
2. Agarwal S, Agrawal DK. (2017). Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 13(3): 247–258. doi: 10.1080/1744666X.2017.1232165.
3. Anderson MS, Todd JK, Glode MP. (2005). Delayed diagnosis of Kawasaki syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics*. 115: e428–e33. doi: 10.1542/peds.2004-1824.
4. Bajolle F, Meritet JF, Rozenberg F, Chalumeau M, Bonnet D, Gendrel D et al. (2014). Markers of a recent bocavirus infection in children with Kawasaki disease: “A year prospective study”. *Pathol Biol*. 62(6): 365–368. <https://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2014.06.002>.
5. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R et al. (2009). Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 154: 592–595. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.006.
6. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D. (2018). Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 7(1): 25–29. doi: 10.1093/jpids/piw075.
7. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP, US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. (1998). Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 17(12): 1144–1148.
8. Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto EV, Turner CL, Shike H et al. (2005). Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology*. 16(2): 220–225.
9. Chahal N, Somji Z, Manlihot C et al. (2012). Rate, associated factors and outcomes of recurrence of Kawasaki disease in Ontario, Canada. *Pediatr Int*. 54(3): 383–387. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03628.x.
10. Chang A, Delmerico AM, Hicar MD. (2019). Spatiotemporal analysis and epidemiology of Kawasaki disease in Western New York: a sixteen Year Review of cases presenting to a Single Tertiary Care Center. *Pediatr Infect Dis J*. 38(6): 582–588. doi: 10.1097/INF.0000000000002239.
11. Chang LY, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Lin MT, Fan TY et al. (2014). Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 113(3): 148–154. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495555>.
12. Chen CJ, Huang FC, Tiao MM, Huang YH, Lin LY, Yu HR et al. (2012). Sonographic gallbladder abnormality is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *The Scientific World Journal*: 485758. doi: 10.1100/2012/485758.
13. Chen JJ, Ma XJ, Liu F, Yan WL, Huang MR, Huang M et al. (2016). Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2008 through 2012. *Pediatr Infect Dis J*. 35(1): 7–12. doi: 10.1097/INF.0000000000000914.
14. Chen X, Gao L, Zhen Z, Wang Y, Na J, Yu W et al. (2022). Risk factors and predictive models for intravenous immunoglobulin resistance in children with recurrent Kawasaki disease. *J Inflamm Res*. 15: 2877–2889. eCollection 2022. doi: 10.2147/JIR.S360802.
15. Dionne A, Dahdah N. (2018). Myocarditis and Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 21(1): 45–49. Epub 2017 Nov 3. doi: 10.1111/1756-185X.13219.
16. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glode MP. (2012). Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 31: 1217–1220. doi: 10.1097/INF.0b013e318266bcf9.
17. Du S, Mansmann U, Geisler BP, Li Y, Hornung R. (2022). A diagnostic model for Kawasaki disease based on immune cell characterization from blood samples. *Front Pediatr*. 9: 769937. eCollection 2021. doi: 10.3389/fped.2021.769937.
18. Edraki MR, Mohammadi H, Mehdizadegan N, Ghorashi M, Amoozgar H, Borzouee M et al. (2020). Japanese Kawasaki disease scoring systems: are they applicable to the Iranian population? *Arch Iran Med*. 23(1): 31–36.
19. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glode MP. (2013). Kawasaki disease presenting to the pediatric gastroenterologist: a diagnostic challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 56: 297–299. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182794432.
20. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. (2014). *Manag Kawasaki Dis*. *Arch Dis Child*. 99(1): 74–83. doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
21. Fabi M, Corinaldesi E, Pierantoni L, Mazzoni E, Landini C, Bigucci B et al. (2018). Gastrointestinal presentation of Kawasaki disease: A red flag for severe disease? *PLoS One*. 13(9): e0202658. eCollection 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0202658.
22. Fernandez-Cooke E, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, Antón J, Grasa Lozano CD, Aracil Santos J et al. (2019). Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011–2016): KAWA-RACE study group. *PLoS One*. 14(5): e0215665. eCollection 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0215665.
23. Fischer TK, Holman RC, Yorita K, Belay ED, Melbye M, Koch A. (2007). Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J*. 26(5): 411–415. doi: 10.1097/01.inf.0000259964.47941.00.
24. Fuller MG. (2019). Kawasaki Disease in Infancy. *Adv Emerg Nurs J*. 41(3): 222–228. doi: 10.1097/TME.0000000000000253.
25. Giannouli G, Tzoumaka-Bakoula C, Kopsidas I, Papadogeorgou P, Chrousos GP, Michos A et al. (2013). Epidemiology and risk factors for coronary artery abnormalities in children with complete and incomplete Kawasaki disease during a 10-year period. *Pediatr Cardiol*. 34: 1476–1481. doi: 10.1007/s00246-013-0673-9.
26. Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA et al. (2022). Distinguishing multisystem inflammatory syndrome in children from COVID-19, Kawasaki disease and toxic shock syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 41(4): 315–323. doi: 10.1097/INF.0000000000003449.
27. Gradoux E, Di Bernardo S, Bressieux-Degueldre S, Mivelaz Y, Boulos Ksontini T, Prsa M, Sekarski N. (2022). Epidemiology of Kawasaki disease in children in Switzerland: a national prospective cohort study. *Swiss Med Wkly*. 152: w30171. eCollection 2022 May 23. doi: 10.4414/smw.2022.w30171.
28. Guo MM, Tsai IH, Kuo HC. (2021). Effect of breastfeeding for 6 months on disease outcomes in patients with Kawasaki disease. *PLoS One*. 16(12): e0261156. eCollection 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0261156.
29. Han SB, Lee SY. (2018). Differentiating Kawasaki disease from urinary tract infection in febrile children with pyuria and C-reactive protein elevation. *Ital J Pediatr*. 44(1): 137. doi: 10.1186/s13052-018-0585-7.
30. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. (2010). Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997–2007. *Pediatr Infect Dis J*. 29(6): 483–488. doi: 10.1097/INF.0b013e3181cf8705.
31. Huang GY, Ma XJ, Huang M, Chen SB, Huang MR, Gui YH et al. (2006). Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Shanghai from 1998 through 2002. *J Epidemiol*. 16(1): 9–14. doi: 10.2188/jea.16.9.
32. Huang WC, Huang LM, Chang IS, Chang LY, Chiang BL, Chen PJ et al. (2009). Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003–2006. *Pediatrics*. 123(3): e401–e405. doi: 10.1542/peds.2008-2187.
33. Ikeda K, Suzuki T, Morikawa A et al. (2013). Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr*. 163(2): 521–526.
34. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R et al. (2016). Kawasaki Disease in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 35(2): 129–134. doi: 10.1097/INF.0000000000000953.
35. Jindal AK, Pilania RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. (2019). Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol*. 15(10): 1089–1104. doi: 10.1080/1744666X.2019.1659726.
36. Jones VG, Mills M, Suarez D. (2020). COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case.

- Hosp Pediatr. 10(6): 537–540. doi: 10.1542/hpeds.2020-0123.
37. Kido S, Ae R, Kosami K et al. (2019). Seasonality of i.v. immunoglobulin responsiveness in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 61(6): 539–543. doi: 10.1111/ped.13863.
 38. Kim DS. (2006). Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 47(6): 759–772. doi: 10.3349/ymj.2006.47.6.759.
 39. Kim GB. (2019). Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Kor J Pediatr.* 62(8): 292–296. doi: 10.3345/kjp.2019.00157.
 40. Kim KY, Kim DS. (2016). Recent advances in Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 57(1): 15–21.
 41. Lee KY, Han JW, Lee JS. (2007). Kawasaki disease may be a hyperimmune reaction of genetically susceptible children to variants of normal environmental flora. *Med Hypotheses.* 69(3): 642–651.
 42. Lee MN, Cha JH, Ahn HM, Yoo JH, Kim HS, Sohn S et al. (2011). *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 54(3): 123–127.
 43. Lin MT, Wu MH. (2017). The global epidemiology of Kawasaki disease: review and future perspectives. *Glob Cardiol Sci Pract.* e201720. doi: 10.21542/gcsp.2017.20.
 44. Liu FF, Liu HH, Qiu Z, Wang JJ, Samadli S, Wu Y et al. (2020). Clinical observation of noncoronary cardiac abnormalities in Chinese children with Kawasaki disease. *Eur J Clin Investig.* 50(4): e13210. doi: 10.1111/eci.13210.
 45. Liu X, Wang L, Zhou K, Shao S, Hua Y, Wu M et al. (2021). Predictive value of C-reactive protein to albumin ratio as a biomarker for initial and repeated intravenous immunoglobulin resistance in a large cohort of Kawasaki disease patients: a prospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 19(1): 24. doi: 10.1186/s12969-021-00517-1.
 46. Luca NJ, Yeung RS. (2012). Epidemiology and management of Kawasaki disease. *Drugs.* 72(8): 1029–1038.
 47. Maddox RA, Holman RC, Uehara R et al. (2015). Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int.* 57(6): 1116–1120. doi: 10.1111/ped.12733.
 48. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K et al. (2018). Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013–2014. *Pediatr Int.* 60(6): 581–517. doi: 10.1111/ped.13544.
 49. Marrani E, Burns JC, Cimaz R. (2018). How should we classify Kawasaki disease? *Front Immunol.* 9: 2974. eCollection 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.02974.
 50. Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T et al. (2018). Infliximab for the treatment of refractory Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr.* 195: 115–120.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.013.
 51. Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. (2005). Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 141(3): 381–387. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02821.x.
 52. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M et al. (2007). Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation.* 116: 174–179. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690875.
 53. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M et al. (2017). Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 135: e927–e99. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
 54. Meier JD, Grimmer JF. (2014). Evaluation and management of neck masses in children. *Am Fam Physician.* 89(5): 353–358. PMID: 24695506.
 55. Miendje Deyi Y, Goubau P, Bodéus M. (2000). False-positive IgM antibody tests for cytomegalovirus in patients with acute Epstein–Barr virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 19(7): 557–560. doi: 10.1007/s100960000317.
 56. Ming L, Cao HL, Li Q, Yu G. (2021). Red Blood Cell Distribution Width as a Predictive Marker for Coronary Artery Lesions in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 42(7): 1496–1503. doi: 10.1007/s00246-021-02633-x.
 57. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD et al. (2007). Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics.* 120: e1434–e1440. doi: 10.1542/peds.2007–0815.
 58. Nakamura Y. (2018). Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis.* 21(1): 16–19. doi: 10.1111/1756-185X.13211.
 59. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC et al. (2004). Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease. Council on cardiovascular disease of the young, Am Heart Assoc. *Pediatrics.* 114: 1708–1733. doi: 10.1542/peds.2004-2182.
 60. Ng YM, Sung RY, So LY. (2005). Kawasaki disease in Hong Kong, 1994 to 2000. *Hong Kong Med J.* 11(5): 331–335.
 61. Niu MM, Jiang Q, Ruan JW, Liu HH, Chen WX, Qiu Z et al. (2021). Clinical implications of procalcitonin in Kawasaki disease: a useful candidate for differentiating from sepsis and evaluating IVIG responsiveness. *Clin Exp Med.* 21(4): 633–643. doi: 10.1007/s10238-021-00709-9.
 62. Öner T, Yılmaz MM, Güven B, Devrim I, Cilengiroğlu ÖV, Demirpençe S et al. (2012). An observational study on peripheral blood eosinophilia in incomplete Kawasaki disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 12(2): 160–164. doi: 10.5152/akd.2012.042.
 63. Onouchi Y. (2018). The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 21(1): 26–30. doi: 10.1111/1756-185X.13218.
 64. Perrin L, Letierce A, Guitton C, Tran TA, Lambert V, Kon–Paut I et al. (2009). Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients. *Joint Bone Spine.* 76: 481–485. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.11.015.
 65. Raeeskarami SR, Tahghighi F, Ziaee Bigdeli AH, Assari R, Ziaee V, Aghighi Y, Sadeghi P. (2018). Role of Kobayashi risk scoring for determining refractory Kawasaki disease. *J Compr Pediatr.* 9(4): e67116. doi: 10.5812/compreped.67116.
 66. Riancho–Zarrabeitia L, Rasilla D, Royé D, Fdez–Arroyabe P, Santurtún A. (2018). Kawasaki disease in Spanish paediatric population and synoptic weather types: an observational study. *Rheumatol Int.* 38(7): 1259–1266. doi: 10.1007/s00296-018-4066-5.
 67. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez–Martinez C. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID–19 pandemic. *Lancet.* 395(10237): 1607–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
 68. Sadeghi P, Izadi A, Mojtahedi SY, Khedmat L, Jafari M, Afshin A et al. (2021). A 10-year cross-sectional retrospective study on Kawasaki disease in Iranian children: incidence, clinical manifestations, complications, and treatment patterns. *BMC Infect Dis.* 21(1): 368. doi: 10.1186/s12879-021-06046-2.
 69. Saffar MJ, Reshidighader F. (2005). Kawasaki disease in East Mazandaran, Islamic Republic of Iran, 1997–2002. *East Mediterr Health J.* 11(1–2): 28–35.
 70. Sakurai Y. (2019). Autoimmune aspects of Kawasaki disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 29(4): 251–261. doi: 10.18176/jiaci.0300.
 71. Sánchez–Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada–Hernandez J. (2016). Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 34: S139–S144.
 72. Singh S, Jindal AK, Pilia RK. (2018). Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 21(1): 36–44. doi: 10.1111/1756-185X.13224.
 73. Son MBF, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR et al. (2009). Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US Pediatric Hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics.* 124(1): 1–8.
 74. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, Aso S, Imada Y, Imai Y et al. (2007). Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 49: 421–426. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02396.x.
 75. Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. (2014). Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in kawasaki disease. *J Pediatr.* 164(5): 1128–1132. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.020.
 76. Sudo D, Makino N, Nakamura Y. (2020). Recurrent Kawasaki disease and cardiac complications: nationwide surveys in

- Japan. Arch Dis Child. 105(9): 848–852. doi: 10.1136/archdis-child-2019-317238.
77. Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T et al. (2011). Cyclosporin a treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J.* 30(10): 871–876. doi: 10.1097/INF.0b013e318220c3cf.
 78. Tacke CE, Breunis WB, Pereira RR, Breur JM, Kuipers IM, Kuipers TW. (2014). Five years of Kawasaki disease in the Netherlands: a national surveillance study. *Pediatr Infect Dis J.* 33(8): 793–797. doi: 10.1097/INF.0000000000000271.
 79. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. (2014). Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 26(1): 31–36. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24247115>.
 80. Tirelli F, Marrani E, Giani T, Cimaz R. (2020). One year in review: Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 32(1): 15–20. doi: 10.1097/BOR.0000000000000671.
 81. To KK, Chua GT, Kwok KL, Wong JS, Au DCY, Lam YY et al. (2020). False-positive SARS-CoV-2 serology in 3 children with Kawasaki disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 98(3): 115141. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115141.
 82. Toubiana J, Poirault C, Corsia A. (2020). Kawasaki-like multi-system inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 369: m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094.
 83. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenezfernandez S, Pancheri J, Sun X et al. (2014). Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 383(9930): 1731–1738. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62298-9.
 84. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, Bujold M, Shimizu C, Onouchi Y et al. (2012). Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 161(3): 506–512. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.048.
 85. Tsai CM, Chu CH, Liu X, Weng KP, Liu SF, Huang YH, Kuo HC. (2021). A novel score system of blood tests for differentiating Kawasaki disease from febrile children. *PLoS One.* 16(1): e0244721. eCollection 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0244721. PMID: 33481812.
 86. Tsuda E, Hashimoto S. (2021). Time course of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 230: 133–139.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.004.
 87. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone PN, Glodé MP, Dominguez SR. (2015). Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease. *Pediatrics.* 136(3): e609–e614. doi: 10.1542/peds.2015-0950.
 88. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M et al. (2008). Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 27(2): 155–160.
 89. Uehara R, Belay ED. (2012). Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol.* 22(2): 79–85. doi: 10.2188/jea.je20110131.
 90. Usta Guc B, Cengiz N, Yildirim SV, Uslu Y. (2008). Cytomegalovirus infection in a patient with atypical Kawasaki disease. *Rheumatol Int.* 28(4): 387–389.
 91. Valota M, Thienemann F, Misselwitz B. (2019). False-positive serologies for acute hepatitis A and autoimmune hepatitis in a patient with acute Epstein-Barr virus infection. *BMJ Case Rep.* 12(5): e228356. doi: 10.1136/bcr-2018-228356.
 92. Van Anh KY, Shah S, Tremoulet AH. (2020). Hemolysis from intravenous immunoglobulin in obese patients with Kawasaki disease. *Front Pediatr.* 8: 146. eCollection 2020. doi: 10.3389/fped.2020.00146.
 93. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 395(10239): 1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
 94. Viner RM, Whittaker E. (2020). Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 395(10239): 1741–1743. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
 95. Wang L, Zhang S, Ma J, Ni J, Wang J, Li X et al. (2021). Kawasaki disease – management strategies given symptoms overlap to COVID-19: a review. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 59(236): 417–424. doi: 10.31729/jnma.5698.
 96. Warfarin (Rx). URL: https://reference.medscape.com/drug/coumadin-jantoven-warfarin-342182?src=mbi_msp_android&ref=share.
 97. Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, Zhang Y, Gong F. (2017). Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 15(1): 17. doi: 10.1186/s12969-017-0149-1.
 98. Yang HM, Du ZD, Fu PP. (2013). Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr.* 172(12): 1641–1647. doi: 10.1007/s00431-013-2101-9.
 99. Yi DY, Kim JY, Choi EY, Choi JY, Yang HR. (2014). Hepatobiliary risk factors for clinical outcome of Kawasaki disease in children. *BMC Pediatrics.* 14: 51. doi: 10.1186/1471-2431-14-51.

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 ЛНМУ ім. 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>.

Шеремет Марта Романівна — лікар-педіатр приймального відділення та відділення педіатрії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-7779-2451>.

Свтух Вероніка Петрівна — лікар-радіолог Медичного центру «НОВО». Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4. Асистент каф. променевої діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0001-6737-7791>.

Очеретна Оксана Михайлівна — зав. відділення діагностики, лікар-кардіолог дитячий педіатричного відділення, лікар функціональної діагностики відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-9086-7649>.

Дубей Леонід Ярославович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-1094-6708>.

Бурак Тетяна Володимирівна — лікар-кардіолог дитячий відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9679-9918>.

Стаття надійшла до редакції 04.01.2024 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.995.1-053.2-07-85

Т.В. Починок, М.М. Васюкова

Діагностика та лікування токсокарозу в дітей у сучасних умовах

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 124-131. doi: 10.15574/SP.2024.137.124

For citation: Pochynok TV, Vasyukova MM. (2024). Diagnosis and treatment of toxocarosis in children in modern conditions. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 124-131. doi: 10.15574/SP.2024.137.124.

Токсокароз — паразитарне захворювання, що спричиняється частіше аскаридами кішок і собак. Гельмінтоз є ендемічним по всій території України і викликає значний рівень захворюваності в дітей, у тому числі ураження легень, печінки, центральної нервової системи та очей.

Мета — враховуючи значну кількість переміщених осіб із півдня та сходу України, зростання популяції безпритульних тварин, відсутність дегельмінтизації їх і домашніх улюбленців, проаналізувати дані клінічного обстеження дітей, які перебували на лікуванні у відділеннях КЗ «Дитяча клінічна лікарня № 4 м. Києва» для уточнення заходів щодо діагностики та лікування токсокарозу в дітей.

Наведено три **клінічні випадки** токсокарозу в дітей. 1. Хлопчик віком 3 роки госпіталізований до клініки з діагнозом «Гострий бронхіт». Виявлено підвищення титру токсокарозних антитіл (IgG 1: 200), що свідчило про інвазованість, а не про гостре захворювання. Дитина підлягала диспансерному спостереженню інфекціоністом і лікарем загальної практики з оглядом що 2 місяці. Після появи клінічних ознак токсокарозу рекомендували провести специфічну терапію. 2. Хлопчик віком 3,5 року перебував у неврологічному відділенні з приводу невротоподібного стану у вигляді порушення сну (непокоїний сон), фебрильних судом в анамнезі. Цей випадок показує схильність вісцерального токсокарозу до довготривалого рецидивного перебігу, яке підтверджено виявленням IgG — авідних до токсокар антитіл з індексом авідності 60, що свідчить про хронічну інвазію та потребує специфічного лікування. 3. Дівчинка віком 10 років перебувала на лікуванні в очному відділенні. Дитині встановлено діагноз «Очна форма токсокарозу», проведено протизапальне, протипаразитарне, хірургічне лікування.

Висновки. Токсокароз у дітей є актуальною проблемою педіатрії. Вирішення його аспектів залежить від впровадження в клінічну практику охорони здоров'я новітніх методів діагностики, лікування й профілактики, а також від узгодженої співпраці педіатричної та ветеринарної служб.

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

Автори заявляють про відсутність конфліктів інтересів.

Ключові слова: діти, вісцеральний токсокароз, очний токсокароз, імуноферментний аналіз.

Diagnosis and treatment of toxocarosis in children in modern conditions

T.V. Pochynok, M.M. Vasyukova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Toxocarosis is a parasitic disease that is most often caused by roundworms in cats and dogs. Helminthiasis is endemic throughout Ukraine and causes significant morbidity in children, including damage to the lungs, liver, central nervous system, and eyes.

Purpose — to take into account the large number of displaced persons from the south and east of Ukraine, the growth of the population of homeless animals, the lack of deworming of them and pets, to analyze the data of the clinical examination of children who were treated in the departments of the «DCL No. 4 Kyiv» diagnosis and treatment of toxocarosis in children.

Three **clinical cases** of toxocarosis in children are presented. 1. A 3-year-old boy was admitted to the clinic with a diagnosis of acute bronchitis. An increase in the titer of toxocarosis antibodies (Ig G 1: 200) was detected, which indicated an invasion that had once occurred, and not an acute disease. The child was subject to dispensary observation by an infectious disease specialist and a general practitioner with an examination every 2 months. When clinical signs of toxocarosis appear, specific therapy is recommended. 2. Boy, 3.5 years old. was in the neurological department due to a neurosis-like condition in the form of sleep disturbance (restless sleep), febrile convulsions in the anamnesis. This case demonstrates the propensity of visceral toxocarosis to a long-term relapsing course, which was confirmed by the detection of IgG — toxocar avid antibodies with an avidity index of 60, which indicates a chronic invasion and requires specific treatment. 3. A 10-year-old girl was being treated in the eye department. The child was diagnosed with ocular form of toxocarosis, treated: anti-inflammatory, anti-parasitic, surgical.

Conclusions. Toxocarosis in children is an urgent problem in pediatrics, and the solution of its aspects depends on the introduction of the latest methods of diagnosis, treatment and prevention into the clinical practice of health care, as well as on the coordinated cooperation of pediatric and veterinary services.

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: children, toxocarosis, visceral toxocarosis, eye toxocarosis, immunoenzymatic analysis.

Вступ

Під час війни збільшується популяція бездомних тварин (немає можливості проводити їх дегельмінтизацію), багато людей вимушено змінюють місце проживання та перебувають в умовах, де ризик поширення

паразитарних інфекцій збільшується. Однією з таких інфекцій є токсокароз — зоонозна паразитарна хвороба, що викликається переважно личинками *Toxascara canis* (гельмінтами родини собачих) та *Toxascara mystax* (гельмінтами котячих), а також *Toxascara vitylorum* (гельмінтами корови, буйвола), *Baylisascaris procyonis* (аска-

рида єнота), *Lagochilascaris minor* (аскарида опосума) та інших [5].

Важливо знати симптоми цього захворювання, куди звертатися в разі їх виникнення, і головне — як захистити власних дітей та себе від цієї патології.

Токсокароз — гельмінтоз із групи нематодів. Ця хвороба має тяжкий довготривалий, іноді рецидивний перебіг. Для токсокарозу характерний поліморфізм клінічних симптомів, що пов'язано з міграцією личинок гельмінтів та поліорганными ураженнями різних органів і систем організму дитини. Частіше в дітей реєструються личинкова (вісцеральна, очна, неврологічна, інші) та імагінальна (кишкова) форми токсокарозу.

Значне поширення захворювання серед тварин зумовлюється прямим зараженням інвазованими яйцями з навколишнього середовища, а також ураженням плода тварин личинками (трансплацентарним і трансмамарним). Іноді зараження тварин відбувається через резервуарних хазяїв. Середня ураженість токсокарозом собак у світі становить від 15% до 93%. За даними ветеринарної служби України, рівень інфікування токсокарами цуценят становить 87,4%, дорослих собак — 21,9%, кішок — 9,5%. Обстеження практично здорових людей імунологічними методами підтверджує високий рівень інвазованості на токсокароз, що коливається від 3,6% у Японії до 70,2% у Колумбії. У США серологічні дослідження вказують, що 4,6–7,3% дітей інфіковані токсокарами. Найвищий рівень поширеності інфекції реєструється в Північній Америці, на південному сході США і в тих регіонах, де популяція собак і тварин не обмежена та їх не лікують. Токсокароз поширений у тих місцях, де поширені інші геогельмінтози (трихуріоз, анкілостомідози). Самиця токсокари, що живе в кишечнику собаки та кішки, за добу відкладає близько 200 тис. яєць, які виділяються з калом [13].

Факторами ризику розвитку токсокарозу є геофагія (навмисне споживання землі, ґрунту або глини); ігри дітей у пісочниці, забрудненій випорожненнями собак і котів, контакт із цуценятами і кошенятами, молодими собаками і котами, у яких шерсть контамінована яйцями токсокар; вживання води або їжі, що заражені яйцями токсокар. Встановлена роль тарганів у поширенні токсокарозу: вони поїдають яйця токсокар, 25% з яких виділяються в зовнішнє середовище у життєздатному стані. Людина

заражується токсокарозом через шлунково-кишковий тракт (ШКТ), але вона є «екологічним тупиком», оскільки в її організмі з личинок дорослі особи паразита не утворюються. Личинки, що вийшли з яєць, мігрують із тонкого кишечника через стінку кишки і кровоносними судинами досягають місця, де діаметр судини менший за розмір личинки, виходять із русла кровообігу та потрапляють до різних органів, інкапсулюються і протягом тривалого часу зберігають активність (личинкова форма токсокарозу). Личинки, що розвиваються з яєць *Toxascara mystax*, після міграції знову можуть потрапляти з легень до кишечника, де перетворюються в імаго (статевозрілу форму) і викликають імагінальну форму токсокарозу. Під впливом деяких факторів (переохолодження, гіперінсоляції, стресу, гострих респіраторних вірусних інфекцій тощо) личинки активізуються й продовжують міграцію, обумовлюючи поліморфізм клінічних симптомів протягом довготривалого часу. Личинки токсокар виділяють значну кількість імуногенних глікозилізованих білків. Ці антигени індукують імунні відповіді, що призводять до еозинофілії й вироблення поліклонального, антигенспецифічного імуноглобуліну Е (IgE). Характерними гістопатологічними ураженнями токсокарозу є гранульоми, що містять личинку, еозинофіли, гістіоцити, колаген. Гранульоми можуть виявлятися в печінці, серці, легенях, підшлунковій та щитоподібній залозах, мозку, тканинах очей, м'язів і шкіри. Клінічні прояви відображають інтенсивність і перебіг інфекції, анатомічну локалізацію личинок і гранулематозні реакції організму хазяїна [6].

Клінічна класифікація токсокарозу

I. Клінічні форми токсокарозу:

- вісцеральний токсокароз (VLM) — ураження дихальної системи, ШКТ, серцево-судинної системи, міокарда;
- токсокароз очей (OLM);
- токсокароз центральної нервової системи;
- токсокароз шкіри;
- токсокароз м'язів;
- дисемінований токсокароз; — імагінальний токсокароз;
- прихований токсокароз.

II. За тривалістю перебігу: гострий та хронічний.

III. За тяжкістю перебігу: легкий, середньотяжкий і тяжкий.

Діагностика токсокарозу передбачає використання загальних і специфічних лабораторних

методів. Загальноклінічні методи дослідження токсокарозу включають загальний аналіз крові, у якому виявляється стійка еозинофілія, лейкоцитоз, прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ); біохімічне дослідження крові (гіпербілірубінемія, гіперферментемія, гіпергаммаглобулінемія); імунологічні методи (підвищення рівня IgE у 25–30 разів); RÖ-графія та комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки (гранулематоз легень — незначні гранульоми, оточені зоною затемнення у вигляді матового скла); ультразвукові дослідження (УЗД) печінки (гіпоехогенні утворення); магнітно-резонансна і комп'ютерна томографія мозку (гіперінтенсивні гранульоми: частіше локалізуються в підкорковому шарі). Специфічними методами обстеження пацієнта на токсокароз є паразитологічне дослідження (личинки токсокар виділяють із матеріалу, отриманого під час операцій на тканинах ока, мозку, біоптатах печінки або під час офтальмологічного огляду при очному токсокарозі — у склоподібному тілі ока, ділянці зорового нерва, макулярній зоні або по периферії сітківки); серологічне дослідження — методімуноферментного аналізу — ІФА (високий титр антитіл IgG у сироватці крові з використанням екскреторно-секреторних білків, зібраних із личинок *Toxocara canis* та *Toxocara cati*, які зберігаються *in vitro* (чутливість становить понад 91%, а специфічність — понад 86%). Діагностичним вважається титр антитіл 1:800 і вище; титр антитіл 1:400 свідчить лише про інфікування); імуноблотинг із виявленням антитіл до певних білків токсокар (високочутливий та специфічний метод); антитіла IgG — авідні до токсокар — диференційна діагностика гострої та хронічної форм токсокарозу (індекс авідності від 36 до 40 визначається як низька авідність — недавно набута інвазія), а понад 40 — висока авідність (хронічна інвазія) [10].

Слід зазначити, що VLM частіше трапляється в дітей віком від 2 до 5 років з анамнезом: пікацизм або геофагія, контакт із цуценятами/кошенятами, молодими собаками/котами, відсутність гігієнічних навичок щодо миття рук, фруктів і овочів перед вживанням тощо. Інкубаційний період триває від тижнів до місяців. У дітей спостерігається лихоманка, кашель, клінічні симптоми гострого бронхіту або пневмонії, гепатомегалія. У загальному аналізі крові в дітей з VLM виявляється анемія, лейкоцитоз, еозинофілія (абсолютні показни-

ки еозинофілів — понад 500 клітин/мкл; відносні — понад 20%), у біохімічному аналізі крові — гіпергаммаглобулінемія та підвищення титру ізогемаглютиніну до антигенів груп крові А та В. У пацієнтів із VLM спостерігається високий титр антитіл до токсокар (IgG) у сироватці крові 1:800 і вище; підвищений рівень загального IgE та еозинофільного катіонного протеїну (ЕКП). Імуноблотинг із виявленням підвищення рівня позитивних антитіл до специфічних білків токсокар [9].

Токсокароз очей частіше діагностується в дітей шкільного та раннього підліткового віку. У США середній вік дітей з OLM становить 8,1 року з діапазоном від 1 до 60 років. Інкубаційний період триває від місяців до років. Аналізуючи анамнез пацієнтів, слід зазначити, що більшість із них мали контакт із собаками, котами, геофагію або пікацизм. У 90% дітей спостерігається одностороннє ураження ока токсокарою (найпоширенішою ознакою є вітрит, а також зниження зору, світлобоязнь, біль, косоокість — у 10% випадків відмічається двобічний процес).

Очна форма токсокарозу зазвичай проявляється як задній увеїт у трьох підтипах:

1) центральна задня гранульома (25–46%). Токсокарозний ретинохоріоїдит має вигляд туманного, нечітко вираженого білого ураження з верхнім вітритом. Коли запалення зникає, ураження видно як чітке, добре відмежоване, підняте біле утворення розміром від половини до чотирьох діаметрів диска;

2) периферична гранульома (20–40%);

3) хронічний ендодальміт (25%) — пацієнт має щільне запалення склоподібного тіла, що імітує ендодальміт.

На відміну від VLM, пацієнти з OLM зазвичай не мають вираженої еозинофілії. Найкориснішим діагностичним тестом на OLM є біопсія, ІФА (титри рідини проти токсокар у склоподібному тілі на водних або склоподібних зразках зазвичай перевищують титри в сироватці).

Імагінальний токсокароз описаний у поодиноких випадках та пов'язаний лише з личинками токсокар котів. Клінічними симптомами імагінального токсокарозу є нудота, блювання, біль у животі, слиновиділення, зниження апетиту, втрата маси тіла, запаморочення. Діагноз захворювання підтверджується за допомогою: визначення яєць токсокар у калі пацієнта; визначення антитіл до токсокар у сироватці крові в діагностичному титрі методом ІФА;

Таблиця

Діагностична цінність клінічних ознак вісцерального токсокарозу в балах за L.T. Glickman, P.M. Schantz (1979)

Ознака	Діагностична цінність у балах	Наявність ознак у хворих	
		1-й випадок	2-й випадок
Еозинофілія периферичної крові	5	+	+
Лейкоцитоз	4	+	
Збільшення ШОЕ	4	+	+
Гперімуноглобулінемія	3		+
Гпоальбумінемія	3		
Анемія	2	+	
Рецидивна лихоманка	3,5		+
Легеневий синдром	3,5		+
Рентгенологічні ознаки ураження легень	2		+
Збільшення розмірів печінки	4	+	+
Неврологічні розлади	1,5		+
Шкірні ураження	1		
Лімфаденопатія	1	+	+
Усього	37,5	20,0	27,5

імуноблотинг із виявленням антитіл до білків *Toxocara mystax*.

Прихована форма токсокарозу частіше трапляється в дітей шкільного віку. Інкубаційний період триває від тижнів до років. Клінічними проявами захворювання є гастроінтестинальні симптоми, біль у животі, слабкість, гепатомегалія, свербіж, висипання на шкірі. Діагноз захворювання підтверджується за допомогою: загального аналізу крові, у якому виявляється еозинофілія; імунологічного дослідження, у якому виявляється підвищений рівень IgE та ЕКП у сироватці крові. Хоча в деяких пацієнтів із прихованою формою токсокарозу рівні еозинофілів у загальному аналізі крові, показники IgE та ЕКП у сироватці крові знаходяться у межах норми. Титри протитоксокарозних IgG антитіл виявляються від низьких до середніх значень.

Мета дослідження — враховуючи значну кількість переміщених осіб із півдня та сходу України, а також зростання популяції безпритульних тварин, відсутність дегельмінтизації їх та домашніх «улюбленців», проаналізувати дані клінічного обстеження дітей, що перебували на лікуванні у відділеннях КЗ «Дитяча клінічна лікарня № 4 м. Києва» для уточнення заходів щодо діагностування та лікування токсокарозу в дітей.

Поліморфізм і неспецифічність клінічних проявів VLM ускладнює діагностику захворювання, тому для верифікації діагнозу застосовано діагностичну таблицю, розроблену L.T. Glickman, P.M. Schantz (1979), згідно з якою, у разі поєднання симптомів, що переви-

щують 12 балів, можна припустити наявність токсокарозу та призначити специфічні методи діагностики для підтвердження цієї патології (табл.).

Нижче наведено клінічні випадки.

Клінічний випадок 1. Хлопчик А. віком 3 роки госпіталізований до соматичного відділення з діагнозом «Гострий бронхіт середньої тяжкості».

Анамнез хвороби. Хворіє протягом місяця. Сім діб до госпіталізації спостерігалось підвищення температури тіла у вечірні години до 39,3°C. На момент госпіталізації мати зазначила, що в дитини знижений апетит, вологий кашель на тлі нормальної температури.

Анамнез життя. Дитина проживає в сільській місцевості, любить гратися із собаками й котами. Зі слів матері, хлопчик «все тягне до рота, навіть мух, коників тощо». Народився доношеним (маса тіла — 3,200 кг, зріст — 52 см) від першої фізіологічної вагітності та пологів; до 8 місяців отримував природне вигодовування. У віці 1 рік мав масу тіла 10,200 кг. До 1,5 року ріс та розвивався відповідно до віку, не хворів; після перенесеної в 1,5 року гострої кишкової інфекції (підвищення температури, блювання, кишкові розлади впродовж 7 діб) почав часто хворіти бронхітами, погано набирати масу тіла.

Дані об'єктивного обстеження. Дитина зі зниженою масою тіла (13,100 кг), шкіра бліда з синцями під очима, чиста, волога. Тургор тканин знижений. Пальпуються м'які, безболісні (0,3–0,4 см) щільні лімфатичні вузли задньобічної групи та збільшені щільні

(1,0–0,7 см) лімфатичні вузли у пахвових і пахвинних зонах. Задня стінка глотки гіперемійована зі збільшеним лімфатичними фолікулами, виділень із носа немає. У легенях — жорстке дихання, поодинокі сухі та вологі хрипи з обох боків. Межі серця відповідають віковій нормі, при аускультатії вислуховується систолічний шум функціонального характеру. Живіт при пальпації безболісний, печінка +3,0 см із-під краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Кишкових розладів немає.

Показники лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Загальний аналіз крові: еритроцити — $3,0 \times 10^{12}$ кл/л, гемоглобін — 98 г/л, лейкоцити — $12,9 \times 10^9$ /л, еозинофіли — 47%, ШОЕ — 13 мм/год (анемія, лейкоцитоз, еозинофілія).

Біохімія крові: показники С-реактивного білка — 10 мг/л; аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, холестерин, загальний білок у межах вікової норми.

УЗД органів черевної порожнини: збільшення печінки, множинні гіпоехогенні включення в її тканині, деформація жовчного міхура та реактивні зміни підшлункової залози.

Ехоенцефалографія головного мозку — без патології.

РО-дослідження органів грудної порожнини — посилення легеневого рисунка, тінь коренів легень розширена, нечітка.

Схильність дитини до пікацизму, геофагії, контакту із собаками та кішками, перенесення гострої кишкової інфекції в 1,5-річному віці, зниження маси тіла, наявність гепатомегалії (гіпоехогенних структур у печінці), лімфаденопатії, анемії, лейкоцитозу, еозинофілії, підвищення ШОЕ, дало підставу застосувати діагностичну таблицю (L.T. Glickman, P.M. Schantz, 1979), згідно з якою, у дитини виявлено 7 діагностичних ознак, що відповідають 20 балам, і запідозрено VLM (табл. 2). Для верифікації діагнозу та призначення відповідного лікування дитині проведено специфічне імунологічне обстеження (ІФА) для кількісного уточнення титру специфічних антитіл із подальшим підтвердженням імуноблотингом. У пацієнта виявлено підвищення титру токсокарозних антитіл (Ig G 1:200), що свідчило тільки про інвазованість, що колись відбулася, а не про гостре захворювання, тому імуноблотинг не проведено. Дитина підлягає диспансерному спостереженню інфекціоністом та лікарем загальної практики з оглядом що 2 місяці. Після

появи загострення клінічних ознак токсокарозу слід провести специфічну терапію.

Клінічний випадок 2. *Хлопчик К.* віком 3,5 року госпіталізований до неврологічного відділення з приводу неврозоподібного стану у вигляді порушення сну (неспокійний сон), фебрильних судом в анамнезі.

Анамнез хвороби. Дитина хворіє протягом 2 років. У 1,5-річному віці вперше був напад сильного білю в животі, що супроводжувався високою температурою, епізодом фебрильних судом. За результатами обстеження виявлено лейкемоїдну реакцію еозинофільного типу (45% еозинофілів), високий титр антитіл до токсокар 1:800 методом ІФА. Проведено лікування вермоксом — мебендазолом (2 курси по 7 днів у дозі 100 мг на добу) без подальшого контролю за ефективністю лікування. Відтоді в дитини виникає частий біль у животі нападopodobного характеру, що триває по кілька днів та супроводжується субфебрильною температурою, нудотою, зниженням апетиту, нестійкими випорожненнями, іноді турбує підвищення температури на тлі задовільного загального стану дитини. Протягом останніх 2 місяців з'явився кашель.

Анамнез життя. Дитина від другої обтяженої вагітності: у матері була анемія середнього ступеня тяжкості, загострення хронічного гастриту, хронічного холециститу. Народився на 36-му тижні гестації з масою тіла 3950 г з оцінкою за шкалою Апгар 8–9 балів. У грудному віці спостерігався невропатологом із приводу гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи із синдромом рухових розладів. Періодично проживав у сільській місцевості, де в домі є собака та кішка, має шкідливі звички їсти землю та збирати в рот різні предмети.

Дані об'єктивного обстеження. Дитина відстає у фізичному розвитку (дефіцит маси тіла 15%), у нього спостерігається лімфаденопатія, правобічна нижньодольова вогнищева бронхопневмонія, збільшення розмірів печінки (до 4 см з-під краю реберної дуги).

Загальний аналіз крові: еозинофілія — до 22%, яка після чергового курсу вермоксу незначно зменшилася (до 18%), прискорення ШОЕ — до 16 мм/год.

ІФА: підвищення титру специфічних антитіл до токсокар — 1:800 з подальшим підтвердженням імуноблотингом із виявленням антитіл до білків токсокар.

УЗД органів черевної порожнини: збільшення розмірів печінки з ущільненням її структури, гіпоехогенні утворення в паренхімі печінки, підвищення ехогенності підшлункової залози з потовщенням у ділянці хвоста, гіпокінезія жовчного міхура.

Отже, у наведеному випадку основними діагностичними критеріями таксокарозу була рецидивна лихоманка (3,5 бала), легеневий синдром із рентгенологічними проявами ураження легень (2 бали), гепатомегалія (4 бали), шлунково-кишкові та неврологічні розлади (1,5 бала), лімфаденопатія (1 бал), еозинофільна реакція крові (5 балів) та підвищення ШОЕ (4 бали). Використовуючи таблицю діагностичної цінності клінічних ознак VLM, у хворого клінічно (27,5 бала) і лабораторно (гіперімунноглобулінемія, позитивний титр специфічних антитіл до токсокар) підтверджено хворобу (табл. 2). Розвиток хвороби, імовірно, виник у 1,5-річному віці й асоціювався з геофагією, проживанням у сільській місцевості, де дитина гралася із собакою та котом і гігієнічні навички у нього були відсутні. Цей випадок показує схильність токсокарозу до довготривалого рецидивного перебігу, яке підтверджено виявленням IgG — авідних до токсокар антитіл з індексом авідності 60, що свідчить про хронічну інвазію та потребує специфічного лікування.

Лікування VLM передбачає комплексний підхід, схему якого прописує тільки лікарем.

Лікар враховує: ступінь ураження внутрішніх органів; інтенсивність і тривалість інвазії гельмінтами; рівень інтоксикації; наявність супутніх хронічних захворювань; індивідуальну непереносимість тих або інших компонентів лікування.

Тактика лікування залежить від клінічної форми, тяжкості перебігу та стадії токсокарозу. Хворим на гострий VLM призначають антигельмінтну терапію. Пацієнти із субклінічною формою хвороби і високим рівнем еозинофілів у периферичній крові отримують специфічне лікування в разі тривалого перебігу токсокарозу та високого ризику реінвазії. Хворі з безсимптомним перебігом інвазії зазвичай не потребують специфічної терапії.

Лікування VLM передбачає два етапи: підготовчий і радикальний. Підготовчий етап зазвичай триває близько двох тижнів і залежить від тяжкості інвазії. Застосовують *антигістамінні, протизапальні препарати, ентеросорбенти*. Радикальний етап передбачає таку етіотроп-

ну терапію. Альбендазол — препарат широкого спектра дії, що застосовують при різних видах паразитів. Медикаментозний курс становить 2–3 тижні, по 10–15 мг/кг 2 рази на добу після вживання їжі. Побічні дії — агранулоцитоз, гепатотоксичність. Лікування потребує декілька курсів з інтервалом 2 тижні — 1 місяць. Мебендазол (вермокс) застосовують у дозі 25–50 мг/кг на добу протягом 21 доби. Мінтезол (тіабендазол) призначають у дозі 25–50 мг/кг, тривалість застосування — 10 днів, 2–3 курси препарату через 1–2 місяці [9]. Критеріями ефективності лікування VLM є зниження рівня еозинофілії і титрів специфічних антитіл до рівня 1:400 та нижче, а також регрес клінічних проявів хвороби. Для запобігання формування носійства токсокарозу, у разі повільного поліпшення клініко-лабораторних показників, слід проводити повторні курси (4–5 курсів) специфічної — етіотропної терапії [4].

Клінічний випадок 3. Дівчинка віком 10 років госпіталізована до очного відділення зі скаргами на тупий, глибокий біль у правому оці, що погано реагував на застосування анальгетиків, затуманення полів зору, одностороннє зниження зору.

Анамнез хвороби. Хворіє упродовж 1 місяця, коли з'явився біль у правому оці з поступовим зниженням зору, світлобоязню, затуманенням полів зору.

Анамнез життя. Дитина любила бавитися з бездомними собаками та котами, яких брала на руки. Одяг після цього не прали, а руки не завжди мила. У садочку біля дому їла немиті фрукти та овочі (моркву, огірки).

Загальний аналіз крові: еритроцити — $3,6 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобін — 128 г/л; лейкоцити — 8×10^9 кл/л; еозинофіли — 10%, базофіли — 1%, нейтрофіли паличкоядерні — 4%, сегментоядерні — 61%, лімфоцити — 19%, моноцити — 5%, ШОЕ — 15 мм/год.

Огляд окуліста: почервоніння очей, лейкокорія (білуваті вкраплення в товщі рогівки), ретинохориоїдит (туманне, нечітко виражене біле ураження з верхнім вітритом), центральна задня гранульома. Враховуючи дані анамнезу, наявність еозинофілії, даних огляду окуліста та педіатра дитині призначено проведення ІФА. Виявлено підвищення титру специфічних антитіл до токсокар — 1:900 на водних зразках із подальшим підтвердженням імуноблотингом. У деяких випадках при токсокарозі ока в аналізах периферичної крові методом ІФА антитіла

не виявляються. Тому для діагностування цієї форми захворювання проводять дослідження на водних або склоподібних зразках.

Дитині встановлено діагноз «Очна форма токсокарозу».

Лікування OLM передбачає три провідні напрями: мінімізацію місцевого очного запалення; усунення збудника з ока; усунення вторинних ускладнень, пов'язаних з ураженням склоподібного тіла та сітківки.

Дитині призначено таку терапію. Проти-запальна місцева – стероїди у вигляді очних крапель 0,1% розчину дексаметазону (1 мг/мл) по 1 краплі 4 рази на добу (для обмеження запалення в оці). Субкон'юнктивальні ін'єкції дексаметазону по 4–5 мг через добу курсом 7 разів. Системні кортикостероїди (преднізолон – 0,5 мг/кг) протягом 14 діб із поступовим зниженням дози. За тиждень після призначення протизапальної терапії з'явилося чітке, добре відмежоване, підняте біле утворення розміром половини діаметра диску з наявністю живої личинки в середині. Тому призначено антипаразитарну терапію альбендазолом 10 мг/кг упродовж 3 тижнів. Після чого дитині проведено хірургічне лікування – вітректомію з подальшим паразитологічним дослідженням: личинку токсокари виділено з операційного матеріалу.

Хворі на токсокароз підлягають спостереженню інфекціоністом і лікарем сімейної практики з лікарським оглядом що 2 місяці. Пацієнтів, прооперованих із приводу токсокарозних гранульом очей, спостерігає також лікар офтальмолог за місцем проведення операції. Після завершення етіопатогенетичної терапії проводять контрольні клінічні аналізи крові, а також обстеження методом ІФА з антигенами токсокар з інтервалом 3–4 міс. Диспансерне спостереження триває не менше ніж 6 місяців до отримання 2 негативних контрольних результатів ІФА. Поява клініко-лабораторних ознак токсокарозу після зазначених строків і двох негативних результатів ІФА свідчить про реінвазію. Спостереження встановлюють також за дітьми з низькими титрами протитоксокарозних антитіл. У разі появи в них клінічних ознак хвороби проводять специфічну терапію [12].

Обговорення

Токсокароз є найпоширенішим гельмінтозоозним захворюванням, що викликається частіше *Toxocara canis* і *Toxocara cati*, унаслідок

док міграції личинок в організмі дитини [12]. Безпритульні собаки та кішки є причиною спалахів токсокарозу в навколишньому середовищі; у процесі розсіювання фекалій у міських парках, на вулицях, дитячих майданчиках [2]. Діти (віком 3–14 років) мають вищий шанс проковтнути яйця паразитів із зараженого ґрунту, піску через ігри та поведінкові звички, торкаючись забрудненими руками рота або з зараженою їжею (вживаючи недоварене м'ясо паратенічних господарів) та водою, прямим контактом із собаками і кішками [7]. З яєць вилуплюються личинки у дванадцятипалій кишці, які проникають крізь стінку кишечника, а потім кровоносною системою переносяться до різних органів, де накопичуються, викликаючи хронічне захворювання [2]. Клінічні симптоми відрізняються залежно від кількості мігруючих личинок та уражених органів. Симптоми VLM зазвичай включають лихоманку, кашель, хрипи, гепатоспленомегалію, втому, анорексію, біль у животі [7,1]. OLM викликає зниження гостроти зору, косоокість і в деяких випадках сліпоту на одне або обидва ока через гранулематозні ураження сітківки. OLM частіше виникає в дітей шкільного та раннього підліткового віку [3]. Серологічні методи є надійними методами виявлення личинкових антигенів. Дотепер ІФА з екскреторно-секреторними антигенами токсокар (TES-ELISA) є найнадійнішим методом виявлення специфічних до токсокар антитіл [11]. Проте слід зазначити, що, на відміну від VLM, пацієнти з OLM зазвичай не мають вираженої еозінофілії. Найкориснішим діагностичним тестом на очний токсокароз є біопсія, ІФА (титри рідини проти токсокар у склоподібному тілі на водних або склоподібних зразках зазвичай перевищують титри у сироватці крові). Однією з основних проблем боротьби з токсокарозом є відсутність точної статистики його поширеності. Проте для запобігання розвитку токсокарозу в дітей необхідно навчати їх санітарним навичкам дотримування правил особистої гігієни. Слід також поліпшувати санітарно-просвітницьку роботу серед населення щодо можливих джерел інвазії та шляхів передачі захворювання. Необхідно проводити своєчасне обстеження та дегельмінтизацію домашніх улюбленців, обмеження чисельності бездомних собак і кішок, влаштування спеціальних майданчиків для вигулу собак з обов'язковим прибиранням екскрементів. Украй важливо категорично заборонити вигул собак на дитячих майданчиках [7].

Висновки

Токсокароз у дітей є актуальною проблемою педіатрії. Вирішення аспектів цієї проблеми залежить від впровадження в клінічну практику

охорони здоров'я новітніх методів діагностики, лікування і профілактики, а також від узгодженої співпраці педіатричної та ветеринарної служб.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Del Brutto OH. (2017). Parasitic infections of the central nervous system. *CNS Infections.*: 181–197.
2. Despommier D. (2003). Toxocariasis: Clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev.* 16 (2): 265–272.
3. Good B, Holland CV, Taylor MR et al. (2004). Ocular toxocariasis in schoolchildren. *Clin Infect Dis.* 39 (2): 173–178.
4. Haffiðadóttir HS, Juhl CB, Nielsen SM, Henriksen M, Harris IA, Bliddal H, Christensen R. (2021). Placebo response and effect in randomized clinical trials: Meta-research with focus on contextual effects. *Trials.* 22: 493.
5. Hamilton CM, Yoshida A, Pinelli E, Holland CV. (2014). Toxocariasis. In *Helminth Infections and their Impact on Global Public Health*; Bruschi, F., Ed.; Springer: Vienna, Austria: 425–455.
6. Ma G, Holland CV, Wang T, Hofmann A, Fan CK, Maizels RM, Hotez PJ, Gasser RB. (2018). Human toxocariasis. *Lancet Infect. Dis.* 1: 14–24.
7. Macpherson CN. (2013). The epidemiology and public health importance of toxocariasis: A zoonosis of global importance. *Int J Parasitol.* 43 (12–13): 999–1008.
8. Magnaval JF, Bouhsira E, Fillaux J. (2022). Therapy and prevention for human toxocariasis. *Microorganisms.* 10: 241.
9. Magnaval JF, Fillaux J, Berry A. (2022). A Retrospective Study of the Efficacy of Albendazole and Diethylcarbamazine for the Treatment of Human Toxocariasis. *Pathogens.* 11 (7): 813.
10. Magnaval JF, Laurent G, Gaudré N, Fillaux J, Berry A. (2017). A diagnostic protocol designed for determining allergic causes in patients with blood eosinophilia. *Mil. Med. Res.* 4: 15.
11. Noordijn R, Smith HV, Mohamad S et al. (2005). Comparison of IGG-ELISA and IGG4-ELISA for Toxocara serodiagnosis. *Acta Trop.* 93 (1): 57–62.
12. Overgaauw PA. (1997). Aspects of Toxocara epidemiology: toxocarosis in dogs and cats. *Crit Rev Microbiol.* 23 (3): 233–251.
13. Rostami A, Ma G, Wang T, Koehler AV, Hofmann A, Chang BCH, Macpherson CN, Gasser RB. (2019). Human toxocariasis-A look at a neglected disease through an epidemiological 'prism'. *Infect. Genet. Evol.* 74: 104002.

Відомості про авторів:

Починок Тетяна Вікторівна — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8А. <https://orcid.org/0000-0003-0802-2071>.

Васюкова Марина Марківна — к.мед.н., доц., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8А. <https://orcid.org/0000-0002-8116-2025>.

Стаття надійшла до редакції 30.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.348-036.12-053.2-079.4

**О.Г. Шадрін¹, М.Г. Горянська¹, Т.М. Арчакова¹,
Р.В. Мостовенко², В.В. Заєць¹**

Хронічний коліт у дітей. Проблеми диференціальної діагностики

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 132-136. doi: 10.15574/SP.2024.137.132

For citation: Shadrin OG, Horianska MH, Archakova TM, Mostovenko RV, Zayets VV. (2024). Chronic colitis in children. Problems of differential diagnosis. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 132-136. doi: 10.15574/SP.2024.137.132.

Останніми десятиріччями простежується «омолодження» дебюту хронічних запальних захворювань кишечника (ЗЗК) в дитячому віці. Дуже часто проблема звужується до диференціальної діагностики хвороби Крона та виразкового коліту, які належать до ЗЗК, хоча насправді палітра хронічних ЗЗК значно ширша. Діагностований випадок мікроскопічного (колагенозного) коліту підтверджує необхідність проведення широкого діагностичного пошуку у хворих на ЗЗК.

Мета — описати та проаналізувати особливості диференціальної діагностики колагенозного коліту та колагенозного гастриту в дітей раннього віку.

Клінічний випадок. Наведено дані спостереження за пацієнтом віком 1 рік 7 місяців зі специфічною формою коліту — колагенозним колітом у поєднанні з колагенозним гастритом. Проаналізовано особливості перебігу даного рідкісного захворювання в обстеженого пацієнта, у якого патологія дебютувала виразковими ураженнями шлунка з гематемезисом, анемією та діарейним синдромом. Детально обговорено складні етапи диференційного пошуку заключного діагнозу, описані результати лабораторних, інструментальних та патоморфологічних методів досліджень. Наведена інформація щодо перспектив лікування пацієнтів із колагенозним патологічним процесом шлунково-кишкового тракту. Обґрунтована необхідність брати до уваги рідкісні причини запалення у травному тракті під час спостереження за пацієнтами раннього віку з клінічною картиною, схожою на дебют ЗЗК.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, запальні захворювання кишечника, колагенозний коліт, колагенозний гастрит, діагностика, лікування.

Chronic colitis in children. Problems of differential diagnosis

O.G. Shadrin¹, M.H. Horianska¹, T.M. Archakova¹, R.V. Mostovenko², V.V. Zayets¹

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

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

During the last few decades, there has been observed a "rejuvenation" of the inflammatory bowel diseases (IBD) onset in childhood. Very often the problem is narrowed down to the differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis, which are related to IBD, although in reality the spectrum of chronic IBD is much wider. A diagnosed case of microscopic (collagenous) colitis confirms the need for a wide diagnostic search in patients with IBD.

Purpose — to describe differential diagnostic features of collagenous colitis and collagenous gastritis in young children.

Clinical case. Observational data on a patient aged 1 year and 7 months with a special form of colitis (collagenous colitis in combination with collagenous gastritis) are presented. The peculiarities of this rare disease course in the examined patient, in whom the pathology debuted with gastric ulcers with hematemesis, anemia and diarrhea syndrome, were analyzed. The differential search complex stages are discussed in detail, the results of laboratory, instrumental and pathomorphological research methods are described. Information is provided on the treatment prospects of patients with a gastrointestinal tract collagenous pathological process. There is a justified need to take into account rare causes of digestive tract inflammation when observing young patients with a clinical picture similar to the IBD debut.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, inflammatory bowel diseases, collagenous colitis, collagenous gastritis, diagnosis, treatment.

Останні десятиріччя дедалі більшої розповсюженості набувають запальні захворювання кишечника (ЗЗК), особливо в дитячій популяції [13]. Вік дебюту ЗЗК впливає на клінічні прояви та характер перебігу захворювання [2,12]. Ще у 2009 році під час перегляду Монреальської класифікації ЗЗК було внесено доповнення у вигляді двох вікових категорій його маніфестації — до 10 років та 10–17 років [7]. Сучасна класифікація ЗЗК розширена з виділенням групи дітей із дуже раннім початком ЗЗК (дебют до 6-річного

віку), з інфантильним початком ЗЗК (з 1 місяця до 2 років) та ЗЗК з неонатальним початком (до 1 місяця життя) [6].

Діти з дуже раннім початком ЗЗК мають особливості перебігу захворювання (часто тотальний перебіг коліту, зміни в динаміці локалізації та розповсюженості запального процесу), що утруднює діагностику та сприяє зростанню частоти некласифікованого ЗЗК у пацієнтів з цієї вікової категорії (11–22%) порівняно з пацієнтами з більш пізнім дебютом ЗЗК (4–10%) [1,6]. Важливо також, що у віковій групі дітей

до 6-ти років, велика частина інших захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) мають ЗЗК-подібний перебіг [3,14]. Найменш вивченими захворюваннями зі ЗЗК-подібним перебігом є специфічні форми колітів, зокрема мікроскопічний коліт.

Мікроскопічний коліт є хронічним запальним захворюванням товстої кишки з проявами діареї без домішок крові, нормальними або майже нормальними ендоскопічними результатами, однак із виявленням характерних морфологічних ознак мікроскопічного дослідження біопсії товстої кишки [16]. Мікроскопічний коліт поділяють на 2 основних підтипи — лімфоцитарний коліт та колагенозний коліт, однак у ранньому дитячому віці дані захворювання є вкрай рідкісними.

Діагностика мікроскопічного коліту ґрунтується на гістологічному дослідженні біоптату кишечника і вимагає високої кваліфікації гастроентеролога, ендоскопіста та гістолога. Для лімфоцитарного коліту характерним є збільшення поверхневих і криптових інтраепітеліальних лімфоцитів (>20 на 100 епітеліальних клітин) з пошкодженням поверхневого епітелію (втрата муцину, сплющення) [10]. Колагенозний коліт має подібну картину пошкодження з наявністю потовщення (зазвичай >10 мкм) субепітеліального колагенового шару місцями з можливим відщепленням поверхневого епітелію. Інфільтрація власної пластинки (переважно лімфоцитами та плазматичними клітинами) також може супроводжувати зміни при мікроскопічному коліті. [15].

З огляду на проблемні питання класифікації, діагностики та лікування мікроскопічних колітів у дітей, наведено результати власного спостереження.

Мета — описати та проаналізувати особливості диференціальної діагностики колагенозного коліту та колагенозного гастриту в дітей раннього віку.

Клінічний випадок

Дівчинка У. віком 1 рік 7 місяців була госпіталізована до відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» з обласної лікарні південного міста України після двох госпіталізацій за місцем проживання.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилась від I фізіологічної вагітності, I по-

логів. Гестаційний вік — 39 тижнів, маса тіла при народженні — 3530 г, зріст — 51 см, оцінка за шкалою Апгар — 7/8 балів. Отримувала грудне вигодовування до 11 місяців, прикорм — із 6 місяців життя. Сімейний анамнез дитини не обтяжений. Індивідуальний анамнез дівчинки також не обтяжений, зокрема відносно ШКТ, однак за 2,5 місяці до появи скарг дитина перенесла інфекцію COVID-19.

За медичною допомогою звернулась у віці 1 рік та 5 місяців, коли раптово з'явилося одnorазове блювання «кавовою гущею» та слабкість. Дівчинка була екстрено госпіталізована в міську лікарню. У клінічному аналізі крові: рівень гемоглобіну — 52 г/л, еритроцити — $2,23 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $9,8 \times 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли — 13%, тромбоцити — 434×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 25 мм/год.

У реанімаційному відділенні дитина отримувала: переливання еритроцитарної маси, транексамову кислоту, етамзилат, вітамін К₃, електролітний розчин, омепразол. Після стабілізації стану через 2 дні було проведено фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС), на якій виявлено множинні виразки шлунку (згідно із класифікацією за Форестом — 2 А-В ступеня) та еритематозну дуоденопатію. Під час патогістологічного дослідження біоптату слизової оболонки шлунка спостерігалось хронічне поверхнєве запалення з ознаками активності, залишками фібрину на поверхні, виявлявся некротичний детрит із дна виразки з геморагічним просочуванням. *Helicobacter Pylori* (HP) не виявлено. У педіатричному відділенні дитина продовжила терапію омепразолом, вісмутом субцитратом, магнію гідроксидом/алюмінію гідроксидом. Через 7 днів з'явилися позитивні зміни в аналізах — гемоглобін — 93 г/л, еритроцити — $3,7 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити — 310×10^9 /л, ШОЕ — 18 мм/год. На фоні даного лікування скарги були відсутні. За результатами обстеження дівчинці був встановлений діагноз «Виразкова хвороба шлунка: множинні виразки шлунку в тілі та дні (за Форест 2А-В ступеня). Постгеморагічна анемія середнього ступеня тяжкості. Порушення провідності серця: вкорочення інтервалу Р-Q».

Дитину виписали під нагляд педіатра та дитячого гастроентеролога за місцем проживання. Рекомендації додому містили продовження прийому омепразолу, вісмута субцитрату. Для корекції залізодефіциту було призначено препарат заліза (III) гідроксида полімальтозат,

який через виникнення багаторазової діареї під час прийому було замінено на хелат бісгліцинату заліза. Було рекомендовано здійснювати контрольні визначення загального аналізу крові та ФЕГДС.

Через 1 місяць після виписки з лікарні батьки дитини звернулись до дільничного педіатра для призначення контрольного загального аналізу крові та планування госпіталізації. Проте було виявлено, що гемоглобін у дитини знизився до 69 г/л, а рівень еритроцитів до $2,4 \times 10^{12}$ /л, тому дівчинку екстренно госпіталізували в дитячу лікарню. За місяць перебування в лікарні в дитини були періодичні епізоди коливань рівня гемоглобіну та еритроцитів, рівень тромбоцитів підвищувався максимально до 748×10^9 /л. Були наявні лабораторні ознаки залізодефіциту: феритин – 2,85 нг/мл, відсоток насичення трансферину залізом – 6,68%, залізо сироватки – 4,3 мкмоль/л. У стаціонарі, зважаючи на наявність у дитини періодичної діареї до 3–4 разів на добу візуально без домішок крові та помірного абдомінального больового синдрому, було призначено аналіз калу на кальпротектин, що показав підвищений його рівень до 448 мкг/г. З огляду на запалення в кишечнику діагностичний пошук було продовжено.

Підозра на алергічне запалення ШКТ, індуковане білком коров'ячого молока, спонукала до алергологічного дослідження, яке показало негативні результати щодо імуноглобулінів (Ig) E до фракцій білка коров'ячого молока. Антитіла IgA до тканинної трансглютамінази також були негативні. Під час ультразвукового (УЗ) дослідження органів черевної порожнини привернуло увагу лише збільшення печінки +1,5 см.

Під час контрольної ФЕГДС було виявлено еритематозно-геморагічну гастропатію, уреазний тест на НР був негативним. Патогістологія біоптатів показала гістологічні ознаки гострої ерозії тіла шлунка: фрагменти власної пластинки слизової тіла шлунка з наявністю поодиноких ерозивних дефектів слизової та локусами крововиливів, у частині залоз фовеолярний епітелій та залози збережені, типової гістологічної структури зі збереженням слизоутворюючої функції, у межах власної пластинки слизової формування помірної (++) дифузної лейкоцитарно-макрофагальної запальної інфільтрації. НР не було виявлено.

Дані проведеної колоноскопії показали ендоскопічну картину невиразкового коліту. Патогістологія біоптатів із фрагментами слизо-

вої оболонки клубової кишки та товстої кишки вказувала на виразну (++)/ (++++) запальноклітинну інфільтрацію власної пластинки (переважно макрофагально-лімфоцитарну з домішками еозинофілів та лейкоцитів), наявність поодиноких лімфоїдних фолікулів у власній пластинці та мікроерозій. Тобто патологічний процес був у слизових шлунку та товстого кишечника.

У зв'язку з відсутністю позитивної динаміки на фоні лікування для уточнення діагнозу дитину було переведено до відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» з попереднім діагнозом «Хвороба Крона? Виразкова хвороба шлунка (множинні виразки тіла і дна шлунка), ускладнена шлунково-кишковою кровотечею, період ремісії. Хронічний геморагічний гастрит, неасоційований з НР, ускладнений шлунково-кишковою кровотечею, період загострення. Дисметаболична кардіоміопатія. Постгеморагічна залізодефіцитна анемія важкого ступеню».

Було зроблено аналіз антитіл до тканинної трансглютамінази IgA та IgG, антитіл до гліадіну IgA та IgG, антитіл до ендомізіуму IgA та IgG з отриманими негативними результатами. Дитину було обстежено на антитіла IgM та IgG до *Yersinia Enterocolitica* 03 та 09, *Yersinia Pseudotuberculosis*, до вірусу простого герпесу (HSV) 1/2, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна–Барра, визначені антигени в калі *Clostridium difficile* (токсин A/B), результати виявились негативними. Дівчинці було зроблено імунограму для виключення первинного імунодефіциту, який часто має «маски» ЗЗК у дітей раннього віку. Виявлено збільшення абсолютної кількості популяції CD3+, CD22+, CD16+ лімфоцитів, активованої субпопуляції CD25+ лімфоцитів, імунорегуляторних популяцій CD4+ та CD8+ лімфоцитів, явища В-лімфоцитозу та підвищення концентрації IgM, а також підвищення концентрації циркулюючих імуних комплексів. Антинуклеарні антитіла не були виявлені. С-реактивний білок залишився в межах референтних значень. Відмічались УЗ-ознаки реактивних змін печінки та підшлункової залози.

З огляду на стан дитини та необхідність виключення ЗЗК, було повторно проведено ендоскопічне обстеження з прицільною біопсією.

Візуально була визначена гіпертрофічна гастропатія за відсутності ерозій чи виразок, лімфофолікулярна гіперплазія 12-палої кишки,

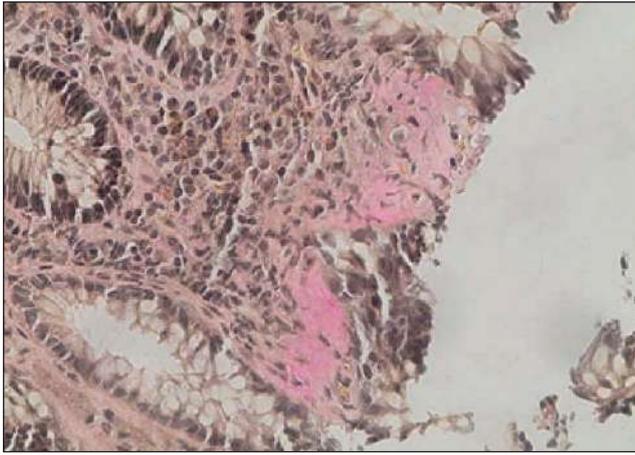


Рис. 1. Мікрофото. Колагенозний коліт. Слизова оболонка товстої кишки. Виражене потовщення базальної мембрани поверхнього епітелію (>20 мкм). Забарвлення за Ван-Гізеном. Збільшення 10×20

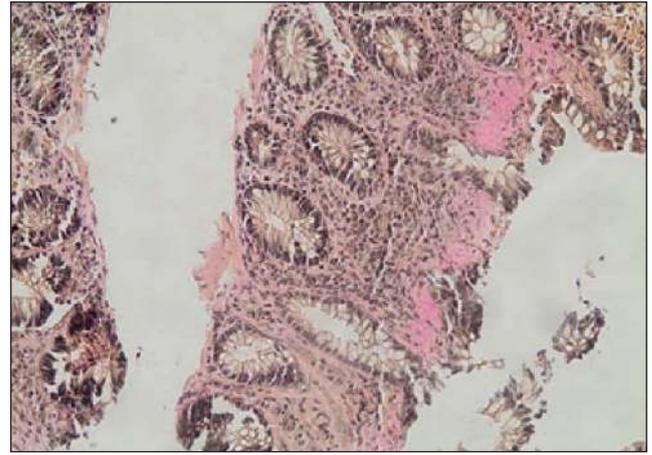


Рис. 2. Мікрофото. Колагенозний коліт. Слизова оболонка товстої кишки. Виражене, нерівномірне потовщення базальної мембрани поверхнього епітелію (>20 мкм). Забарвлення за Ван-Гізеном. Збільшення 10×40

ендоскопічна картина неерозивного коліту мінімальної активності.

Дані патогістологічного дослідження слизової кишки показали ознаки хронічного помірного термінального ілеїту з вогнешевою лімфоїдною гіперплазією та нерівномірною щільністю запального інфільтрату у власній пластинці слизової оболонки товстої кишки з фокальними підвищеннями, які вказували на хронічний помірний коліт зі слабким ступенем активності, що може бути і при хворобі Крона. Однак також спостерігалось фокальне потовщення базальної мембрани поверхнього епітелію (>15 мкм) слизової оболонки товстої кишки, що є патогномонічною ознакою колагенозного коліту, який є рідкісним захворюванням у дитячому віці (рис. 1, 2).

Патогістологічне дослідження зразків слизової оболонки шлунка, взятих під час повторної ФЕГДС: поверхневий епітелій із ділянками десквамації; під поверхневим епітелієм є мікроегноїща відкладання колагену товщиною >10–<15 мкм; власна пластинка дифузно густо інфільтрована лімфоцитами і плазматичними клітинами з вогнищами набряку, фіброзу, фокальним підвищенням щільності клітинного інфільтрату; архітектоніка більшості залоз збережена.

Таке потовщення субепітеліального колагенового шару слизової оболонки шлунку понад 10 мкм разом із запальною клітинною інфільтрацією власної пластинки є характерною ознакою колагенозного гастриту [5,11].

Обговорення

Отже, клінічна картина (залізодефіцитна анемія, діарейний синдром, абдомінальний

біль) та результати патогістологічного обстеження дозволили встановити діагноз: колагенозний гастрит; колагенозний коліт.

Колагенозний гастрит та колагенозний коліт є рідкісними патологічними станами. У більшості педіатричних випадків колагенозні зміни слизової оболонки обмежуються шлунком (колагенозний гастрит), тоді як у дорослому віці найчастіше зустрічається одночасне ураження тонкої та/або товстої кишки (колагенозний ентероколіт або коліт) [9].

У зв'язку із початком військового стану в лютому 2022 року дитина була екстренно виписана за вимогою батьків. Було рекомендовано продовження прийому преднізолону коротким курсом, кислотосупресивну терапію, препарати заліза, пробіотики.

На сьогодні не розроблено остаточного та ефективного лікування колагенозного патологічного процесу у ШКТ. Переважно обговорюються питання корекції залізодефіциту. Відповідно до даних літератури, пацієнти відповідали на препарати заліза нормалізацією гемоглобіну та параметрів заліза, після початкового лікування дефіцит заліза рецидивував у середньому протягом 1 року [5]. У літературі описані спроби застосування дієт при даному захворюванні — безмолочної, безглютенової, з виключенням декількох алергенів (молоко, соя, яйце, пшениця), однак результати не показали покращення [5,11]. Спроби застосування інгібіторів протонної помпи, месалазину, вісмуту субсаліцилату, пероральних кортикостероїдів (будесонід, преднізолон), азатиоприна обговорюються [5,8,11,15]. Ендоскопічні та гістологічні результати спостереження за педіатричними пацієнтами показували відсутність ремісії

протягом декількох років спостереження, хоча і не розвивалась метаплазія чи прогресуюча атрофія слизової оболонки.

Щодо колагенозного гастриту, то в англомовній літературі описано близько 300 випадків даного захворювання, одна третина з них у педіатричній популяції [6]. Випадки колагенозного гастриту в дітей зазвичай дебютують тяжкою залізодефіцитною анемією та/або рецидивуючими болями в животі [4,11]. Хоча на сьогодні існує гіпотеза про імуноопосередковані або аутоімунні механізми патогенезу цього захворювання, переконливих доказів бракує і остаточно патогенез залишається незрозумілим [5].

Висновок

У нашого пацієнта було діагностовано поєднання колагенозного гастриту з колагенозним колітом, що є нечастим для дитячого віку та за

клінічним перебігом було подібним до дебюту ЗЗК з дуже раннім початком. Також звертаємо увагу на дуже ранній початок колагенозних змін. Відповідно до даних літератури, це захворювання зазвичай дебютує в 4–6 років. Нетиповим був і гострий початок з проявів гематемезису, адже колагенозний гастрит проявляється частіше залізодефіцитною анемією, яка в половині випадків є випадковою знахідкою.

Особливості клініки та перебігу ЗЗК у дітей з дебютом до 6-річного віку ускладнюють своєчасну діагностику даної патології. Наявність у багатьох захворювань ШКТ у цьому віковому періоді ЗЗК-подібного перебігу обумовлює необхідність мультидисциплінарного діагностичного підходу з обов'язковою сучасною морфологічною діагностикою.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC et al. (2014). Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 147(4): 803–813.
2. Bequet E, Sarter H, Fumery M, Vasseur F et al. (2017). Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988–2011]. *J Crohns Colitis*. 11(5): 519–526.
3. Capriati T, Cardile S, Papadatou B, Romano C, Knafelz D, Bracci F, Diamanti A. (2016). Pediatric inflammatory bowel disease: specificity of very early onset. *Expert Rev Clin Immunol*. 12(9): 963–972.
4. Genta RM, Turner KO, Morgan CJ, Sonnenberg A. (2021). Collagenous gastritis: Epidemiology and clinical associations. *Dig Liver Dis*. 53(9): 1136–1140.
5. Käppi T, Wanders A, Wolving M, Lingblom C, Davidsson Bården B, Arkel R et al. (2020). Collagenous Gastritis in Children: Incidence, Disease Course, and Associations With Autoimmunity and Inflammatory Markers. *Clin Transl Gastroenterol*. 11(8): e00219.
6. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, Grossman AB. (2020). North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 70(3): 389–403.
7. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK et al. (2011). Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 17(6): 1314–1321.
8. Liu X, Xiao SY, Plesec TP, Jiang W, Goldblum JR, Lazenby AJ. (2013). Collagenous colitis in children and adolescent: study of 7 cases and literature review. *Modern Pathology*. 26(6): 881–887.
9. Ma C, Park JY, Montgomery EA et al. (2015). A comparative clinicopathologic study of collagenous gastritis in children and adults. *Am J Surg Pathol*. 39(6): 802–812.
10. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y et al. (2021). European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J*. 9(1): 13–37.
11. Montero JL, Viala J, Rebeuh J, Berthet S, Blais R, Caldari D et al. (2023). Collagenous gastritis in children: A national cohort. *Arch Pediatr*. 30(5): 307–313.
12. Muise AA. (2019). Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Textbook of Autoinflammation*. Springer International Publishing: 383–404.
13. Šýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. (2018). Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 24(25): 2741–2763.
14. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D et al. (2021). Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 72(3): 456–473.
15. Windon AL, Almazan E, Oliva-Hemker M, Hutchings D, Assarzagdegan N, Salimian K et al. (2020). Lymphocytic and collagenous colitis in children and adolescents: Comprehensive clinicopathologic analysis with long-term follow-up. *Hum Pathol*. 106: 13–22.
16. Yuan L, Wu TT, Zhang L. (2023). Microscopic colitis: lymphocytic colitis, collagenous colitis, and beyond. *Hum Pathol*. 132: 89–101.

Відомості про авторів:

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

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

Арчарова Тетяна Миколаївна — к.мед.н., старший н.с. лабораторії патоморфології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

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

Заєць Вікторія Володимирівна — к.мед.н, лікар-педіатр інфекційно-боксованого відділення для дітей молодшого віку ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 04.01.2024 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреною круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

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 та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг 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 зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом 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 (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті 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 AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (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 і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

UDC 616.27-006.487-053.2+616.831-002

T.I. Stetsenko¹, H.M. Fedushka², S.O. Rebenkov², T.P. Ivanova²
The case of Kinsburn's Encephalopathy in a child with neuroblastoma of posterior mediastinum

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 138-142. doi: 10.15574/SP.2024.137.138

For citation: Stetsenko TI, Fedushka HM, Rebenkov SO, Ivanova TP. (2024). The case of Kinsburn's Encephalopathy in a child with neuroblastoma of posterior mediastinum. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 138-142. doi: 10.15574/SP.2024.137.138.

Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome (OMAS) is an autoimmune rare disease of the central nervous system with lesion of the cerebellum and its ligaments.

Purpose — to present a case of the rare Kinsburn's Encephalopathy — OMAS and to attract the attention to its timely diagnosis.

Clinical case. A child at the age of 1 year and 9 months was observed in the neurological department of the National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT». Neurological status: eyes opsoclonus, truncal tremor, ataxia of the cerebellum. There were also changes in behavior and a sleep disorder. She became sick in 1 month after acute respiratory infection. True diagnosis was made: Kinsburn's Encephalopathy — opsoclonus-myoclonus syndrome. A study of the child's immune status was made and, most importantly, computerized tomography (CT) of the whole body. Mediastinal neuroblastoma was diagnosed.

In addition to the diagnosis, the child receive adequate therapy — intravenous immunoglobulin at a dose of 2 g/kg for a 5-day course. On the background of the received therapy, the child was marked with positive dynamics, she began to walk by herself, the atactic syndrome diminished, opsoclonus remained unchanged.

Consequently, the main cause of autoimmune defeat of the nervous system was detected and the child was directed to the further examination and treatment to the Cancer Institute of the National Academy of Medical Science of Ukraine.

Radical removal of the left hemopleura neuroblastoma was made. According to the results of morphological and immunohistochemistry tests, the phenotype obtained in the material of the operation is characteristic of the neuroblastoma (ICD-O code 9500/3), pT1bpN0M0, negative form. In the future, the child continued to receive courses of immunosuppressive therapy.

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: neuroblastoma, paraneoplastic syndrome, opsoclonus-myoclonus, Kinsburn's encephalopathy.

Випадок енцефалопатії Кінсбурна в дитини з нейробластомою заднього середостіння
T.I. Стеценко¹, Г.М. Федущка², С.О. Ребенков², Т.П. Іванова²

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

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

Опсоклонус-міоклонус-атаксія синдром — аутоімунне рідкісне захворювання центральної нервової системи з ураженням мозочка та його зв'язків.

Мета — навести випадок рідкісної енцефалопатії Кінсбурна — опсоклонус-міоклонус-атаксія синдрому; привернути увагу до її вчасної діагностики.

Клінічний випадок. У неврологічному відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» обстежено дівчинку віком 1 рік 9 міс. У неврологічному статусі виявлено опсоклонус очей, тремор тулуба, атаксію мозочкову. Крім того, відмічено порушення поведінки — вередування, неспокій, агресію щодня, яких раніше не було, а також порушення сну. Дитина захворіла за 1 місяць після гострої респіраторної вірусної інфекції. Встановлено правильний діагноз «Енцефалопатія Кінсбурна — опсоклонус-міоклонус-атаксія синдром». Проведено імуноцитологічне обстеження. Проведено комп'ютерну томографію органів грудної клітки та живота, виявлено часту причину цієї хвороби — нейробластоми.

Після діагностування дитині одразу призначено адекватну терапію — внутрішньовенний імуноглобулін у дозі 2 г/кг (курсом 5 діб). На тлі отримуваної терапії відзначено позитивну динаміку — дитина почала самостійно ходити, зменшився атактичний синдром, однак опсоклонус залишився без змін.

Отже, виявлено основну причину аутоімунного ураження нервової системи, дитину направлено на дообстеження та лікування до Інституту раку НАМН України.

Виконано радикальне видалення нейробластоми. За результатами морфологічного та імуногістохімічного досліджень у матеріалі операції отримано фенотип, характерний для нейробластоми (ICD-O code 9500/3), pT1bpN0M0, N-тус негативна форма.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: нейробластома, паранеопластичний синдром, опсоклонус-міоклонус, енцефалопатія Кінсбурна.

Introduction

Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome (OMAS) (G 25.3 according to ICD-10) or Kinsburn's Encephalopathy is an autoimmune rare disease of the central nervous system with lesion of the cerebellum and its liga-

ments. OMAS was firstly described more than 50 years ago (Kinsburn, 1962) [4]. UK scientists point to a morbidity for this pathology of 0.18 per 1 million people per year [6], but there is no general international statistics. International recommendations include three of the following diagnostic criteria for describing the typical

syndrome: opsoclonus, myoclonus/ataxia, behavioral changes/sleep disorder and neuroblastoma [2].

In addition, there are almost always sleeping disorder, cognitive dysfunctions and behavioral disorders, increased sensitivity to acoustic sensory stimuli and associated anxiety [1,3]. The age of the beginning is about 3 years. This disease is more likely to be found in children, but in adults it can also be detected as paraneoplastic syndrome. In 50% of the children, the cause of OMAS is a parainfectious process, the rest of the 50% of children have an association with neuroblastoma (ganglioneuroblastoma or ganglioneuroma), but only from 2% to 3% of children with neuroblastoma have OMAS [8].

The **purpose** of the research – to present a case of the rare Kinsburn's Encephalopathy – OMAS and to attract the attention to its timely diagnosis.

Clinical case

A girl S., 2014 year of birth was admitted to the neurology department of NCSH «OKHMATDYT» in May 2016 with a diagnosis of neurodegenerative central nervous system (CNS) disease with complaints of «running» eyes, violations of walking – an expressed swing and loss of self-progression. It is known from the anamnesis that at the end of 2015 she received a vaccine against poliomyelitis (OPV vaccine). Being absolutely healthy after 3 weeks, the generalized symptoms of acute respiratory infections were noted during 3–5 days of light severity, and in February 2016, the parents noticed disturbances of the movement (a child began to wamble, often fell), changes in the eyes movement (eyes began to «run» from side to side, including the sleeping period) and tremor appeared more in the right hand and head (significantly increased with excitement). Parents were also alarmed by the expressed emotional changes: roaming, anxiety, aggression, and hysterics during every day, which had never been before. The brain's Magnetic Resonance Imaging (MRI) (27.03.16): without pathology (hypoplasia of the right vertebral artery is a variant of the norm).

In the diagnosis, a careful description of the neurological status is important, as the rude horizontal nystagmus (which was described earlier), the gross coarse tremor of the extremities, the head (especially during agitation) is a myoclonic hyperkinesia of the oculomotor muscles; low-amplitude myoclonia of the trunk muscles and extremities that resemble a generalized tremor. During

the first three days, a true diagnosis was made: Kinsburn's Encephalopathy – opsoclonus-myoclonus syndrome, and the search for the cause of the autoimmune process began. Immunocytological examination of subpopulations of peripheral blood lymphocytes (cellular immunity), determination of the level of immunoglobulins (humoral link) and autoantibodies to neuroantigens (increasing level of antibodies to neuron-specific enolase) was provided. When the chest X-ray was provided, an additional shadow on the background of the heart shadow was detected.

Computer tomography (CT) of the chest and abdomen was provided. Examination was performed on a multi-spin CT scanner Siemens Somatom Definition AS. The scanning was performed on a protocol with automatically selected values of kV and mAs, the thickness of the cut is 1.5 mm. Equivalent exposure dose – 2.45 mSv. An intravenous bolus amplification was performed using a nonionic, iodine-containing contrast agent Tomohexol 350 at a rate of 1 ml/kg body weight.

Immunocytological study of subpopulations of peripheral blood lymphocytes: the total content of lymphocytes is slightly increased due to the content of T lymphocytes without altering the CD4 + / CD8 + ratio. The content of B-lymphocytes is within the age limit. Expression of HLA-DR antigen in monocytes is moderately reduced (Table 1).

In the CT scan series – scans in the posterior mediastinum on the left, paravertebral at the level of 5–9 thoracic vertebrae, there is a tumor mass of the irregular, spindle-shaped form that is in contact with the wall of the aorta and the lower lung vein, 6th segment of the left lung, as well as with the spread in the posterior sections 6 and 7 of the intercostal space, merging with intercostal nerves. Maximum dimensions of the mass in the vertical direction are 54 mm, thickness (sagittal size) up to 19 mm, paravertebral lateral size is about 21 mm and at the 6th intercostal level is up to 36 mm. The structure of the formation is soft-tissue, with uneven, rather intensive accumulation of contrast, in the upper sections of the formation there are small calcifications. The contours are clear enough, except of the back surface, in the area of merging with the affected areas of the intercostal nerves (Fig.).

In addition to the diagnosis, the child immediately began to receive adequate therapy – intravenous immunoglobulin at a dose of 2 g/kg for a 5-day course. On the background of the

Table 1

Immunocytological study of subpopulations of peripheral blood lymphocytes

Indicators	Values			
	%	Normal range, % (1–6 years)	Absolute count, 10 ⁹ /l	Normal range, 10 ⁹ /l (1–6 years)
Lymphocytes	47	38–53	5.687	2.9–5.1
B-lymphocytes (CD 19+/CD20+)	17.0	21–28	0.97	0.7–1.3
B-lymphocytes (CD20+/CD5+)	3.5	Not more than 30% from all B-lymph	0.2	0.25–0.27
T-lymphocytes(CD3+)	71	62–69	4.04	1.8–3.0
T-helper (CD3+/CD4+)	34.3	30–40	1.95	1.0–1.8
T-suppressors /cytotoxic (CD3+/CD8+)	31.3	25–32	1.78	0.8–1.5
Natural killers (CD16/56+/3-)	11.0	8–15	0.63	0.2–0.6

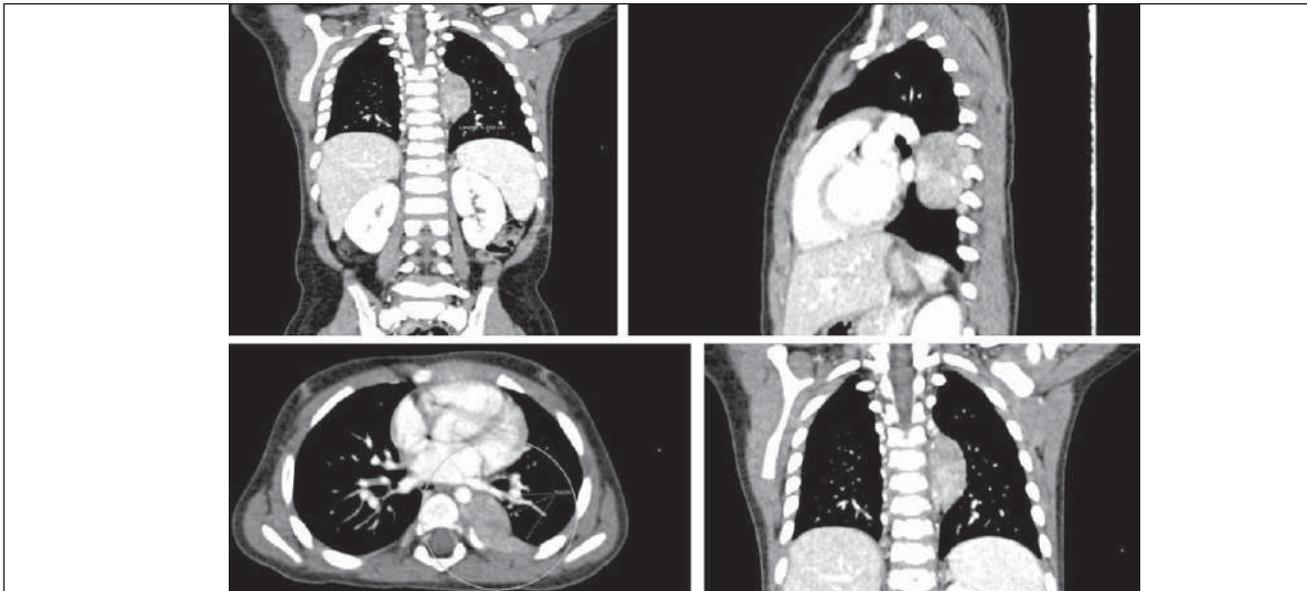


Fig. CT of the chest and abdomen

Table 2

Immunohistochemical studies

Marker	Reaction evaluation
Monoclonal Mouse Anti-Human Neuron Specific Enolase Clone BBS/NC/V1-H14	+ focal
Monoclonal Mouse Anti- Vimentin , Clone Vim 3B4 (Daco M7020)	+ in the stroma of the tumor - in the tumor cells
Monoclonal Mouse Anti- Synaptophysin , Clone SY38 (Daco IR776)	+ focal
Polyclonal Rabbit Anti-Human Chromogranin A (Daco IR502)	+

Table 3

Autoantibodies to neuroantigens after removal of neuroblastoma (Serum 27.10.17)

Indicator	Values (normal range)
Autoantibodies to the general human brain antigen	40.5 (29.00±1.50)
Autoantibodies to the main protein (ELISA)	44.0 (26.05±1.50)
Autoantibodies to S-100 protein	14.2 (12.60±0.25)
Autoantibodies to neurospecific enolase	32.7 (23.10±0.35)

received therapy, the positive dynamics was marked, she began to walk independently, the atactic syndrome decreased, and the opsoclonus remained unchanged. In general, patient received 6 courses Intravenous immunoglobulin (IVIg) for 1 year.

Therefore, the main cause of autoimmune defeat of the nervous system was revealed and the child

was directed to the further examination and treatment at the Cancer Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Based on the results of morphological and immunohistochemical studies in the operation material, the resulting phenotype is characteristic of neuroblastoma (ICD-O code 9500/3) (Table 2, 3). A radical deletion of the left hemotouractic neuroblastoma was performed:

pT1bpN0M0, N negative form. For the diagnosis of catecholamine-producing tumors, a urine test (including vanillylmandelic and gamavanillic acid) was done – the indicators are within normal limits.

Discussion

Ataxia is usually the first manifestation and progresses until a child can no longer walk or stand. Since this is the initial sign, it often leads to the diagnosis of acute post-infectious cerebellar ataxia. From 70% to 80% of cases may have neurological consequences: cognitive deficits, visual, motor, practical, language and behavioral disorders. In some cases, the appearance of cerebellar atrophy in the long term has also been described. Currently, the study of the neuropsychological development of these patients is essential, since they are very irritable, demonstrate serious learning disabilities and can develop mental retardation [7], which can distract from the timely establishment of an accurate diagnosis and direct the doctor to the wrong diagnosing path and, most importantly, to waste time when there is a need for surgery and immunosuppression.

Ataxia and the key symptom of opsoclonus – myoclonus in 50% of cases occurs as a manifestation of the tumor process, in particular neuroblastoma, the remaining 50% of cases occur as a para-infectious process against the background of a viral infection more often – Epstein–Barr Citomegalovirus – *Hepatitis virus*, *Borreliosis*, *Mycoplasma pneumoniae* – virus *Herpes* type 6, *Varicela zoster*, *Streptococcus* [10] and constantly needs differential diagnosis with acute post-infectious cerebellar ataxia, which, unlike the opsoclonus-myoclonus syndrome, occurs 1–2 weeks after a diagnosed viral infection and disappears without a trace after 3–6 months. Paraneoplastic OMAS requires rapid diagnosis, which affects the quality of treatment and the patient's future life.

Recent publications point to other possible localizations of this tumor, not only in the mediastinum [9]. Therefore, the authors, who present these cases, point to the need for the whole-body MRI. Observation of a group of children in 2019 showed that children with a neoplastic process and OMAS had an earlier onset (on average 15.5 versus 26.3 months) and rapid development, as well as a direct correlation with

the morbidity and prognosis [9]. Whole-body MRI is a safe and effective examination method and should be considered in pediatric cases of OMAS due to the paraneoplastic nature of the disease with associated tumor, high sensitivity of disease detection, absence of ionizing radiation, excellent tissue resolution, and demonstrated efficacy in pediatric imaging.

Since OMAS is very rare, a paraneoplastic process must be constantly suspected and considered among the differential diagnoses of acute and subacute ataxias in children. Immunosuppressive treatment with early onset improves the long-term prognosis of OMAS, and surgical resection of neuroblastoma temporarily improves symptoms, although they usually do not completely disappear until immunosuppressive treatment is started. Currently, standard treatment includes corticosteroids or adrenocorticotrophic hormone (ACTH) continuously. Symptomatic treatment usually results in clinical improvement in about 2 weeks in 80% of cases. Literature studies show that the response with ACTH appears to be more effective than with steroids. Currently, some authors recommend early addition of Rituximab to the therapeutic regimen in those cases [5].

Long-term follow-up of our presented patient shows a typical case of OMAS, a correct, rapid diagnosis and adequate treatment. However, it is also typical that the child has not been in stable remission for 3 years and has neurocognitive and psychological problems in behavioral disorders. It should also be noted that the child received many courses of immunoglobulin followed by a temporary improvement, but did not receive other immunosuppressants. Also in the plans there is the possibility of using Rituximab.

Conclusions

This case shows a timely diagnosis of the neoplastic process – neuroblastoma, with the occurrence of pathognomonic syndrome opsoclonus-myoclonus or Kinsburn's encephalopathy. It should be noted that this episode is really rare, but in the neurological department of the National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT» there were 4 children with this disease. Two of them were diagnosed with neuroblastoma, and in the other two cases genesis of the disease was parainfectious.

No conflict of interests was declared by the authors.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bravo J, López-Almaraz R, Mateos M. (2016, Mar 16). Neuropsychological profile in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome presenting as neuroblastic tumours. *Rev Neurol*. 62(6): 249–257.
 2. De Grandis E, Parodi S, Conte M. (2009). Long-term follow-up of neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Neuropediatrics*. 40: 103–111.
 3. Green D, Lim M, Lang B et al. (2016, Jul). Sensory Processing Difficulties in Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: A Pilot Project of Presentation and Possible Prevalence. *J Child Neurol*. 31(8): 965–970.
 4. Kinsbourne M. (1962). Myoclonic encephalopathy of infancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 25: 271e6.
 5. Ma GM, Chow JS, Taylor GA. (2019, Apr). Review of paraneoplastic syndromes in children. *Pediatr Radiol*. 49(4): 534–550.
 6. Pang KK, de Sousa C, Lang B, Pike MG. (2010). A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Eur J Paediatr Neurol*. 14: 156–161.
 7. Park C, Aljabban I, Fanburg-Smith JC. (2019, Dec 19). Pediatric whole body MRI detects causative ovarian teratoma in opsoclonus myoclonus syndrome. *Radiol Case Rep*. 15(3): 204–209.
 8. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL. (2001, Jun). Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies—a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol*. 36(6): 612–622.
 9. Storz C, Bares R, Ebinger M. (2019, Aug 20). Diagnostic value of whole-body MRI in Opsoclonus-myoclonus syndrome: a clinical case series (3 case reports). *BMC Med Imaging*. 19(1): 70.
 10. Urman G, Leivi M, Chamorro N et al. (2019). Opsoclonus myoclonus syndrome secondary to abdominal neuroblastoma. Presentation of a pediatric clinical case. *Arch Argent Pediatr*. 117(6): 651–654.
-

Відомості про авторів:

Стеценко Тетяна Іванівна — к.мед.н., доц., лікар-невролог дитячий Центру стимуляції мозку. Адреса: м. Київ, вул. В. Порика, 13Б.
<https://orcid.org/0000-0002-9490-3782>.

Федушка Галина Михайлівна — лікар-невролог дитячий відділення неврології НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.
<https://orcid.org/0000-0003-1194-6160>.

Ребенков Станіслав Олегович — зав. відділенням променевої діагностики НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

Іванова Тетяна Павлівна — медичний директор НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 159.952: 616.89-008.47-053.2-009.2

С.В. Грищенко

Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю в дітей віком 6–8 років як медико-соціальна проблема

Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 143-152. doi: 10.15574/SP.2024.137.143

For citation: Hryshchenko SV. (2024). Attention deficit hyperactivity disorder in children aged 6-8 as a medical and social problem. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 143-152. doi: 10.15574/SP.2024.137.143.

Однією з медико-соціальних проблем, що на сьогодні вважаються актуальними, є необхідність поліпшення здоров'я дітей із порушеннями психічного розвитку, у тому числі із синдромом дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ).

Мета — провести систематичний аналіз наукових джерел щодо етіопатогенезу, клінічних проявів та спільної практичної роботи лікарів, соціальних працівників і педагогів щодо СДУГ у дітей віком 6–8 років.

Вітчизняні та світові дослідження доводять, що лікування СДУГ у дітей має бути комплексним, включати рекомендації з режиму та способу життя, медикаментозну терапію та практичні рекомендації з освітньої складової.

Актуальним є мультидисциплінарний підхід для визначення клініко-психопатологічних і клініко-психологічних закономірностей психічного розвитку дітей зі СДУГ. Особливістю таких дітей є висока активність, неможливість зосередитися на чомусь одному, запальність. Але такий стан можна відкоригувати, якщо почати лікування якомога раніше.

Причиною розвитку порушення можуть бути: ускладнення під час вагітності (ранній токсикоз, гестоз, внутрішньоутробна гіпоксія плода), ускладнення під час пологів (передчасні, стрімкі); низька маса тіла дитини при народженні або перенесені тяжкі захворювання протягом першого року життя; наявність у вагітної шкідливих звичок, тяжка праця або робота в шкідливих умовах у період виношування плода.

Основними ознаками СДУГ у дітей віком 6–8 років визначені: неувважність; гіперактивність; імпульсивність. До основних ознак СДУГ також можуть доєднатися й супутні симптоми: складності в навчанні, незважаючи на високі інтелектуальні здібності; тики; швидка стомлюваність; наявність фобій, тривожного і депресивного стану; аутизм; проблеми зі сном; порушення мовлення або поведінки.

Особливостями інтелектуального розвитку дітей зі СДУГ вчені вважають довільну регуляцію психічної діяльності, когнітивних функцій, мовлення, довільну рухову активність, недостатній розвиток перцептивно-гностичної та емоційної сфер.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, порушення психічного розвитку, профілактика.

Attention deficit hyperactivity disorder in children aged 6–8 as a medical and social problem

S.V. Hryshchenko

T.H. Shevchenko National University «Chernihiv Colehium», Ukraine

One of the medical and social problems that are considered urgent today is the need to improve the health of children with disorders of mental development, including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Purpose — to conduct a systematic analysis of scientific sources regarding the etiopathogenesis, clinical manifestations, and joint practical work of doctors, social workers, and teachers regarding ADHD in children 6–8 years old.

Domestic and international studies prove that the treatment of ADHD in children should be comprehensive, include recommendations on regime and lifestyle, drug therapy, and practical recommendations from an educational component.

A multidisciplinary approach to determine clinical-psycho-pathological and clinical-psychological regularities of the mental development of children with ADHD is relevant. A feature of such children is high activity, inability to focus on one thing, short-temperedness. But such a condition can be corrected if treatment is started as early as possible.

The cause of the development of the disorder can be: complications during pregnancy (this includes early toxicosis, preeclampsia, intrauterine hypoxia of the fetus), complications during childbirth (premature, rapid); low body weight of the child at birth or suffered serious diseases during the first year of life; the presence of bad habits in a pregnant woman, hard work or work in harmful conditions during the period of bearing the fetus.

The main signs of attention deficit hyperactivity disorder in children 6–8 years old are as follows: inattention; hyperactivity; impulsiveness. The main symptoms of ADHD can also be accompanied by accompanying symptoms: difficulties in learning, even despite high intellectual abilities; tics; quick fatigue; the presence of phobias, anxiety and depression; autism; sleep problems; speech or behavior disorders.

Scientists consider the features of intellectual development of children with ADHD to be voluntary regulation of mental activity, cognitive functions, speech, voluntary motor activity, insufficient development of perceptual-gnostic and emotional spheres.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: children, attention deficit hyperactivity disorder, disorders of mental development, prevention.

Вступ

Проблеми вивчення синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) у дітей хвилювали лікарів і педагогів із середини XIX ст. У 1845 р. німецький лікар Генріх Гофман у поетичній формі описав надзвичайно рухливу дитину і дав їй прізвисько «непосида Філіп» [4].

Показники поширеності СДУГ варіюють. Вітчизняні науковці вважають, що критерії діагностики синдрому в цьому процесі мають провідну роль. Аналітичний огляд 120 досліджень із різних країн обґрунтував належність 5% дітей віком до 18 років до СДУГ (діти віком 6–8 років належать до цієї категорії). Теоретичні дослідження О. Осітківської та О. Баєра визначають статеві відмінності в розладі дефі-

циту уваги з гіперактивністю та підтверджують більшу кількісну поширеність серед хлопчиків порівняно з дівчатками (визнане клінічне спостереження) [23]. Як вітчизняні, так і зарубіжні вчені (В. Злишков та канадська дослідниця Вірджинія Дуглас; 1980, 1983) у наукових розвідках звертають увагу на теорію «великих дефіцитів» в основі захворювання: 1) зниження можливості утримувати увагу, 2) слабкість гальмування імпульсивної поведінки [30].

Вітчизняні науковці зазначають, що більшість дітей віком 6–8 років зі СДУГ мають низький рівень шкільної успішності у зв'язку з недостатністю довольної регуляції психічної діяльності та процесів довольної уваги. На практиці це означає, що існує зв'язок між рівнем і структурою недостатності психічних функцій та віком дітей зі СДУГ. На тлі нормативних показників інтелекту в цих дітей спостерігається недостатність деяких інших психічних функцій, передусім довольної регуляції психічної діяльності, довольної уваги, мовлення, перцептивно-гностичної та емоційної сфер. Дітям віком 6–8 років зі СДУГ притаманні емоційна лабільність, емоційна збудливість і дратівливість. Чим старше дитина, тим більш прискорено відбувається редукція недостатності довольної регуляції психічної діяльності, вербальної пам'яті, довольної рухової активності, просторового гнозису та розвитку мовлення. Праці вітчизняних і зарубіжних науковців наголошують на порушенні довольної уваги, що стають стійкішими і домінують у структурі проявів психічного дизонтогенезу в дітей незалежно від їхнього віку. На основі цих даних нами визначено мету дослідження.

Мета дослідження – провести систематичний аналіз наукових джерел щодо етіопатогенезу, клінічних проявів та спільної практичної роботи лікарів, соціальних працівників і педагогів щодо СДУГ у дітей віком 6–8 років.

Слід звернути увагу, що J.J.S. Кооїї зі співавторів обґрунтовують більшу вербальну агресію дівчат зі СДУГ порівняно з дівчатами без розладу [28]. Проблеми поганої самоефективності та порушення структури соціальної підтримки (специфічні більше для дівчат, ніж для хлопців, віком 6–8 років зі СДУГ) є актуальними для вивчення в напрямі практичної соціальної роботи [28].

Теоретичні і практичні дослідження висвітлюють процес максимальних проявів гіперактивності, яка проявляється саме в дітей віком 6–8 років (причому як у хлопчиків, так і в дів-

чаток). Після 8 років активність цієї групи дітей змінюється з хаотичної біганини на невтомність. Важливими проявами гіперактивності, на нашу думку та відповідно до наукових розвідок І. Марценковської, є: рухання руками й ногами, совання на стільці, постукування пальцями по столу, постійне тримання якоїсь речі в руках, розмови, розхитування на стільці, вставання з місця – типова характеристика гіперактивних учнів початкових класів [17]. Слід наголосити на потребі коригування гіперактивності за допомогою рухової активності та функціональних терапевтичних вправ. І. Марценковська визначає деякі види терапевтичних вправ для дітей зі СДУГ віком 6–8 років, які, на нашу думку, слід використовувати: розвиток уваги, довольності і самоконтролю; елімінація гіперактивності й імпульсивності; елімінація гніву та агресії [17].

Аналізуючи праці А. Михальського зі співавторів, можна констатувати, що важливо зважувати на актуальність і необхідність терапевтичних вправ для дітей віком 6–8 років зі СДУГ. Ефект цих вправ помітний під час комунікації з дітьми. Важливим висновком, на нашу думку, є те, що діти стають більш керованими, зосередженими, стійкими та стараннішими до завдань, які їм дають виконати. У процесі досліджень ця група вчених доводить, що для подальшого розвитку дітей важливо, що вони починають дослухатися до звернень як батьків, так і лікарів і педагогів, які з ними працюють. Після терапевтичних вправ діти значно простіше виконують завдання [22].

Однією з тенденцій розвитку сучасної неврології та психіатрії, за даними Л. Шестопалової зі співавторів (2015), є перенесення дослідницьких пріоритетів із виражених форм патологічних станів, що супроводжуються грубими дефектами різних органів і функціональних систем, на вивчення різноманітних стертих, легких, малодиференційованих варіантів тих або інших хворобливих станів. Ця тенденція підкріплюється тим, що питома вага таких захворювань постійно збільшується. До них належить і мінімальна мозкова дисфункція (ММД). За дослідженнями деяких вчених, термін «мінімальна мозкова дисфункція» з 60-х років ХХ ст. вживають для позначення в дітей і підлітків різних клінічних проявів, зумовлених резидуальними мозковими ураженнями [18,26]. При цьому до ММД належать найлегші форми церебральної патології, що виникають унаслідок різноманітних шкідливих дій на мозок у пре-, пери- і

постнатальний періоди, але мають однотипну, невиражену стертую неврологічну та психопатологічну симптоматику, які проявляються у вигляді функціональних порушень і можуть бути зворотними у міру дозрівання мозку [18,26]. Слід зазначити, що трактування цього розладу досі не однозначне. Мультидисциплінарне його вивчення має особливе значення для теорії і практики медицини, оскільки синдром ММД, за різними даними, виявляється у 20–30% дітей шкільного віку [18].

Значна кількість вчених вважає, що СДУГ є одним із найчастіших проявів ММД. За даними досліджень як вітчизняних, так і зарубіжних дослідників, СДУГ спостерігається у 4–20% дітей із різних країн, при цьому у 2–9 разів частіше серед хлопчиків порівняно з дівчатками [1,25]. Уявлення щодо етіопатогенезу СДУГ залишаються недостатньо конкретизованими, незважаючи на значну кількість досліджень. Для виявлення можливих механізмів його розвитку запропоновано генетичні, нейроморфологічні, нейрофізіологічні, біохімічні, соціальні-психологічні та інші концепції [1,25].

Аналіз досліджень зарубіжних науковців E. Çelebi, D. Ünal та вітчизняної вченої В. Годлевської дає змогу констатувати, що на початок другого десятиліття XXI ст. СДУГ є найпоширенішим поведінковим розладом у дитячому віці. Для синдрому характерна триада симптомів: розлади уваги, гіперактивність, імпульсивність, проте, на нашу думку, вона спирається на попередні дослідження, не має єдиного інструменту для діагностування СДУГ [6,9].

Реалізуючи дослідження, вітчизняні вчені (Л. Дзюбо та С. Грищенко зі співавт.) обґрунтовують, що СДУГ характеризується: надмірною фізичною активністю; постійним відчуттям занепокоєння, яке призводить до того, що пацієнти не можуть залишатися нерухомими навіть у тих ситуаціях, коли від них цього чекають; моторною активністю, не спрямованою на досягнення мети; тобто діяльність безцільна і негативно впливає на оточення (часто встають і безцільно ходять тоді, коли необхідно сидіти на місці, або рухають руками та маніпулюють дрібними предметами, коли слід залишатися нерухомими); частими неспокійними рухами та сованням на стільці; нездатністю гратися тихо; недоречною балакучістю, безцільною біганиною». Л. Дзюбо та С. Грищенко зі співавт. констатують, що під час занять у закладах освіти для дітей віком 6–8 років зі СДУГ важливо

створити дружню і позитивну атмосферу, яка сприятиме підтриманню продуктивного освітнього середовища [8,11].

За результатами вивчення порушення мнестичних функцій у дітей віком 6–8 років (Л. Шестопалова зі співавт.) доведено, що при СДУГ є порушення активуючих систем лобних відділів головного мозку, що проявляється в недостатності керуючих функцій. Нами також проаналізовано такі порушення, що дає змогу вважати доволі шкідливими дефекти регуляції психічних процесів [25]. Дефекти уваги, на нашу думку, пов'язані з порушенням мнестичних функцій. Саме в дітей зі СДУГ віком 6–8 років обсяг оперативної пам'яті дещо знижений порівняно з дітьми групи «норм» такого ж віку. За даними Л. Шестопалової та співавт., нейропсихологічне обстеження молодших школярів зі СДУГ показало в них порушення дій, що потребують послідовного здійснення декількох операцій, та збереження довільних дій, які складаються з однієї операції [25]. Цікавим і важливим є те, що процес вивчення відмінностей у проявах залежить від віку дітей зі СДУГ. Клінічна картина відрізняється залежно від стадії розвитку. Гіперактивність, неуважність та імпульсивність особливо складно оцінювати в переддошкільному віці, оскільки така поведінка є нормальною для цього віку; її можна вважати відхиленням тільки тоді, коли вона набуває тяжких форм, стає домінуючою та призводить до суттєвого порушення функціонування. У шкільному віці (з 6 років) діти зі СДУГ часто привертають до себе увагу поганою успішністю та проблемами з увагою; тому їх виявити значно легше, ніж дошкільнят. Гіперактивність має тенденцію до слабшання в підлітковому віці або може змінюватися суб'єктивним почуттям внутрішнього занепокоєння. Діти зі СДУГ часто страждають на інші психічні розлади, тому дуже важливо проводити систематичний скринінг на наявність інших психічних захворювань [3].

Аналізуючи характерні риси розумової діяльності дітей зі СДУГ, як вітчизняні, так і зарубіжні вчені вказують на наявність циклічності. Брак довільної уваги і дефіцит довільної оперативної пам'яті, неможливість дитини примусити себе діяти, відсутність самостимуляції до дії позбавляють дитину зі СДУГ можливості здійснити довільну дію. У цьому процесі важливу роль відіграє соціальне оточення дитини. Саме соціальне оточення спонукає дитину

віком 6–8 років до відповідної дії та стимулює до виконання вимог загальноприйнятих норм поведінки. Медичним працівникам, соціальним працівникам і педагогам, які працюють із дитиною, слід пам'ятати, що гіперактивність часто зберігається протягом усього дня. Є фактичне цьому підтвердження, отримане нами під час експерименту в закладах загальної середньої освіти (початкові класи) м. Чернігова, Україна [14].

Що особливо важливо для дослідження, науковцям як медичної, так і соціальної сфери необхідно брати до уваги специфіку формування комунікативних навичок у дітей із різними психологічними проблемами. На сьогодні цих проблем доволі багато через умови воєнного стану в Україні. Під час обстеження дітей віком 6–8 років важливо оцінювати сімейне оточення; у тому разі, коли має місце хаотичне або непослідовне виховання, насильство або занедбаність, діти дуже часто реагують поведінкою, дуже схожою на СДУГ (М. Мушкевич) [21]. Діагностика буде хибною за ігнорування цього факту. Л. Доцюк, І. Кушнір, О. Гауряк обґрунтовують потребу застосування методики комплексного впливу на дітей із гіперактивністю з використанням лікувальної гімнастики, ігор та аутогенного тренування. На нашу думку, цей комплексний вплив є ефективним, він поліпшує концентрацію уваги, нормалізацію рухової активності, зниження імпульсивності, що вкрай важливо для дітей віком 6–8 років зі СДУГ. Як батьки таких дітей, так і педагоги констатують, що існує потреба в самостійності виконання завдань та систематичності [7].

У наукових працях О. Клименко дає таке визначення СДУГ. Це — неврологічний, поведінково-віковий розлад, що призводить до порушення в роботі механізмів, які керують діапазоном уваги, умінням сконцентруватися, контролем над спонуканнями [12]. На нашу думку, важливо довести, що розлад визначається як віковий, оскільки виявляється у віці 6–8 років і зазнає змін упродовж життя. Нашим дослідженням доведено, що основні прояви СДУГ виявляють порушення уваги (дефіцит уваги), ознаки імпульсивності та гіперактивності (заклади загальної середньої освіти м. Чернігів, Україна). Також важливими є наукові розвідки вітчизняного науковця (О. Перепала). У цих роботах акцентована увага на тому, що симптоми гіперактивності зазвичай зменшуються в процесі дорослішання дитини,

а порушення уваги, відволікання та імпульсивність можуть залишатися в людини, у подальшому стають сприятливим підґрунтям для неврозів, соціальної дезадаптації. Також більшість вітчизняних вчених доводять, що діагностика СДУГ має передбачати: первинний скринінг вчителями і психологами закладів загальної середньої освіти (особливо початкових класів), корекційними педагогами; первинну діагностику лікарями ланки первинної медичної допомоги дітям, дитячими неврологами; остаточну діагностику дитячими лікарями-психіатрами; за потреби — психофізіологічне та нейропсихологічне обстеження [24].

Аналізуючи дані вітчизняних вчених, слід зазначити, що виражені неврологічні порушення в дітей зі СДУГ спостерігаються досить рідко. Однак практично в усіх відзначаються легкі неврологічні стигми, дифузна органічна симптоматика, порушення у вигляді асиметрії рефлексів, змішаної латеральності, легкої недостатності зору або слуху, цефалгії. Педіатри, педагоги, соціальні працівники, які працюють із такою категорією дітей, мають організовувати успішний виховний вплив на гіперактивних дітей шляхом створення в освітньому процесі початкової школи відповідних педагогічних умов (забезпечення адаптації дитини до умов закладу загальної середньої освіти, створення освітнього середовища, у якому гіперактивні діти почуватимуться комфортно, спиратися на педагогіку партнерства, забезпечувати підвищення мотивації, самооцінки та зацікавленості учнів у навчанні, сприяти тісному взаємозв'язку вчителя та батьків учнів) [10].

На початку 2000-х років вітчизняні та зарубіжні науковці доводили, що незалежно від критерію поширеності під час діагностування слід звертатися більше ніж до одного джерела інформації. Зазвичай це батьки та вчителі. Інформанти (як батьки, так і вчителі) спостерігають дитину в різних контекстах, що може впливати на виникнення симптомів, вони є сприйнятливими до озвучування різних відхилень. Батьки спостерігають дитину протягом тривалого часу і можуть надавати цінну інформацію про нейропсихологічний розвиток дитини. Ще слід зауважити, що часто батьки не вірять у те, що в їхньої дитини є проблеми нейропсихологічного розвитку. У психолого-педагогічній літературі описано характерне для дітей зі СДУГ зниження адаптаційних ресурсів. Нашим дослідженням підтверджено тезу Л. Ширяєвої,

що, незважаючи на достатній інтелектуальний рівень, у цих дітей спостерігається низька шкільна успішність, труднощі в організації роботи, засвоєнні, виконанні та застосуванні освітнього матеріалу. Мотиваційні складові діяльності, шкільні навички та навички спілкування, що є парціальними затримками розвитку, як на думку Л. Ширяєвої, так і на нашу думку, також присутні [27].

Зі збільшенням вимог сучасного способу життя вже у віці 6–8 років ці діти стають постійними об'єктами спостережень педіатрів, психотерапевтів, неврологів і батьків. Підвищена активність дитини, порушення уваги, сприйняття і дрібної моторики, виражена лабільність у спілкуванні та діяльності найчастіше приводить батьків до невролога або психотерапевта. Важливо пам'ятати, що дитина зі СДУГ має нормальні здібності, проте неспроможна набувати необхідних знань, відстає в розвитку, що особливо яскраво виражено в молодшому шкільному віці. Нервово-психічний розвиток у ранньому віці часто йде із запізненням, і тому дитина в багатьох розуміннях залежить від навколишнього середовища, у неї не сформовані адекватні реакції на будь-яку дію. За різними даними дослідників проблеми СДУГ встановлено, що дефіцит уваги зберігається у 50%, а ознаки гіперактивності – у 30% хворих, навіть у дорослому віці [15]. Тривалі зарубіжні дослідження свідчать, що у 18–21% юнаків (які страждали на СДУГ у віці 6–8 років) у віці 18–25 років виникає антисоціальний розлад особистості, можливий ризик алкоголізації та вживання інших психоактивних речовин, що призводить до розвитку делінквентної поведінки. Одним із важливих факторів, що може сприяти поганому прогнозу СДУГ із вираженою соціальною дезадаптацією і трансформацією в особистісні аномалії, є психічний інфантилізм, який спостерігається в переважній більшості хворих на СДУГ. Слід констатувати, що з часом синдром зникає або трансформується в іншу симптоматику, однак легка недостатність функцій довільної регуляції та довільної уваги може спостерігатися протягом усього життя. Маємо змогу продовжувати дане дослідження в закладах загальної середньої освіти (м. Чернівці, Україна) та обґрунтувати цю тезу [29].

У більшості наукових дослідженнях акцентовано на соціальній ролі матері у ставленні до дитини від народження. Діти з порушенням психофізичного розвитку часто мають затрим-

ку нервово-психічного розвитку в ранньому віці. Специфічні прояви, характерні для дитини зі СДУГ, дуже ускладнюють формування в матері рівного емоційного ставлення до неї. Навіть незначні відхилення в поведінці немовляти порушують ставлення до нього матері; так дитина сама, своєю поведінкою, створює собі певну атмосферу. Зарубіжні науковці (X. Zhao, T.F. Page, A.R. Altszuler, W.E. Pelham, H. Kipp, E.M. Gnagy та ін.) обґрунтовують, що саме в цей період матері потрібна допомога психолога або психотерапевта для того, щоб вона зрозуміла причини поведінки дитини і правильно ставилася до проблем, що виникли. Як правило, така допомога не надається. Особливості поведінки дитини пояснюються віковими факторами, вважається, що вони з часом зникнуть. На першому році життя дитини порушення рухового розвитку, її рухливість, імпульсивність у поєднанні з незручністю є джерелом нервової напруги матері, яка намагається її заспокоїти [29].

Зарубіжними вченими (P. Molavi зі співавт. та Orangi B. Mohammadi зі співавт.) доведено, що гіперактивні діти є імпульсивними, неуважними, вони бігають, стрибають, розкидають і збирають, розвалюють і будують, б'ються, галасують, танцюють, співають – усе це майже одночасно. Але, як стверджують корекційні педагоги, єдиною думкою щодо корекційних заходів щодо цього явища ще не вироблено [19,20].

Реалізуючи наше дослідження в процесі вивчення типових проявів СДУГ, слід звернути увагу, що досі недостатньо вивченим є процес взаємозв'язку самооцінки дітей із СДУГ з їхньою неуспішністю в школі та з проблемами в розвитку психічних процесів. Нами виявлено, що в дітей віком 6–8 років зі СДУГ переважає дещо завищена самооцінка. Наполягаємо на необхідності корекційної допомоги цій групі дітей. Це сприяло б формуванню адекватної самооцінки кожного хлопчика та дівчинки. Проте в закладах загальної середньої освіти на сьогодні є посади соціальних педагогів, однак практично немає посад корекційних педагогів із фаховою магістерською освітою. Це значно ускладнює поліпшення результативності освітнього процесу здобувачів початкової освіти (учнів 1–3-х класів) [13].

Для нашого дослідження необхідно більш системно вивчити типові прояви СДУГ у дітей віком 5–6 років, які тільки збираються до школи. У дошкільному віці такі типові прояви СДУГ виявляються як нерівномір-

ний розвиток дитини та відставання у формуванні окремих функцій. Отримані вітчизняними дослідниками дані свідчать, що вікові етапи дозрівання окремих вищих мозкових функцій у здорових та хворих дітей зі СДУГ різні, і у хворих їхній розвиток носить дещо відтермінований характер. Нами доведено, що найбільш важливим у дітей зі СДУГ щодо виявлення та коригування порушень є період 5–6 років, коли розвиток вищих мозкових функцій проходить найінтенсивніше. Проте група дітей, що склала вибірку, була недостатньо великою (15, із них 7 хлопчиків і 8 дівчаток).

Важливо наголосити, що повноцінна допомога дитині зі СДУГ має охоплювати комплексну психолого-медико-педагогічну роботу з побудови комфортного середовища. Чим раніше дитина зі СДУГ матиме змогу активно діяти в адекватно організованому просторі, тим кращий буде результат для її подальшого розвитку. На сьогодні навантаження в закладах загальної середньої освіти для здобувачів 1–3-х класів систематично великі. Такі навантаження в школі, як правило, призводять у цієї групи дітей до зриву компенсаторних механізмів центральної нервової системи та розвитку дезадаптаційного шкільного синдрому. Тому питання про готовність дитини зі СДУГ до школи слід вирішувати індивідуально, враховуючи кількісну та якісну оцінку наявних порушень [7].

Розглядаючи важливість опанування ролі школяра дітьми віком 6–8 років зі СДУГ, О. Клименко доводить потребу коригування загального недорозвинення мовлення. На жаль, у нашому дослідженні таке недорозвинення виявлено в 58% дітей. Слід зазначити, що більшість цих дітей із недорозвиненням мовлення та зі СДУГ практично не отримують як медичної, так і корекційної допомоги, а це значно ускладнює подальшу корекційну та педіатричну роботу з такою групою дітей. У разі поєднання СДУГ із загальним мовленнєвим недорозвиненням картина мовленнєвого порушення доповнюється комплексом недоліків психологічного характеру, що визначає труднощі в діагностуванні та коригуванні мовленнєвих порушень. Саме тому, на нашу думку, роль школяра діти зі СДУГ віком 6–8 років освоюють зі значними труднощами, а це зменшує успішність цієї групи дітей у подальшому освітньому процесі [12].

Аналіз вітчизняних і зарубіжних досліджень із цієї проблеми свідчить, що діти зі СДУГ характеризуються зниженим рівнем праце-

здатності. Вони стомлюються значно швидше за дітей віком 6–8 років групи «норм», не здатні до тривалої та цілеспрямованої роботи. Загальна лабільність, зміна настроїв дитини протягом коротких інтервалів часу, низька емоційна стійкість, що призводить до реакцій типу афекту, так само як і переважання імпульсивних, некерованих реакцій, відсутність контролю за власними діями характеризують дітей зі СДУГ як невідготовлених до школи. Існують також певні проблеми в адаптації до шкільних умов і вимог дітей 6–8 років зі СДУГ. Усі вищезазначені відхилення спостерігаються в окремих дітей неоднаковою мірою, але достатньо прояву хоча б деяких із них, щоб виникли труднощі, які згодом вплинуть на його подальше перебування в школі. Дітям, які страждають на СДУГ, особливо у віковій групі 6–8 років, властива підвищена схильність до нещасних випадків, недисциплінованість у всіх ситуаціях — удома, в іграх, у школі, на що вказують як педагоги, так і соціальні працівники й батьки. Дослідженням доведено, що наслідками недисциплінованості є проблеми в шкільному навчанні в цієї групи дітей. Раннє розпізнавання специфічних труднощів навчання дуже важливе. Якщо не вживати заходів, то в дітей можуть розвинутися вторинні емоційні та поведінкові проблеми. Перед вступом до школи комплексне обстеження дітей зі СДУГ має стати обов'язковим, щоб батьки та вчителі були вчасно поінформовані про ймовірність складних ситуацій і могли б від початку працювати з дитиною так, щоб це відповідало її можливостям і недолікам. Вітчизняні дослідники проблеми СДУГ зазначають, що до мультидисциплінарної команди обов'язково мають входити педіатри, неврологи, психотерапевти, корекційні педагоги, вчителі початкових класів. У деяких випадках вони можуть рекомендувати і пізніший вступ до школи, систематичне, індивідуальне навчання, що впливає на розвиток дитини в потрібному напрямку. Постійна погана успішність, знання власних недоліків призводять до створення в дитини негативного ставлення до себе. У зв'язку з цим можливі кілька типів реагування дитини. На нашу думку, це значно ускладнює подальше навчання дитини в школі не тільки в початкових класах, але й у подальшому [16,19].

У дітей зі СДУГ віком 6–8 років часто виникають агресивні реакції під час освітнього процесу, ігор. Така реакція притаманна нижчій стадії розвитку, як примітивних реакцій, оскільки

ки знайти вихід зі складної ситуації дитина сама ще не спроможна. Другою можливістю є втеча. Дитина тікає від ситуації, з якою вона може успішно впоратися. Регресія або повернення на нижчий рівень розвитку також є досить частою реакцією дитини зі СДУГ. Дитина віком 6–8 років зі СДУГ не хоче бути великою і самостійною, тому що це приносить їй лише неприємності. Частою захисною реакцією дітей зі СДУГ є заперечення труднощів і неадекватне оцінювання реальної ситуації. Слід зазначити, що сама дитина ще не може адекватно оцінювати ситуацію. Дитина витісняє зі своєї свідомості надто травматичну дійсність, у якій вона завжди зазнає невдач і якої не може уникнути. Навіть на запитання з цієї проблеми діти, які брали участь у нашому дослідженні, не відповідали зовсім або говорили, що не знають, як відповісти.

На сьогодні висунута нова теорія, що пояснює патологічні прояви СДУГ. На думку доктора Барклея (США), проблема СДУГ полягає в тому, що хворі роблять те, що й інші діти, а тому, що інші діти мають здатність до придушення подібних варіантів поведінки, тобто те, що діти зі СДУГ зробити не можуть. У своїх роботах він описує чотири основні психологічні характеристики, на які слід звертати увагу в діагностуванні та лікуванні СДУГ. Перша — це здатність довго утримувати подію в мозку, що дає змогу людині вивчати і згадувати минулий досвід. Це дозволяє передбачити ситуацію в майбутньому. Діти зі СДУГ не можуть довго утримувати подію в мозку, порівнювати її з минулим досвідом і передбачати майбутнє розгортання подій, вони живуть цим моментом. Друга особливість — це нездатність придушувати емоційну відповідь та імпульс. Третя здатність — використання мови як засобу спілкування. Люди обмінюються інформацією, дають інструкції, плани перед тим, як щось зробити. Діти зі СДУГ не мають внутрішньої комунікаційної спроможності. Четверта характеристика — це здатність до аналізу та синтезу інформації, яка порушена у хворих [1].

На думку вітчизняних вчених, сучасні педіатри мають тісно співпрацювати із соціальними працівниками та психологами щодо практичної роботи з дітьми зі СДУГ. Одним із перспективних напрямів є застосування казкотерапії. Особливо дієвим це є для дітей віком 6–8 років. Казки в роботі з дітьми зі СДУГ дошкільного віку мають функціональні переваги [5]: казка дає змогу мати спільну мову для дорослого,

який працює з дитиною. О. Бурчик зауважує, що мова казки їх природно зближує; казка ближча дитині, ніж звичайна мова; казка несе свободу дитині в діях і словах; сприяє пробудженню креативності в дітей, які страждають на СДУГ.

Процес роботи з казкою стає ефективнішим, якщо дитина є не просто пасивним слухачем, а безпосереднім учасником казкового сюжету. Вона може мандрувати казковими дорогами, переживати дивовижні пригоди та перетворення, зустрічатися з казковими істотами. Потрапляючи в казку, дитина легко сприймає «казкові закони» — норми і правила поведінки, які іноді складно прищепити дітям батьками та педагогами. У процесі кожного заняття педагог може вирішувати певні завдання. Наприклад: відпрацювання довільної уваги або згуртування групи, розвиток почуття взаємодопомоги і підтримки, або розвиток пам'яті, корекції особистості, розширення емоційно-поведінкових реакцій тощо. Казка слугує дитині посередником між реальністю та внутрішнім світом. Вона долучає її до життя, і до тисячолітньої людської культури. На прикладах казкових героїв діти вчать розбиратися в людських характерах. Адже в казкових ситуаціях, за всієї їхньої фантастичності, багато вельми життєвих, легко розпізнаваних дитиною моментів. Вибір дітей у розвивальні та корекційні групи зазвичай ґрунтується на їхніх малюнках, бесідах із ними та їхніми батьками, а також із вихователями [5].

Дуже часто тільки в казковій формі діти віком 6–8 років зі СДУГ можуть познайомитися з такими надскладними явищами і почуттями, як вірність і зрада, безкорисливість і жадібність, самовідданість і підлість. У казках це зображено цілком доступно для сприйняття дитини і водночас зовсім не примітивно.

І. Бех констатує, що основними формами роботи з казкою з дітьми віком 6–8 років є: переписування фіналу казок (має психокорекційний сенс); казкова лялькотерапія; постановка (розігрування) казки [2].

Застосування казкотерапевтичних технологій дає психотерапевту, психологу та педагогу змогу допомогти дитині зі СДУГ впоратися з її власними проблемами, відновити її емоційну рівновагу або усунути наявні в неї порушення поведінки, подолати дезадаптацію, сприяти інтелектуальному розвитку. У роботі з казками слід обов'язково враховувати тип застосування казок, оскільки в кожного типу є свої цілі [2].

Отже, казка, що лежить в основі казкотерапії, може широко використовуватися в психологічній, психокорекційній, психотерапевтичній роботі з дітьми віком 6–8 років зі СДУГ.

Висновки

Численні дослідження, присвячені СДУГ у рамках окремих галузей науки (медицини, психології, дефектології, педагогіки, соціальної роботи тощо), доводять, що актуальним є мультидисциплінарний підхід для визначення клініко-психопатологічних і клініко-психологічних закономірностей психічного розвитку цих дітей.

Вітчизняні та зарубіжні вчені визначають СДУГ як стан, пов'язаний із порушенням психоемоційного розвитку дитини. Особливість таких дітей полягає в їхній високій активності, неможливості зосередитися на чомусь одному, у запальності. Але такий стан можна відкоригувати, якщо почати лікування якомога раніше.

Причиною розвитку порушення можуть стати: ускладнення під час вагітності (ранній токсикоз, гестоз, внутрішньоутробна гіпоксія плода), ускладнення під час пологів (передчасні, стрімкі); низька маса тіла дитини при народженні або перенесені тяжкі захворювання протягом першого року життя; наявність у вагітної шкідливих звичок, тяжка праця або робота в шкідливих умовах у період виношування плода.

Основними ознаками синдрому дефіциту уваги, що супроводжується гіперактивністю дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, визначені: неухильність (дитині складно на чомусь зосередити увагу, вона постійно відкладає рішення проблем, ніколи не доводить розпочату справу до кінця); гіперактивність (дитина постійно перебуває в русі, їй складно утриматися на одному місці, дуже складно висидіти урок, вона постійно совається, хвилюється, відволікається в ході уроку); імпульсивність (дитина ніколи не замислюється над запитанням, відповідаючи перше, що спадає на думку).

Особливостями інтелектуального розвитку дітей зі СДУГ вчені вважають довільну регуляцію психічної діяльності, когнітивних функцій, мовлення, довільну рухову активність, недостатній розвиток перцептивно-гностичної та емоційної сфер.

Наслідками СДУГ можуть бути випадкові травми, складності адаптації в колективі, конфлікти з однолітками, регулярні перепади настрою.

До основних ознак СДУГ також можуть доєднатися й супутні симптоми: складності в навчанні, незважаючи на високі інтелектуальні здібності; тики; швидка стомлюваність; наявність фобій, тривожного і депресивного стану; аутизм; проблеми зі сном; порушення мовлення або поведінки.

Вік 6–8 років є критично важливим етапом розвитку дітей зі СДУГ, коли вони набувають важливих соціальних та емоційних навичок. Однак деякі діти можуть мати емоційні та поведінкові проблеми, які впливають на їхній розвиток. Ігрова терапія, зокрема казкотерапія, застосовується, щоб допомогти таким дітям подолати ці проблеми в безпечному та сприятливому середовищі та вирішити емоційні та поведінкові проблеми. Для дітей зі СДУГ характерні емоційна лабільність та емоційна збудливість, дратівливість. Також у них спостерігається виражена виснажливність розумової працездатності.

Раннє розпізнавання специфічних труднощів навчання дітей зі СДУГ є необхідним. Лікарі, соціальні працівники та педагоги в спільній практичній роботі доводять, якщо не вживати заходів, то в дітей можуть з'явитися вторинні емоційні та поведінкові проблеми. Перед вступом до школи комплексне обстеження дітей зі СДУГ має стати обов'язковим. Після 8 років відбувається певна редукція недостатності довільної регуляції психічної діяльності, вербальної пам'яті, довільної рухової активності.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Barkley RA. (2008). Developmental course, adult outcome, and clinic-referred ADHD adults: Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Arch. Gen. Psychiatry. 6: 186–207.
2. Bekh ID. (1998). Osobystisno zopiientovane vykhovannia: nauk.-metod. posib. Kyiv: IZMN: 204. [Бех ІД. (1998). Особистісно зорієнтоване виховання: наук.-метод. посіб. Київ: ІЗМН: 204].
3. Boriak O, Ladynchenko L. (2020). Molodshi shkoliari z hiperaktyvnym rozladom iz defitsytom uvahy v umovakh suchasnoho inkluzivnoho prostoru. Pedahohichni nauky: teoriia, istoriia, innovatsiini tekhnologii: 5–6: 99–100. [Боряк О, Ладинченко Л. (2020). Молодші школярі з гіперактивним розладом із дефіцитом уваги в умовах сучасного інклюзивного простору. Педа-

- гогічні науки: теорія, історія, інноваційні технології: 5–6: 99–100].
4. Buhera Y. (2011). Teoretichni aspekty problemu formuvannya vlastyvoستي uvahy u molodshykh shkoliapiv z rozumovoiu vidstaliistiu. Naukovyi chasopys NPU imeni M.P. Drahomanova: zbirnyk naukovykh ppats. Seriia 19: «Korektsiina pedahohika ta spetsialna psykholohiia». Kyiv: 17: 318–322. [Бугера Ю. (2011). Теоретичні аспекти проблеми формування властивостей уваги у молодших школярів з розумовою відсталістю. Науковий часопис НПУ імені М.П. Драгоманова: зб. наук. пр. Серія 19: «Корекційна педагогіка та спеціальна психологія». Київ: 17: 318–322].
 5. Burchyk OV. (2005). Hrupova kazkoterapiia v osobystisno-orientovanomu vykhovanni ditei. Visnyk Zhytomyrskoho derzhavnoho universytetu imeni Ivana Franka. 25: 203–205. [Бурчик ОВ. (2005). Групова казкотерапія в особистісно-орієнтованому вихованні дітей. Вісник Житомирського державного університету імені Івана Франка. 25: 203–205].
 6. Çelebi F, Ünal D. (2021). Self esteem and clinical features in a clinical sample of children with ADHD and social anxiety disorder. Nordic Journal of Psychiatry: 75(4): 286–291.
 7. Dotsiuk LH, Kushnir IH, Hauriak OD. (2021). Efektyvnist vykorystannia terapevtychnykh vprav u ditei z syndromom defitsytu uvahy ta hiperaktyvnistiu. Naukovyi chasopys NPU imeni MP. Drahomanova: 4 (132): 76–79. [Доцюк ЛГ, Кушнір ІГ, Гауряк ОД. (2021). Ефективність використання терапевтичних вправ у дітей з синдромом дефіциту уваги та гіперактивністю. Науковий часопис НПУ імені М. П. Драгоманова: 4 (132): 76–79].
 8. Dziubko LV. (2019). Ekolohichnist dopomohy molodshomu shkoliaru z SDUH. Aktualni problemy psykholohii. [Дзюбко ЛВ. (2019). Екологічність допомоги молодшому школяру з СДУГ. Актуальні проблеми психології]. URL: <http://appspsychology.org.ua/data/jrn/v7/i3/9.pdf>.
 9. Hodlevska V. (2021). Syndrom defitsytu uvahy z hiperaktyvnistiu u ditei molodshoho shkilnoho viku: sutnist, diahnozyka, korektsiia. VisnykLvivskoho universytetu. Seriia psykholohichni nauky: 9: 73–78. [Годлевська В. (2021). Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю у дітей молодшого шкільного віку: сутність, діагностика, корекція. Вісник Львівського університету. Серія психологічні науки: 9: 73–78].
 10. Holub OV, Lesyk AS, Shcherbakova NM. (2022). Pedahohichni umovy vykhovannia hiperaktyvnykh ditei u rochatkovii shkoli. Naukovi zapysky NDU im. M. Hoholia. Psykholohopedahohichni nauky: 1: 46–53. [Голуб ОВ, Лесик АС, Щербаківа НМ. (2022). Педагогічні умови виховання гіперактивних дітей у початковій школі. Наукові записки НДУ ім. М. Гоголя. Психолого-педагогічні науки: 1: 46–53].
 11. Hryshchenko S, Beseda N, Slobodianyk V, Kulesha–Liubinetz M, Bashtovenko O, Tryfonova O. (2022). Neuropsychological Health Technologies. BRAIN. Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience. 13(3): 166–180. <https://doi.org/10.18662/brain/13.3/360>.
 12. Klymenko OI. (2022). Osoblyvosti provedennia lohopedychnoi roboty z ditmy z syndromom defitsytu uvahy ta hiperaktyvnistiu. Zbirnyk tez III Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Pryrodnycha nauka u osvita: suchasnyi stan i perspektyvu rozvytku», (22–23 veresnia 2022 r.). Kharkiv: KhNPU imeni HS. Skovorody: 115–118. [Клименко ОІ. (2022). Особливості проведення логопедичної роботи з дітьми з синдромом дефіциту уваги та гіперактивністю. Збірник тез III Міжнародної науково-практичної конференції «Природничка наука й освіта: сучасний стан і перспективи розвитку», (22–23 вересня 2022 р.). Харків: ХНПУ імені ГС. Сковороди: 115–118].
 13. Kniaziev VM. (2023). Osoblyvosti samoostinky ta rozvytku osobystosti u ditei iz rozladom defitsytu uvahy z hiperaktyvnistiu. Vcheni zapysky TNU imeni V.I. Vernadskoho. Seriia: Psykholohiia: 34 (73): 3: 34–39. [Князев ВМ. (2023). Особливості самооцінки та розвитку особистості у дітей із розладом дефіциту уваги з гіперактивністю. Вчені записки ТНУ імені ВІ. Вернадського. Серія: Психологія: 34 (73): 3: 34–39].
 14. Kompanets N. (2020). Osoblyvosti dovilnoi povedinky u ditei iz rozladom hiperaktyvnosti z defitsytom uvahy. Osoblyva dytyna: navchannia i vykhovannia: 4: 7–18. [Компанець Н. (2020). Особливості довільної поведінки у дітей із розладами гіперактивності з дефіцитом уваги. Особлива дитина: навчання і виховання: 4: 7–18].
 15. Krisch J. (2019). How to Draw Conclusions About What Children's Art Really Means. URL: <https://www.fatherly.com/health-science/kid-art-what-children-are-thinking>.
 16. Krutii KL, Zdanevych LV. (2021). Neobkhdnist multydstysyplinarnoho pidkhotu do rozroblennia osvithnikh prohram pidhotovky bakalavriv do abilitatsiinoi diialnosti. Pedahohika formuvannia tvorchoi osobystosti u vyshchii i zahalnoosvitnii shkolakh: 74; 3: 35–39. [Крутії КЛ., Зданевич ЛВ. (2021). Необхідність мультидисциплінарного підходу до розроблення освітніх програм підготовки бакалаврів до абілітаційної діяльності. Педагогіка формування творчої особистості у вищій і загальноосвітній школах: 74; 3: 35–39].
 17. Martsenkovska II. (2020). Dytyna z rozladom defitsytu uvahy ta hiperaktyvnistiu v ukrainskii shkoli: korotko pro holovne. NeuroNews: psykhonevrolohiia ta neiropsykhiatriia: 4 (115): 17–19. [Марценковська ІІ. (2020). Дитина з розладом дефіциту уваги та гіперактивністю в українській школі: коротко про головне. НейроNews: психоневрологія та нейропсихіатрія: 4 (115): 17–19].
 18. Martyniuk Vlu, Zinchenko SM. (2011). Minimalna mozкова dysfunktsiia: navchalnyi posibnyk. Kyiv: Intermed: 168. [Мартинюк ВЮ, Зінченко СМ. (2011). Мінімальна мозкова дисфункція: навчальний посібник. Київ: Інтермед: 168].
 19. Mohammadi Orangi B, Yaali R, Ackah–Jnr FR, Bahram A, Ghadiri F. (2021). The effect of nonlinear and linear methods and inclusive education on self-esteem and motor proficiency of ordinary and overactive children. Journal of Rehabilitation Sciences & Research: 8(2): 69–78.
 20. Molavi P, Nadermohammadi M, Salvat Ghojehbeiglou H, Vicario CM, Nitsche MA, Salehinejad MA. (2020). ADHD subtype-specific cognitive correlates and association with self-esteem: A quantitative difference. BMC psychiatry: 20(1): 1–10.
 21. Mushkevych MI. (2020). Psykholohichni suprovod simei, shcho maiut problemnykh ditei. Dysertatsiia doktora psykholohichnykh nauk: 19.00.07 – Pedahohichna ta vikova psykholohiia. Kyiv: 40. [Мушкевич МІ. (2020). Психологічний супровід сімей, що мають проблемних дітей. Дисертація доктора психологічних наук: 19.00.07 – Педагогічна та вікова психологія. Київ: 40].
 22. Mykhalskyi AV, Zhyhulova EO, Mykhalska YuA. (2020). Zdoroviazberihaiuchi tekhnolohii pry roboti z ditmy iz osoblyvymy osvitnimy potrebamy: navchalnyi posibnyk. Kamianets–Podilskyi: Vydavets Kovalchuk OV.: 228. [Ми-

- хальський АВ, Жигульова ЕО, Михальська ЮА. (2020). Здоров'язберігаючі технології при роботі з дітьми із особливими освітніми потребами: навчальний посібник. Кам'янець-Подільський: Видавець Ковальчук ОВ.: 228].
23. Ositkovska O, Baiier O. (2020). Statevi vidminnosti v rozladi defitsytu uvahy z hiperaktyvnistiu: styslyi literaturnyi ohliad. Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Psykholohiia: 2(12): 72–76. [Осітковська О, Байер О. (2020). Статеві відмінності в розладі дефіциту уваги з гіперактивністю: стислий літературний огляд. Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Психологія: 2(12): 72–76. [https://doi.org/10.17721/BSP.2020.2\(12\).13](https://doi.org/10.17721/BSP.2020.2(12).13)].
24. Perepada OM. (2010). Syndrom defitsytu uvahy ta hiperaktyvnosti yak medyko-psykholohichna problema. Zbirnyk naukovykh prats KPNU imeni Ivana Ohienka, Instytutu psykholohii im. H.S. Kostiuka APN Ukrainy «Problemy suchasnoi psykholohii»: 10: 591–601. [Перепада ОМ. (2010). Синдром дефіциту уваги та гіперактивності як медико-психологічна проблема. Збірник наукових праць КПНУ імені Івана Огієнка, Інституту психології ім. Г.С. Костюка АПН України «Проблеми сучасної психології»: 10: 591–601].
25. Shestopalova LF, Borodavko OO, Kozivkina NV, Kozivkina OV, Hordiievych MS. (2015). Osoblyvosti psykhnichnoho rozvytku ditei z syndromom defitsytu uvahy ta hiperaktyvnosti. Ukrainyky visnyk psykhonevrolohii. 23; 4 (85): 97–100. [Шестопалова ЛФ, Бородавко ОО, Козявкіна НВ, Козявкіна ОВ, Гордієвич МС. (2015). Особливості психічного розвитку дітей з синдромом дефіциту уваги та гіперактивності. Український вісник психоневрології. 23; 4 (85): 97–100].
26. Shestopalova LF. (2000). Minimalna mozкова dysfunksiia: kliniko-psykholohichni aspekty. Ukrainyky visnyk psykhonevrolohii. 8; 2(24): 84–87. [Шестопалова ЛФ. (2000). Мінімальна мозкова дисфункція: клініко-психологічні аспекти. Український вісник психоневрології. 8; 2(24): 84–87].
27. Shyriaieva L. (2020). Osoblyvosti spryniatia simeinykh vzaiemostosunkiv i svoho mistsia v simi dytynoiu iz syndromom defitsytu uvahy ta hiperaktyvnosti. Problemy suchasnoi psykholohii: 50: 328–352. [Ширяєва Л. (2020). Особливості сприйняття сімейних взаємостосунків і свого місця в сім'ї дитиною із синдромом дефіциту уваги та гіперактивності. Проблеми сучасної психології: 50: 328–352].
28. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. (2019). Kooij JJS., Bijaenga D., Salerno L. et al. European psychiatry: 56(1):14–34.
29. Zhao X, Page TF, Altszuler AR, Pelham WE, Kipp H, Gnagy EM et al. (2019). Family Burden of Raising a Child with ADHD. Journal of Abnormal Child Psychology: 1–12. doi: 10.1007/s10802-019-00518-5.
30. Zlyvko VL. (2016). Psykhodiahnostyka osobystosti u kryzovykh zhyttievyykh sytuatsiakh. Kyiv: Pedahohichna dumka: 219. [Зликов ВЛ. (2016). Психодіагностика особистості у кризових життєвих ситуаціях. Київ: Педагогічна думка: 219].

Відомості про авторів:

Грищенко Світлана Владиславівна — д.пед.н., проф., проф. каф. соціальної роботи та освітніх і педагогічних наук НУЧК ім. Т.Г. Шевченка. Адреса: м. Чернігів, вул. Гетьмана Полуботка, 53. <https://orcid.org/0000-0002-7981-3578>. Стаття надійшла до редакції 28.11.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.

УДК 616.21/.23-022.7-053.2-085.33

О.О. Речкіна

Рациональна антибіотикотерапія при інфекціях дихальних шляхів у дітей: сучасні рекомендації

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 153-160. doi: 10.15574/SP.2024.137.153

For citation: Rechkina O.O. (2024). Rational antibiotic therapy for respiratory tract infections in children: modern recommendations. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 153-160. doi: 10.15574/SP.2024.137.153.

Захворювання респіраторного тракту зберігають свою актуальність у педіатрії.

Мета — висвітлити сучасні рекомендації щодо призначення раціональної антибіотикотерапії при інфекціях дихальних шляхів у дітей для поліпшення клінічної практики та збереження ефективності антибактеріальних препаратів.

Розглянуто принципи раціонального застосування антибіотиків у лікуванні респіраторних захворювань у педіатричній практиці. Наведено дані вивчення фармакологічного профілю азитроміцину, його ефективність і безпечність застосування в лікуванні респіраторних захворювань. Детально проаналізовано спектр дії препарату, його фармакокінетику та можливість побічних ефектів. Висвітлено результати клінічних випробувань і метааналізів, наголошено на важливості правильного дозування та тривалості курсу лікування.

Надані результати дають змогу визначити оптимальні підходи до застосування азитроміцину в лікуванні респіраторних захворювань у дітей, сприяючи поліпшенню клінічної практики та збереженню ефективності антибіотикотерапії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, захворювання респіраторного тракту, антибактеріальна терапія, азитроміцин.

Rational antibiotic therapy for respiratory tract infections in children: modern recommendations

O.O. Rechkina

SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Diseases of the respiratory tract remain relevant in pediatrics.

Purpose — to provide modern recommendations for the prescription of rational antibiotic therapy for respiratory tract infections in children to improve clinical practice and preserve the effectiveness of antibacterial drugs.

The principles of optimal use of antibacterial drugs in the treatment of respiratory diseases in pediatric practice are discussed. The data of the study of the pharmacological profile of azithromycin, its effectiveness and safety in the treatment of respiratory diseases are presented. A detailed analysis of the drug's spectrum of action, its pharmacokinetics, and the possibility of side effects is provided. The study includes the results of clinical trials and meta-analyses, emphasizing the importance of choosing the right dosage and duration of treatment.

The presented results contribute to the understanding of optimal approaches to the use of azithromycin in the treatment of respiratory diseases in children, contributing to the improvement of clinical practice and maintaining the effectiveness of antibiotic therapy.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: children, diseases of the respiratory tract, antibacterial therapy, azithromycin.

На сучасному етапі розвитку медичної науки і практики респіраторні захворювання в дітей є однією з найактуальніших проблем дитячого здоров'я. Захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів визначаються як великий медичний виклик, оскільки впливають на різноманітні аспекти дитячого розвитку. Висока питома вага гострих респіраторних захворювань у структурі інфекційної патології, високий ризик розвитку тяжких ускладнень, складність диференційної діагностики між вірусною та бактеріальною етіологією, необхідність обґрунтованого і виваженого рішення щодо застосування антибактеріальних препаратів із позиції доказової медицини обумовлюють актуальність проблеми респіраторних інфекцій у дитячій практиці [27].

При захворюваннях респіраторного тракту в усьому світі найчастіше призначаються антибактеріальні препарати (АБП) [3,20]. Антибіотики часто застосовуються як у педіатричних

стаціонарах, так і в амбулаторних умовах, при цьому значна частка призначень антибіотиків вважається необґрунтованою. Саме тому знання сучасних принципів застосування раціональної антибіотикотерапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів на амбулаторному етапі лікування, особливо в педіатрії, є надзвичайно актуальними та необхідними кожному практикуючому спеціалісту [27].

Невідповідне та надмірне застосування АБП у всіх ситуаціях, у тому числі у ветеринарній медицині, та відсутність нових методів лікування зумовили глобальну кризу антибіотикорезистентності (АБР). Лише в первинній медичній допомозі від 8,8% до 23,1% призначених антибіотиків вважаються недоречними [14], а в деяких країнах ця цифра досягає 50%. Кожне 5-те амбулаторне відвідування педіатра закінчується призначенням АБП, що становить майже 50 млн рецептів антибіотиків щорічно в Сполучених Штатах Америки, принаймні половина з яких вважається невідповідною [9,34].

Мета дослідження — висвітлити сучасні рекомендації щодо призначення раціональної антибіотикотерапії при інфекціях дихальних шляхів у дітей для поліпшення клінічної практики та збереження ефективності антибактеріальних препаратів.

Всесвітня організація охорони здоров'я описала АБР як серйозну загрозу глобальній безпеці охорони здоров'я [44], що суттєво знижує здатність ефективного лікування та профілактики інфекцій, таким чином посилюючи рівень захворюваності та смертності. Причини стійкості до антибіотиків — надмірне застосування антибіотиків, недотримання пацієнтами курсу лікування, неналежний контроль у лікарнях, надмірне застосування антибіотиків у тваринництві тощо [25], тому оптимізація призначення цих лікарських засобів є однією з п'яти стратегічних цілей Глобального плану дій Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо АБР.

За оцінками міжнародних експертів [6,33], стійкість мікроорганізмів до АБР є причиною понад 700 тис. смертельних випадків щорічно. Так, лише в країнах Європейського Союзу щороку помирає від інфекцій, спричинених АБР, понад 25 тис. осіб. І, за прогнозами, якщо світова медична спільнота не вживатиме невідкладних заходів щодо стримування розвитку АБР, то вже до 2050 р. від інфекцій, стійких до антибіотиків, людство втрачатиме близько 10 млн щорічно, тобто в 14 разів більше, ніж тепер.

Але ці прогнози зроблені ще до початку пандемії COVID-19. Довгострокові наслідки COVID-19 для АБР викликають серйозне занепокоєння через підвищене застосування антибіотиків пацієнтами, інфікованими SARS-CoV-2. За даними [28,42], понад 90% пацієнтів із COVID-19 отримували антибіотики, у тому числі в комбінованій терапії та парентерально в амбулаторних умовах. 70% пацієнтів із COVID-19 застосовували антибіотикотерапію, незважаючи на те, що менше 10% мали бактеріальну або грибкову коінфекцію. У 96% випадків лікування проводилося до підтвердження бактеріальної етіології інфекції. 2/3 пацієнтів із COVID-19 отримували антибіотики, хоча поширеність бактеріальної коінфекції і вторинної інфекції становила 3,5–14,3% [23]. Розрив між поширеністю бактеріальної інфекції й частотою призначення антибіотиків підкреслює можливість значного надмірного застосування АБР у цих пацієнтів. Отже, саме неправильне застосування таких лікарських засобів може

зумовлювати стійкість до них як довготривалого наслідку пандемії COVID-19.

У зв'язку з цим на всіх рівнях слід зробити кроки, спрямовані на зменшення впливу та обмеження поширення АБР, при цьому особливо важливу роль у збереженні потенціалу відіграють антибіотики.

Раціональна антибіотикотерапія є найважливішою стратегією стримування зростання АБР. Раціональна антибіотикотерапія (стратегія SMART) передбачає [7]:

- Standard (стандарт) — вибір лікарського засобу має базуватися на світових стандартах і рекомендаціях, які ґрунтуються на даних доказової медицини;
- Mind (раціональність) — рішення про призначення антибіотика необхідно підтверджувати конкретними показаннями;
- Adequate (адекватність) — лікарський засіб слід призначати в оптимальному дозуванні;
- Resistance (резистентність) — антибіотик має бути дієвим відносно основних збудників захворювання;
- Time (час та оптимальний курс лікування) — своєчасність антибіотикотерапії.

На жаль, дотепер спостерігається значна кількість помилок у призначенні антибіотикотерапії [5]. До найчастіших можна віднести: необґрунтоване призначення (застосування при інфекційних процесах небактеріального генезу); неправильний вибір препарату, зокрема, порушення основних принципів емпіричної антибіотикотерапії; неадекватний режим дозування; необґрунтоване/нераціональне комбінування препаратів; парентеральне введення в ситуаціях, коли пероральне застосування так само ефективно або парентеральне призначення на амбулаторному етапі лікування; комбінована терапія за можливості призначення одного препарату, неправильні критерії оцінювання ефективності лікування; невідповідна тривалість терапії; планування антибіотикотерапії без урахування місцевих тенденцій АБР.

На які питання має звернути увагу лікар-клініцист перед призначенням антибіотика [39]: 1. Клінічний діагноз. 2. Наявність показань до застосування антибіотика. 3. За наявності показань — негайне чи відкладене (wait and see) призначення. 4. Який саме антибіотик? Часто, особливо в респіраторній педіатрії, — емпіричний стартовий підхід. 5. Анамнез щодо алергії: який антибіотик, коли і які були прояви? 6. Анамнез щодо нещодав-

нього застосування антибіотика: коли, який? 7. Оптимальний режим застосування і дозування. 8. Можливий пероральний шлях, ступенева терапія. 9. Особливості пацієнта, вік дитини та комплаєнс лікування. 10. Тривалість терапії. 11. Оцінка відповіді на лікування. 12. Урахування проблеми антимікробної резистентності.

Лікарі у своїй клінічній практиці мають дотримуватися принципів розумного призначення антибіотиків. Зручність застосування препарату забезпечує дотримання пацієнтом режиму лікування, особливо це важливо на амбулаторному етапі надання допомоги. Препарат повинен мати просту схему застосування (1–2 рази на добу), нетривалий курс лікування (5–10 діб), оптимальну лікарську форму (таблетки, сироп) і добру переносимість.

Прийнятність лікарських форм відіграє вирішальну роль у виписуванні рецептів, особливо в педіатрії. Оскільки діти залежно від віку можуть ще не розуміти причини застосування ліків, важливо зробити ліки якомога придатнішими для них. Активний інгредієнт досягає місця своєї дії, лише якщо дитина погоджується застосовувати ліки. Таким чином, прийнятність, що визначається Європейським агентством із лікарських засобів як «загальна здатність і готовність пацієнта використовувати ліки, а також особи, яка його доглядає, вводити ліки за призначенням», є ключовим критерієм у застосуванні ліків у дітей [18]. Результати деяких досліджень підкреслюють погану прийнятність парентеральних лікарських форм і заохочують віддавати перевагу іншим шляхам доставки ліків, де це можливо в педіатрії [43], особливо при легкій та середній тяжкості захворювання [5].

Фізіологічні особливості дитячого організму можуть призводити до зміни фармакокінетики більшості ліків, чинити вплив на вибір форми випуску і точність дозування антибіотиків. Згідно з рекомендаціями [20], дітям віком до 12 років слід призначати антибіотики в суспензіях із розрахунком дози на кілограм маси тіла. Також під час вибору лікарської форми антибактеріального препарату потрібно враховувати якість активного фармацевтичного інгредієнта, його біодоступність у разі перорального застосування, клінічну ефективність, високий профіль безпечності, різноманіття форм випуску, зручність дозування і прийнятність пацієнтом.

На сучасному фармацевтичному ринку України всім цим вимогам відповідає антибак-

теріальний препарат «Азімед» виробництва АТ «Київмедпрепарат» (корпорація «Артеріум»). Діюча речовина препарату — азитроміцин, який є представником групи макролідних антибіотиків — азалідів. Молекула утворюється в результаті введення атома азоту в лактонове кільце еритроміцину А. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і в пригніченні транслокації пептидів.

Механізм дії азитроміцину, у тому числі пригнічення синтезу бактеріального білка, пригнічення вироблення прозапальних цитокінів, пригнічення інвазії нейтрофілів і зміна поляризації макрофагів, дає йому здатність діяти проти широкого кола мікроорганізмів [13]. Азитроміцин має широкий спектр антимікробної дії, впливаючи як на аеробні грампозитивні бактерії (*Staphylococcus aureus* метицилін-чутливий, *Streptococcus pneumoniae* пеніцилін-чутливий, *Streptococcus pyogenes*), так і на аеробні грамнегативні бактерії (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*), а також внутрішньоклітинно розташовані збудники (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae*). Отже, антибактеріальний препарат «Азімед» ефективно впливає на мікроби, розташовані як у тканинах, так і внутрішньоклітинно.

Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать, що азитроміцину притаманні додаткові неантибактеріальні ефекти, зокрема, протизапальна й імуномодуюча дії [26]. Стимулюючий вплив на імунні й епітеліальні клітини включає взаємодію з фосфоліпідами й кіназою Erk1/2 (extracellular signal-regulated kinase) і наступною модуляцією транскрипції факторів AP-1 (activator protein-1), NF-κB (nuclear factor kappa B), запальних цитокінів і продукції муцину [31].

Протизапальні та імуномодуючі властивості [13,31] обумовлені тим, що азитроміцин пригнічує синтез і/або секрецію запальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8, фактора некрозу пухлин), підвищує продукцію протизапальних цитокінів (IL-2, IL-4, IL-10), зменшує вироблення прозапальних цитокінів. На сьогодні доведений його вплив на нейтрофіли у вигляді зменшення нейтрофільного оксидатного вибуху, пригнічення міграції нейтрофілів у вогнище запалення, збільшення апаптозу та дегрануляції їх, пригнічення фагоцитозу, зменшення еозинофільного

запалення. Також повідомляється про імуномодулюючу дію [47] на деякі інші клітини, у тому числі фібробласти, епітеліальні та ендотеліальні клітини, макрофаги та дендритні клітини. Азитроміцин має найбільше проникнення макролідів у тканини, накопичуючись особливо у фагоцитах, які переносять його до вогнища запалення, а також підвищує цілісність епітелію [22].

Також добре встановлена здатність азитроміцину впливати на прохідність дихальних шляхів за рахунок поліпшення мукоциліарного транспортування, пригнічення секреції келихоподібних клітин, зменшення бронхоспазму [45]. Завдяки вказаним механізмам у застосуванні азитроміцину зменшується гіперреактивність дихальних шляхів, що часто супроводжує респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів. За останніми дослідженнями, у сукупності ці ефекти зменшують вироблення слизу. Результати свідчать про перевагу цього препарату над іншими антибіотиками в лікуванні захворювань, що супроводжуються густим мокротинням та утрудненням евакуації секрету з бронхолегеневої системи.

Підсумовуючи, слід зазначити, що препарат має багато переваг завдяки імуномодулюючій, протизапальній та антибактеріальній дії; дані опублікованих досліджень свідчать про потужну його дію, що вказує на його користь для пацієнтів із різними запальними захворюваннями дихальних шляхів.

Незважаючи на те, що пневмонія в дітей часто має вірусний характер, у переважній більшості випадків емпіричне лікування передбачає призначення антибіотика. Вибір препарату для антибіотикотерапії захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей залежить від віку пацієнта та імовірної етіології [38]. При цьому, враховуючи, що найчастіше в дітей віком від 5 років пневмонію викликає *Mycoplasma pneumoniae*, саме цій категорії хворих призначають азитроміцин [21,49]. При гострих захворюваннях респіраторного тракту азитроміцин також показаний дітям, у яких виявляється алергія на пеніциліни, дизбіоз або є підозра на атипичний збудник позагоспітальної пневмонії або бронхіту [17].

Завдяки механізмам дії азитроміцину викликає інтерес до застосування в лікуванні свистячих хрипів (візінгу) у дітей. Протягом останніх 20 років досліджуються ці питання, але результати дотепер залишаються суперечливими.

У кількох дослідженнях показано багатообіцяючий захист від подальших епізодів хрипів у немовлят, які отримують азитроміцин під час першого епізоду [2,24]. J. Stockholm та співавт. [36] визначено, що азитроміцин чинить вражаюче скорочення на 63% епізоду симптомів.

У подальшому в метааналізі [41] наведено поглиблений аналіз ефективності азитроміцину при гострому бронхіоліті та рецидивному візінгу. Встановлено, що азитроміцин може скорочувати час госпіталізації при гострому бронхіоліті та епізодах свистячого дихання в дітей віком до 2 років, але при цьому препарат, призначений у період гострого свистячого дихання, не чинить профілактичного ефекту щодо рецидиву свистячого дихання в майбутньому. Азитроміцин має подібний профіль побічних ефектів до плацебо.

Сучасні нові концепції вивчення рецидивного свистячого дихання в дошкільному віці включають результати терапії на основі симптомів до індивідуального лікування. Близько 75% дітей дошкільного віку з хрипами мають неалергічні хрипи, пов'язані з інфекцією, яка не реагує на інгаляційні кортикостероїди. Неупереджене оцінювання запалення нижніх дихальних шляхів у дітей дошкільного віку зі свистячим диханням визначило кластер пацієнтів із переважним нейтрофільозом, резистентністю до стероїдів і відміною від тих, хто має сенсифілізацію до аероалергенів. У них також була вірусна інфекція нижніх дихальних шляхів (переважно риновірусна) та бактеріальна інфекція, пов'язана з нейтрофільозом, навіть якщо вони клінічно були стабільними. Цій групі може бути корисний тривалий курс (2–6 тижнів) цільових антибіотиків. Дослідження Early Administration and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses (APRIL) (n=607) показало значне зменшення кількості інфекцій верхніх дихальних шляхів, які прогресували до гострого свистячого дихання, на тлі раннього застосування азитроміцину порівняно з плацебо. L.V. Bacharier та співавт. [1] повідомили, що ризик прогресування до тяжких інфекцій нижніх дихальних шляхів був на 36% нижчим у групі азитроміцину порівняно з плацебо. Проте це не впливало на скорочення терміну до наступного епізоду візінгу, а також зростання резистентності бактерій до макролідів викликало занепокоєння дослідників. Докази засвідчили, що ранній початок застосування азитроміцину може запобігати прогресуванню

до тяжкого нападу, але клінічні переваги повинні бути збалансовані з побоюваннями щодо АБР [41].

Кашлюк — це інфекційна респіраторна інфекція, спричинена бактерією *Bordetella pertussis*. Основою лікування є макролідні антибіотики, які зменшують передачу, скорочують тривалість симптомів і знижують рівень смертності в немовлят [38]. Усі сучасні рекомендації щодо лікування кашлюку в дітей вказують на застосування макролідів, зокрема азитроміцину, для лікування й постконтактної профілактики його в усіх вікових групах, а в групі новонароджених є безальтернативним серед макролідів, оскільки є єдиним препаратом, що не асоціюється з розвитком гіпертрофічного пілоричного стенозу. Зазвичай азитроміцин рекомендують при кашлюку в дозі 10 мг/кг/добу протягом 3–5 діб. Нещодавно з'явилися повідомлення щодо резистентності *Bordetella pertussis* до макролідів, але вона особливо поширена в материковому Китаї [16].

Зростаюча кількість досліджень свідчить, що непротинфекційні ефекти макролідів мають важливе та потенційне значення для лікування хронічних захворювань дихальних шляхів у дітей, терапія описана як «тривале застосування низьких доз» [37]. Автори узагальнюють докази застосування тривалої низькодозової макролідної антибіотикотерапії для лікування хронічних захворювань дихальних шляхів у дітей. Нещодавні дослідження та рекомендації підтверджують, що довгострокова терапія макролідними антибіотиками в низьких дозах має потенційну користь для дітей з тяжкою астмою, муковісцидозом (МВ), бронхоектазами, не пов'язаними з МВ, і облітеруючим бронхіолітом. Окрім того, довгострокова терапія макролідними антибіотиками в низьких дозах має високий рівень безпечності. За висновками ряду авторів, азитроміцин, завдяки здатності модулювати численні імунологічні підсистеми для ряду інфекцій без суттєвого порушення фізіологічного гомеостазу, може бути віднесений до класу безпечних, легко доступних методів лікування.

Останнім часом тривале застосування азитроміцину є складовою комплексного лікування МВ. Встановлено [8,12], що тривале застосування азитроміцину зменшує кількість легеневих загострень, кількість діб госпіталізації з приводу легеневих загострень і, у деяких дослідженнях, поліпшує об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1).

Доведено, що препарат має абсолютну біодоступність у разі перорального застосування у 35–42% здорових добровольців і пацієнтів із МВ. Після введення одноразової пероральної дози 500 мг концентрації в тканинах перевищують мінімальну інгібуючу концентрацію, яка пригнічує 90% імовірних патогенів (MIC90 — *Minimum inhibitory concentrations*), фагоцитарні концентрації можуть досягати більш ніж у 200 разів концентрацій у сироватці крові, та завдяки періоду напіврозпаду 68 годин такі ефективні рівні можна підтримувати протягом кількох діб [8].

Крім того, на тлі азитроміцину зменшується необхідність призначення внутрішньовенних антибіотиків. Отримані дані [12] свідчать, що азитроміцин через активацію специфічної мРНК поліпшує порушену провідність хлоридів у пацієнтів із МВ. Важливою є також взаємодія препарату з *Pseudomonas aeruginosa*. Хоча азитроміцин не має суттєвого антибактеріального ефекту щодо цього патогена, на тлі субоптимальних концентрацій азитроміцину патогенна активність *Pseudomonas aeruginosa* зменшується. Виявлено, що азитроміцин може значно пригнічувати утворення та рухливість біоплівки *Pseudomonas aeruginosa*, а також знижувати вірулентність шляхом пригнічення системи кворум-сенсингу, супресії продукції токсичних речовин бактеріального походження, зменшення адгезії *Pseudomonas aeruginosa* до слизової оболонки дихальних шляхів. На сьогодні в пацієнтів із МВ азитроміцин слід призначати постійно в імуномодуляторній дозі 10 мг/кг/добу 3 рази на тиждень. Також його застосування рекомендоване в національних консенсусних рекомендаціях щодо МВ.

Існує все більше доказів щодо його призначення при інших респіраторних захворюваннях у дорослих і дітей для зменшення повторних легеневих загострень, у тому числі при бронхоектазах, не пов'язаних із МВ [15,35], та первинній циліарній дискінезії [19,29]. Повідомляється про ефективність і безпечність макролідів у лікуванні дітей з бронхоектазами, надаючи докази для лікування цих пацієнтів, хоча зазначається, що макроліди суттєво не знижують ризику наявності збудників (за винятком *Moraxella catarrhalis*) у цих пацієнтів та суттєво не підвищують прогнозованого ОФВ1 [35].

Усе більшої зацікавленості набувають клінічні дослідження щодо призначення азитроміцину пацієнтам із бронхіальною астмою (БА). Так, результати рандомізованих клінічних

досліджень [10,11,30] доводять ефективність застосування препарату в лікуванні дітей з погано контрольованою БА, яке сприяє поліпшенню контролю БА та зменшенню кількості загострень. За результатами досліджень, спостерігається зменшення на 40% загострень тяжкої БА, а також інфекцій дихальних шляхів. Позитивний ефект забезпечує багатообіцяючий варіант лікування БА, що складно піддається лікуванню в дітей, які продемонстрували адекватне застосування контрольних препаратів і оптимальну техніку інгаляції [10]. Проведений метааналіз [30] свідчить, що азитроміцин може бути корисним для поліпшення деяких клінічних симптомів і легеневої функції в дітей старшого віку (від 6 років) із персистою БА. Але це ще потребує подальших досліджень для визначення терапевтичної схеми, тривалості лікування, віддалених наслідків тривалого застосування азитроміцину в цієї категорії хворих.

Ще одна перевага азитроміцину полягає в тому, що він ефективний при неозинофільній БА, для якої доступно небагато інших перспективних варіантів лікування [40]. Крім того, у цих пацієнтів із погано контрольованою БА задокументовані мікоплазмові та хламідійні інфекції. Отже, на сьогодні докази клінічних випробувань на підтримку тривалого застосування азитроміцину в дітей з БА дуже обмежені та суперечливі, а його застосування, імовірно, слід розглядати лише для тих дітей, для яких характерні тяжкі напади, що загрожують життю, або у яких бактеріальні інфекції є важливим фактором загострення.

Різностям властивості азитроміцину, зокрема, бактеріостатична та імуномодулююча, протизапальна, секретолітична, противірусна та бактерицидна дії, а також гарна переносимість і високий профіль безпечності дають змогу застосовувати препарат у широкому спектрі захворювань респіраторного тракту, особливо в педіатричній практиці.

На прийнятність препарату впливають не лише лікарські форми, але й деякі інші характеристики продукту, пацієнта та режиму введення. Також генеричні продукти можуть мати різні рівні прийнятності порівняно з референтним продуктом. Це може бути пов'язано зі зміненним розміром таблетки, ароматизаторами, підсолоджувачами або барвниками [43]. Тому важливо знати прийнятність ліків на ринку, щоб використовувати їх належним чином.

Генеричним лікарським засобом є той, що має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, як і референтний лікарський засіб, та чия біоеквівалентність із референтним лікарським засобом доведена відповідними дослідженнями біодоступності. Саме для препарату «Азимед» (таблетки, покриті плівковою оболонкою, 500 мг; порошок для пероральної суспензії 200 мг/5 мл у флаконі; порошок для пероральної суспензії 100 мг/5 мл у флаконі) доведена біоеквівалентність оригінальному засобу шляхом порівняльного аналізу фармакокінетики [48]. З погляду доказової медицини, біоеквівалентні препарати є взаємозамінними.

Отже, кому й коли слід призначати азитроміцин?

Для Азимеду, порошок для оральної суспензії, показання наступні:

✓ інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

– інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);

– інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);

– інфекції шкіри та м'яких тканин (мігруюча еритема, початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози.

Для Азитроміцину, таблетки, показання наступні:

✓ інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

– інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);

– інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);

– інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози, акне вульгаріс (вугри звичайні) середнього ступеня тяжкості;

– інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

Дуже важливою характеристикою в застосуванні будь-якого лікарського препарату є його переносимість і безпечність. Безпечність азитроміцину при дитячих інфекційних захворюваннях проаналізована в клінічному систематичному огляді і метааналізі [46] щодо застосування азитроміцину в лікуванні інфекційних захворювань у дітей (9 досліджень за участю 3597 пацієнтів). Авторами проаналізовано ре-

зультати клінічних випробувань і метааналізу та зроблено висновки, що порівняно з плацебо азитроміцин не має підвищеного ризику побічних реакцій. Клінічна безпечність азитроміцину є відносно кращою порівняно з іншими антибіотиками.

Ще одна перевага суспензії для перорального застосування «Азимед» — три форми випуску суспензії з різним дозуванням та об'ємом, що дає змогу забезпечувати курс терапії одним флаконом у дітей різного віку. Суспензія приємна на смак, має дозувальний шприц, що забезпечує високу точність дозування препарату на кілограм маси тіла дитини. Також препарат наявний у вигляді капсул і таблеток, що дає змогу зручно його застосову-

вати в дітей старшого віку та дорослих. Отже, широка лінійка препарату задовольняє всі вікові категорії пацієнтів і може призначатися для лікування захворювань респіраторного тракту.

Висновки

Наведені результати дають змогу визначити оптимальні підходи до застосування азитроміцину в лікуванні респіраторних захворювань у дітей, сприяючи поліпшенню клінічної практики та збереженню ефективності антибіотикотерапії.

Раціональна антибіотикотерапія — це не просто стратегія ведення пацієнта з бактеріальною інфекцією, а обов'язок кожного лікаря.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bacharier LB et al. (2015). Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses. *JAMA*. 314: 2034. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13896>.
- Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G et al. (2015). Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 135 (5): 1171–8.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.001. PMID: 25458910; PMCID: PMC4426225.
- Chai G, Governale L, McMahon AW et al. (2012). Trends of outpatient prescription drug use in US children, 2002–2010. *Pediatrics*. 130 (1): 23–31.
- Douglas LC, Choi J, Esteban-Cruciani N. (2020). Azithromycin treatment in children hospitalized with asthma: a retrospective cohort study. *J Asthma*. 57: 525–531.
- Dziublyk Ola. (2016). *Nehospitalni infektsii nyzhnikh dykhalnykh shliakhiv*. Vinnytsia: TOV «Merkiuri-Podillia»: 255. [Дзюблик ОЯ. (2016). Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі-Поділля»: 255].
- EURO WHO. (2011). World health day 2011 antibiotic resistance no action today nocure tomorrow. Past themes of worldhealth day. URL: <https://www.euro.who.int/ru/about-us/whd/past-themes-of-worldhealth-day/world-health-day-2011-antibiotic-resistance-no-action-today-nocure-tomorrow>.
- Feshchenko Yul, Dziublyk Ola. (2020). *Nehospitalna pnevmonii*. K.: Samit-knyha: 468. [Фещенко ЮІ, Дзюблик ОЯ. (2020). Негоспітальна пневмонія. К.: Саміт-книга: 468].
- Firth A, Prathapan P. (2020). Azithromycin: The First Broad-spectrum Therapeutic. *Eur J Med Chem*. 1; 207: 112739. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112739. PMID: 32871342; PMCID: PMC7434625.
- Gerber JS. (2021). Antibiotic Stewardship in Pediatrics. 147 (1): e2020040295. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-040295>.
- Ghimire JJ, Jat KR, Sankar J. (2022). Azithromycin for Poorly Controlled Asthma in Children: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 161 (6): 1456–1464. doi: 10.1016/j.chest.2022.02.025.
- Hahn DL. (2022). Azithromycin Response in Uncontrolled Asthma in Children: Binary or Continuous? *Chest*. 162 (1): e61. doi: 10.1016/j.chest.2022.02.055. PMID: 35809954.
- Hardman SJ, Shackley FM, Ugonna K, Darton TC et al. (2023). Seasonal Azithromycin use in paediatric protracted bacterial bronchitis does not promote antimicrobial resistance but does modulate the nasopharyngeal microbiome. *Int. J. Mol. Sci*. 24: 16053. <https://doi.org/10.3390/ijms242216053>.
- Heidary M, Ebrahimi Samangani A, Kargari A, Kiani Nejad A, Yashmi I, Motahar M et al. (2022). Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *J Clin Lab Anal*. 36 (6): e24427. doi: 10.1002/jcla.24427. PMID: 35447019; PMCID: PMC9169196.
- Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. (2011). Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 128 (6): 1053–1061.
- Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD et al. (2019). British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 74 (S1): 1–69. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212463.
- Ivaska L, Barkoff AM, Mertsola J, He Q. (2022). Macrolide Resistance in *Bordetella pertussis*: Current Situation and Future Challenges. *Antibiotics (Basel)*. 7; 11 (11): 1570. doi: 10.3390/antibiotics11111570. PMID: 36358225; PMCID: PMC9686491.
- Khaytovich, N. (2022). Rational Antibiotic Therapy of Respiratory Infections in Children. *Child's health*. (8.51): 139–146. [Хайтович Н. (2022). Раціональна антибіотикотерапія респіраторних інфекцій у дітей. Здоров'я дитини. (8.51): 139–146]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.8.51.2013.85052>.
- Klingmann V, Vallet T, Münch J et al. (2023). Dosage Forms Suitability in Pediatrics: Acceptability of Antibiotics in a German Hospital. *Antibiotics (Basel)*. 7; 12 (12): 1709. doi: 10.3390/antibiotics12121709. PMID: 38136743; PMCID: PMC10740640.
- Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG et al. (2020). Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med*. 8: 493–505. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8.
- Kramarev S. (2021). Rational Antibiotic Therapy of Respiratory Tract Diseases in Children. *Child's health*. (1.69): 114–118. [Крамарев С. (2021). Раціональна антибіотикотерапія захворювань дихальних шляхів у дітей. Здоров'я дитини. (1.69): 114–118]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.1.69.2016.73728>.
- Kramarov SO, Seriakova Yu. (2023). Azithromycin in the clinic of infectious diseases. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 1 (129): 106–113. doi: 10.15574/SP2023.129.106.
- Kricker JA, Page CP, Gardarsson FR, Baldursson O, Gudjonsson T, Parnham MJ et al. (2021, Oct). Nonantimicrobial actions of macrolides: overview and perspectives for future development. *Pharm. Rev*. 73: 1404–1433. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000300>.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V et al. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 27 (4): 520–531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.

24. Luisi F, Roza CA, Silveira VD et al. (2020). Azithromycin administered for acute bronchiolitis may have a protective effect on subsequent wheezing. *J Bras Pneumol.* 2; 46 (3): e20180376. doi: 10.36416/1806-3756/e20180376. PMID: 32130359; PMCID: PMC8650811.
25. Martinez-Gonzalez NA, Coenen S, Plate A et al. (2017). The impact of interventions to improve the quality of prescribing and use of antibiotics in primary care patients with respiratory tract infections: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 7: e01625.
26. McMullan BJ, Mostaghim M. (2015). Prescribing azithromycin. *Aust Prescr.* 38 (3): 87–89. doi: 10.18773/austprescr.2015.030. PMID: 26648627; PMCID: PMC4653965.
27. Niankovskiy SL. (2019). Ratsionalna antybiotykoterapiia u ditei: suchasni rekomendatsii. *Zdorov'ia Ukrainy. Tematychnyi nomer «Pediatriia».* 3: 50. [Няньковський СЛ. (2019). Рациональна антибіотикотерапія у дітей: сучасні рекомендації. *Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія».* 3: 50].
28. Nori P, Cowman K, Chen V et al. (2021). Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 42 (1): 84–88. doi: 10.1017/ice.2020.368.
29. Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. (2021). Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int. J. Mol. Sci.* 22: 9834. <https://doi.org/10.3390/ijms22189834>.
30. Pan X, Liu Y, Luo J et al. (2022). The efficacy and safety of azithromycin in treatment for childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 57 (3): 631–639. doi: 10.1002/ppul.25783. PMID: 34862766.
31. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ et al. (2014). Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 143 (2): 225–245. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.
32. Plewig G, Schopf E. (1975). Anti-inflammatory effects of antimicrobial agents: an in vivo study. *J. Invest. Dermatol.* 65 (6): 532–536.
33. Salimanov AH. (2016). Stratehichniy plan dii Ukrainy z profilaktyky infektsii, pov'iazanykh z nadanniam medychnoi dopomohy ta antymikrobnoi rezystentnosti. K.: Ahrar Media Grup: 380. [Салманов АГ. (2016). Стратегічний план дій України з профілактики інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги та антимікробної резистентності. К.: Аграр Медіа Груп: 380].
34. Smieszek T, Pouwels KB, Dolk FCK et al. (2018). Potential for reducing inappropriate antibiotic prescribing in English primary care. *J Antimicrob Chemother.* 73: 36–43. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx500>.
35. Song G, Zhang Y, Yu S et al. (2023). Efficacy and safety of macrolides in the treatment of children with bronchiectasis: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 94: 1600–1608. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02591-5>.
36. Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH et al. (2016). Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1–3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 4 (1): 19–26. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00500-7. PMID: 26704020; PMCID: PMC7164820.
37. Sun J, Li Y. (2022). Long-term, low-dose macrolide antibiotic treatment in pediatric chronic airway diseases. *Pediatr Res.* 91: 1036–1042. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01613-4>.
38. Swainston HT, Keam SJ. (2007). Azithromycin extended release: a review of its use in the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia in the US. *Drugs.* 67: 773–792. doi: 10.2165/00003495-200767050-00010.
39. Telegram-kanal «Pediatriia ta alerholohiia z Kryvopustovymy». [Telegram-канал «Педіатрія та алергологія з Кривопустовими»]. URL: <https://t.me/+r1336kEWUOAxNWJi>.
40. Thomas D, Gibson PG. (2022). Long-term, low-dose Azithromycin for uncontrolled asthma in children. *Chest.* 162 (1): 27–29. doi: 10.1016/j.chest.2022.03.035. PMID: 35809932.
41. Ukkonen RM, Renko M, Kuitunen I. (2023). Azithromycin for acute bronchiolitis and wheezing episodes in children – a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Res.* 56: 58Z. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02953-z>.
42. Ukuhor HO. (2021). The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. *J Infect Public Health.* 14 (1): 53–60. doi: 10.1016/j.jiph.2020.10.018. PMID: 33341485; PMCID: PMC7831651.
43. Vallet T, Bensouda Y, Saito J et al. (2021). Exploring Acceptability Drivers of Oral Antibiotics in Children: Findings from an International Observational Study. *Pharmaceutics.* 13: 1721. doi: 10.3390/pharmaceutics13101721.
44. World Health Organisation. (2005). Antimicrobial resistance: a threat to global health security. URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/20247>.
45. Yang J. (2020). Mechanism of azithromycin in airway diseases. *J Int Med Res.* 48 (6): 300060520932104. doi: 10.1177/0300060520932104. PMID: 32589092; PMCID: PMC7323306.
46. Zeng L. (2020). Safety of azithromycin in pediatrics: a systematic review and analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 76 (12): 1709–1721. doi: 10.1007/s00228-020-02956-3.
47. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. (2018). The Immunomodulatory Effects of Macrolides-A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front Immunol.* 13: 9: 302. doi: 10.3389/fimmu.2018.00302. PMID: 29593707; PMCID: PMC5859047.
48. Zupanets IA, Bezuhla NP, Lybina VV, Kudryts YV, Kuvaiskov YuH. (2013). Otsinka vzaïmozamïnnosti Azymedu – bioekvivalentnist dovedena! *Liky Ukrainy.* 1 (167): 1–4. [Зупанець ІА, Безугла НП, Либіна ВВ, Кудрис ІВ, Кувайсков ЮГ. (2013). Оцінка взаємозамінності Азимеду – біоеквівалентність доведена! *Ліки України.* 1 (167): 1–4].
49. Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, Yu HR. (2021). Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 54 (4): 557–565. doi: 10.1016/j.jmii.2020.10.002. PMID: 33268306.

Відомості про авторів:

Речкіна Олена Олександрівна — д. мед. н., ст. н. с., зав. відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України". Адреса: м. Київ, вул. М. Амосова, 10. <https://orcid.org/0000-0002-7545-8572>.
Стаття надійшла до редакції 21.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.



Azithromicin АЗИМЕД®

Інфекції долає просто,
незалежно від зросту



► Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴

► Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{1, 2, 3}

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{1, 2, 3}

Склад. Діюча речовина: азитроміцин (azithromycin). 1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок для оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг; 2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 15 мл, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок для оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг. Допоміжні речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, кантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль. Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії. Фармакотерапевтична

група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10. Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні підерматози. Проти-показання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну

можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків. Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту – нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу). Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок для оральної суспензії: для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої або прокип'яченої охолодженої води у флакон

з 400 мг азитроміцину; застосовують дітям з масою тіла від 5 кг до 15 кг. Азимед 15 мл оральної суспензії 200 мг/5 мл: до вмісту флакона додати 8,3 мл води. Об'єм отриманої суспензії становить приблизно 20 мл. Азимед 30 мл оральної суспензії 200 мг/5 мл: до вмісту флакона додати 14,5 мл води. Об'єм отриманої суспензії становить приблизно 35 мл. Застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг. Азимед, порошок для оральної суспензії, 100 мг/5 мл. Р.П.: № UA/7234/03/02 з 01.08.2017 р. Азимед, порошок для оральної суспензії, 200 мг/5 мл. Р.П.: № UA/7234/03/01 з 14.07.2017 р.

Азимед®, таблетки¹

Діюча речовина: азитроміцин (азитроміцин); 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10. Показання. Інфекції,

спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні підерматози, лікування

неяких форм Акуе вульгаріс; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені та ускладнені уретрит/цервіцит, спричинений Chlamydia trachomatis. Проти-показання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість

ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків. Побічні реакції. Свербіж, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу). Азимед, таблетки Р.П.: № UA/7234/02/01 з 08.05.2015 р.

1) Азимед® 500 мг № 3. 2) Азимед® 200 мг/5 мл по 15 мл; Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл. 3) Азимед® 100 мг/5 мл. 4) Оцінка взаємозамінності Азімеда – біоеквівалентність доведена і А. Зупанец, д. мед. н., професор; Н. П. Безуглая, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. біол. н.; И. Н. Орлова, И. В. Кудрис, Ю. Г. Курайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ПП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»; Корпорація «Артеріум», Київ, № 1 (167) / 2013, «Ліки України». Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139).

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Азимед, порошок для оральної суспензії, та ЛЗ Азимед, таблетки. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 31.01.2024 р.

VI МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
18–19 листопада 2024 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

V міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com