

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

# ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

3(123)/2022

Передплатний індекс 09850

---

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



КИЇВ 2022

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

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

# MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

## Scientific and Practical Journal

### Emeritus Editor

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

### Editor in Chief

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

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

### Chief Scientific Adviser

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

### Deputy Editor in Chief

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

### Scientific Editor

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

**Project Director D.O. Bakhtiyarova**

**Executive Editor I.O. Sheiko**

**Layout and design V.S. Scherbatykh**

## EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)

Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)

Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)

Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)

Veres Gabor (Budapest, Hungary)

Volkha A.P. (Kyiv, Ukraine)

Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)

Hubertus von Voss (Munich, Germany)

Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)

Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)

Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)

Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kozhyavkin V.I. (Kyiv, Ukraine)

Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)

Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)

Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)

Labbe A. (Clermont–Ferrand, France)

Livi P. (Florence, Italy)

Linne T. (Stockholm, Sweden)

Mazur A. (Warsaw, Poland)

Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)

Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)

Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)

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

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)

Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)

Pilosoff V. (Sofia, Bulgaria)

Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)

Puzievicz–Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)

Rosenthal M. (London, Great Britain)

Simanis R. (Riga, Latvia)

Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)

Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)

Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)

Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)

Husain S. (London, Great Britain)

Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)

Soder O. (Stockholm, Sweden)

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

Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

### PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

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

Publishing frequency – 8 Times/Year

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

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No.03 from 20.04.2022

Passed for printing 28.04.2022

### Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»

p/b 80, Kyiv, Ukraine, 04211

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

E mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto: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. 29.04/01 from 29.04.2022

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

printing house, Prichalnaya Str. 5,

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

Certificate A00No.777897 from 06.07.2009

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

© Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2022

© Bakhtiyarova D.O., 2022

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

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

**Kyiv 2022**

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

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

# СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

## Шеф-редактор

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

## Головний редактор

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

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

## Головний науковий консультант

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

## Заступник головного редактора

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

## Науковий редактор

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

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)

Аряев М.Л. (Одеса, Україна)

Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)

Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)

Вайделієне Л. (Каунас, Литва)

Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)

Волоха А.П. (Київ, Україна)

Горовенко Н.Г. (Київ, Україна)

Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)

Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)

Ємець І.М. (Київ, Україна)

Зайченко Г.В. (Київ, Україна)

Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)

Квашніна Л.В. (Київ, Україна)

Козявкін В.І. (Київ, Україна)

Косаковський А.Л. (Київ, Україна)

Крамарьов С.О. (Київ, Україна)

Куртяну А.М. (Кишинів, Молдова)

Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)

Ліві П. (Флоренція, Італія)

Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)

Мазур А. (Варшава, Польща)

Марушко Ю.В. (Київ, Україна)

Моїсеєнко Р.О. (Київ, Україна)

Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)

Няньковський С.Л. (Львів, Україна)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)

Охотнікова О.М. (Київ, Україна)

Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)

Пилософф В. (Софія, Болгарія)

Починок Т.В. (Київ, Україна)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)

Пузієвич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)

Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)

Сіманіс Р. (Рига, Латвія)

Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)

Сміян А.І. (Суми, Україна)

Уманець Т.Р. (Київ, Україна)

Урбанас В. (Вільнюс, Литва)

Усоніс В. (Вільнюс, Литва)

Халджианаїс А. (Нікосія, Кіпр)

Хусайн Ш. (Лондон, Велика Британія)

Чернишов В.П. (Київ, Україна)

Шадрін О.Г. (Київ, Україна)

Шедер О. (Стокгольм, Швеція)

Шунько Є.Є. (Київ, Україна)

Янковський Д.С. (Київ, Україна)

## ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

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

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

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу – 8 разів на рік

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

Затверджено вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 20.04.2022, протокол №03  
Підписано до друку 28.04.2022

### Адреса для листування:

ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,

«Сучасна педіатрія. Україна»

а/с 80, м.Київ-211, Україна, 04211,

Тел./факс: +38 044 498-08-80

E-mail: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto: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. № 29.04/01 від 29.04.2022

Надруковано з готових фотоформ у типографії

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

тел. (044) 550-52-44

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

A00 № 777897 від 06.07.2009 р.

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

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

© Бахтіярова Д.О., 2022

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

**Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»**

**Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.**

**Передплатний індекс 09850**

**Київ 2022**

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

3(123)/2022

**ЗМІСТ**

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Волоха А.П., Лісовська Г.М.,  
Бондаренко А.В., Гільфанова А.М.*  
**Стан захищеності  
імунокомпроментованих  
пацієнтів від кору, краснухи,  
дифтерії та правця**

*Бредун О.Ю., Косаківська І.А.,  
Мельников О.Ф.*  
**Функціональний резерв піднебінних  
мигдаликів у дітей за результатами  
оцінки імунологічних показників**

*Ковальчук Т.А., Лучишин Н.Ю.*  
**Рівень функціонування адаптаційних  
механізмів серцево-судинної  
системи в дітей із синкопе  
різного генезу**

*Борисова Т.П., Самсоненко С.В.*  
**Важливість визначення ренального  
тубулярного біомаркера KIM-1  
у дітей з ювенільним  
ідіопатичним артритом**

*Лісецька І.С.*  
**Стан тканин пародонту  
в осіб підліткового та юнацького віку,  
що палять**

**CONTENT**

**ORIGINAL ARTICLES**

**5** *Volokha A.P., Lisovska H.M.,  
Bondarenko A.V., Hilfanova A.V.*  
**The protection of  
immunocompromised patients  
against measles, rubella,  
diphtheria and tetanus**

**12** *Bredun O., Kosakivska I.,  
Melnikov O.*  
**Palatine tonsils functional reserve  
in children by immunological  
indicators evaluation**

**16** *Kovalchuk T.A., Luchyshyn N. Yu.*  
**Level of cardiovascular  
adaptations in children  
with the different types  
of syncope**

**27** *Borysova T.P., Samsonenko S.V.*  
**Significance of determination  
of kidney of tubular biomarker  
KIM-1 in children with juvenile  
idiopathic arthritis**

**33** *Lisetska I.S.*  
**The condition of periodontal  
tissues in teenagers  
and young adults who smoke**

## ОГЛЯДИ

Куріліна Т.В., Марушко Т.В.,  
Писарев А.О., Гляделова Н.П.,  
Тараненко Т.В., Лазаренко І.Ф.  
**Сучасні погляди на харчування дітей  
з муковісцидозом**

Банадига Н.В.  
**Проблема поліомієліту:  
загроза чи реальність?**

Ющенко Л.О., Олійник В.С.,  
Тихолаз О.В., Мантак Г.І.,  
Тихолаз В.О.  
**Основні питання  
вакцинації дітей  
та підлітків проти COVID-19**

Ошлянська О.А., Охотнікова Л.В.,  
Квашніна Л.В.  
**До питання про харчування дітей  
з ревматичними хворобами**

Марушко Ю.В., Костинська Н.Г.,  
Гищак Т.В., Марушко Т.В.  
**Біологічна роль хрому  
і вплив змін його вмісту  
на перебіг ожиріння та артеріальної  
гіпертензії в дітей  
(огляд літератури,  
власні дослідження)**

Боярчук О.Р.  
**Сучасні підходи до лікування  
вроджених нейтропеній**

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дорош О.І., Душар М.І.,  
Масинник Ю.С., Стегніцька М.В.  
**Тирозинемія типу I  
у дитини: з досвіду  
гематолога**

Боярчук О.Р., Никитюк С.О.,  
Борис З.Я., Левенець С.С.,  
Шило О.Р.  
**Клінічний випадок тромбозу вен  
печінки в дитини з COVID-19**

## REVIEWS

38 Kurilina T.V., Marushko T.V.,  
Pysariev A.O., Hliadielova N.P.,  
Taranenko T.V., Lazarenko I.F.  
**Modern view on the nutrition of  
children with cystic fibrosis**

47 Banadyha N.V.  
**The polymyelite problem:  
a threat or a reality?**

55 Yushchenko L.O., Oliynyk V.S.,  
Tikholaz O.V., Mantak G.I.,  
Tikholaz V.O.  
**The main issues of children and  
adolescents vaccination  
against COVID-19**

66 Oshlianska O.A., Okhotnikova O.M.,  
Kvashnina L.V.  
**On the question of nutrition of children  
with rheumatic diseases**

73 Marushko Yu.V., Kostynska N.G.,  
Hyshchak T.V., Marushko T.V.  
**The biological role of chromium  
and the impact of changes  
in its content on the course  
of obesity and hypertension in  
children (literature review, own  
research)**

80 Boyarchuk O.R.  
**Modern approaches to the treatment  
of congenital neutropenia**

## CLINICAL CASE

85 Dorosh O.I., Dushar M.I.,  
Masynnyk Yu.S., Stegnitskaya M.V.  
**Tyrosinemia type I in a child,  
experience of a hematologist.  
Clinical case**

94 Boyarchuk O.R., Nykytyuk S.O.,  
Borys Z.Ya., Levenets S.S.,  
Shylo O.R.  
**Hepatic vein thrombosis  
in a child with COVID-19: clinical case**

УДК 616.915:616.916.1:616.931:616.981.551]-052-084:615.37

**А.П. Волоха, Г.М. Лісовська, А.В. Бондаренко, А.М. Гільфанова**

## Стан захищеності імунокомпроментованих пацієнтів від кору, краснухи, дифтерії та правця

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 5-11. doi 10.15574/SP.2022.123.5

**For citation:** Volokha AP, Lisovska HM, Bondarenko AV, Hilfanova AV. (2022). The protection of immunocompromised patients against measles, rubella, diphtheria and tetanus. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 5-11. doi 10.15574/SP.2022.123.5.**Мета** — вивчити стан захищеності від вакцинерованих інфекцій у дітей з первинними імунодефіцитами (ПІД) та в дітей, які отримують імуносупресивну терапію.**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження був рівень напруженості гуморального імунітету проти вірусних (кір, краснуха) і бактеріальних (дифтерія, правець) вакцинерованих інфекцій в імунокомпроментованих пацієнтів. Захисний рівень специфічних антитіл класу IgG проти вакцинальних антигенів спостерігався у 58 дітей з ПІД та 20 дітей, які отримують імуносупресивну терапію. Серед 58 дітей з ПІД було 26 дітей зі збереженою функцією антитілоутворення та 32 дитини з дефіцитами антитілоутворення та комбінованими імунодефіцитами, які перебувають на замісній терапії препаратами імуноглобулінів. Стан напруженості імунітету імунокомпроментованих пацієнтів порівнювали з показниками здорових дітей групи контролю.**Результати.** У групі дітей із ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення, щеплених вакциною проти кору та краснухи, захисний рівень антитіл проти кору мали 94,4%, проти краснухи — 100%. Захищеними від правця були 78,6% щеплених дітей цієї групи і лише 57,1% — від дифтерії. Усі діти з ПІД із порушенням антитілоутворення, які отримують замісну терапію препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ), були захищені проти кору, краснухи, дифтерії та правця. Серед 10 пацієнтів на імуносупресивній терапії, щеплених вакциною проти кору та краснухи, антитіла проти вірусу кору в захисному титрі відмічалися у 80%, краснухи — у 90% дітей. Майже всі діти з ревматичними захворюваннями на імуносупресивній терапії, щеплені проти правця та дифтерії, були захищені від цих збудників, за винятком 2 (14,2%) із 14 дітей, які не мали антитіл до дифтерії. Діти з гломерулонефритом із нефротичним синдромом мали недостатній захист від дифтерії та правця, лише 3 (50%) із 6 дітей мали антитіла в захисному титрі проти правця, у жодного пацієнта з цією патологією не виявлено антитіл проти дифтерії.**Висновки.** За отриманими даними, більшість пацієнтів із ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення можуть формувати достатню імунну відповідь на щеплення проти вірусних (кір, краснуха) та бактеріальних (правець) інфекцій. Замісна терапія препаратами ВВІГ дає змогу захистити дітей з ПІД, які мають порушення функції антитілоутворення, від вакцинерованих інфекцій. Більшість дітей з ревматичними захворюваннями, вакцинованих за Календарем профілактичних щеплень до початку імуносупресивної терапії, зберігають поствакцинальний захист антитіл проти вакцинерованих інфекцій. Імунний захист від вакцинерованих інфекцій знижений у хворих на гломерулонефрит із нефротичним синдромом, вони потребують ретельного спостереження і за необхідності проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** первинний імунодефіцит, замісна терапія, діти, вакцинація, імуносупресивна терапія, специфічні антитіла кору, краснухи, дифтерії та правця.

### The protection of immunocompromised patients against measles, rubella, diphtheria and tetanus

**A.P. Volokha, H.M. Lisovska, A.V. Bondarenko, A.M. Hilfanova**

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to study the state of protection against vaccine-controlled infections in children with primary immunodeficiency (PID) and in children on immunosuppressive therapy.**Materials and methods.** The object of the study was the level of intensity of humoral immunity against viral (measles, rubella) and bacterial (diphtheria, tetanus) vaccine-controlled infections in immunosuppressed patients. Protective levels of specific IgG antibodies against vaccine antigens were determined in 58 children with primary immunodeficiency and 20 children receiving immunosuppressive therapy. Among the 58 children with primary immunodeficiency, there were 26 children with preserved antibody function and 32 children with antibody deficiencies and combined immunodeficiencies on immunoglobulin replacement therapy. The state of immunity of immunocompromised patients was compared with that of healthy children in the control group.**Results.** In the group of children with PID with preserved antibody function, vaccinated against measles, rubella and 94.4% of children had a protective level of antibodies against measles, 100% of children against rubella. 78.6% of vaccinated children in this group were protected against tetanus and only 57.1% were protected against diphtheria. All children with PID with impaired antibody production receiving intravenous immunoglobulin replacement therapy (IVIG) were protected against measles, rubella, diphtheria, and tetanus. Among 10 patients on immunosuppressive therapy vaccinated against measles and rubella, antibodies to the measles virus in the protective titer were detected in 80% of children, to rubella — in 90% of patients in this group. Almost all children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy vaccinated against tetanus and diphtheria were protected against these pathogens, except for 2 out of 14 (14.2%) children who did not have antibodies to diphtheria. Children with glomerulonephritis with nephrotic syndrome had insufficient protection against diphtheria and tetanus, only 3 out of 6 (50%) children had antibodies in the protective titer against tetanus, no patient with this pathology had antibodies against diphtheria.**Conclusions.** The findings of the studies suggest that most patients with PID with preserved antibody function may develop a sufficient immune response to vaccination against viral (measles, rubella) and bacterial (tetanus) infections. IVIG replacement therapy protects children with PID against vaccine-controlled infections that impair antibody production. Most children with rheumatic diseases vaccinated according to the Calendar before starting immunosuppressive therapy retain postvaccination protection of antibodies against vaccine-controlled infections. Immune protection against vaccine-controlled infections is reduced in patients with glomerulonephritis with nephrotic syndrome, they need close monitoring and, if necessary, replacement therapy with immunoglobulins.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** primary immunodeficiency, replacement therapy, children, vaccination, immunosuppressive therapy, specific antibodies to measles, rubella, diphtheria and tetanus.

## Вступ

**Х**ронічні хвороби та імуносупресія підвищують ризик захворюваності на вакцинеровані інфекції, частоту виникнення ускладнень і рівень смертності від цих інфекцій [1,14]. Безпечна вакцинація та досягнення адекватної серологічної відповіді на неї стають життєво важливими аспектами супроводження таких пацієнтів [17]. Водночас імунна відповідь на щеплення в імуноскомпроментованих осіб може бути недостатньою [16,18]. Ефективність вакцинації в осіб з імунодефіцитами залежить від характеру ураження імунної системи та ступеня імуносупресії [14]. Серед імуноскомпроментованих осіб виділяють первинні (вроджені) імунодефіцити (ПІД) та вторинні імунодефіцити. На сьогодні описано понад 450 нозологічних форм ПІД, для більшості з яких підтверджено генетичну етіологію. ПІД різняться за характером порушення функцій імунної системи та ступенем імуносупресії, від яких залежить схильність до інфекцій, а також відповідь на імунізацію та ризики ускладнень після вакцинації живими вакцинами [2,3,15]. Пацієнти з первинними дефіцитами антитілоутворення отримують замісну терапію препаратами імуноглобуліну і залежать від наявності в них захисного рівня специфічних антитіл проти інфекційних збудників, у тому числі вакцинерованих інфекцій [5,15]. Діти з ПІД, у яких збережена функція антитілоутворення, здатні формувати імунну відповідь на щеплення, хоча можуть швидше втрачати її з часом. Обмеження у проведенні вакцинації дітей з ПІД стосуються застосування живих вакцин за наявності ураження клітинної ланки імунітету. Навіть субоптимальна поствакцинальна імунна відповідь важлива в захисті від інфекційних хвороб в осіб із ПІД з частково збереженою функцією антитілоутворення [17].

Вторинні імунодефіцити — набуті стани з втратою або дефіцитом компонентів імунної системи, зумовленим прогресуванням деяких захворювань або їх лікуванням. Проведення імуносупресивної терапії в дітей з ревматичними захворюваннями пригнічує імунну відповідь, можлива втрата імунної пам'яті після попередньо проведених щеплень [9]. Пацієнти з гломерулонефритом із нефротичним синдромом також є вразливою групою щодо вакцинерованих інфекцій, оскільки поствакцинальний імунітет може знижуватися на тлі імуносупре-

сивної терапії, а також характерна втрата специфічних антитіл при протеїнурії [5,14].

Захист від вакцинерованих інфекцій в імуноскомпроментованих пацієнтів є надзвичайно актуальним в Україні. Колективний імунітет проти вакцинерованих інфекцій недостатній, про що свідчать епідемія кору в період 2017–2019 рр., періодичні спалахи поліомієліту. За останні роки в Україні реєструються поодинокі випадки захворювання на дифтерію та правець [6].

Тому актуальним є вивчення імунного захисту від вакцинерованих інфекцій в імуноскомпроментованих осіб. Дослідження, проведені у світі, свідчать про різний рівень захисту від інфекційних хвороб дітей та дорослих, які отримують імуносупресивну терапію. В Україні практично немає даних щодо імунного захисту дітей з ПІД від вакцинерованих інфекцій.

**Мета** дослідження — вивчити стан імунного захисту від вакцинерованих інфекцій у пацієнтів із ПІД та в дітей, які отримують імуносупресивну терапію.

## Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети в імуноскомпроментованих пацієнтів визначали рівень напруженості гуморального імунітету проти вірусних (кір, краснуха) та бактеріальних (дифтерія, правець) вакцинерованих інфекцій. Дослідження проводили в КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1», на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Рівень специфічних антитіл класу IgG проти вакцинальних антигенів визначали у 58 дітей з ПІД, у 20 дітей, які отримують імуносупресивну терапію, та 18 вакцинованих дітей без імуносупресії, які становили групу контролю. Серед 58 дітей з ПІД було 26 дітей із ПІД, які мали збережену або частково збережену функцію антитілоутворення, та 32 дитини з первинними дефіцитами антитілоутворення та комбінованими імунодефіцитами, які отримували замісну терапію препаратами імуноглобулінів. У групі 20 дітей, які отримували імуносупресивну терапію, було 6 дітей з гломерулонефритом із нефротичним синдромом, 13 дітей з ревматичними захворюваннями та 1 дитина з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом.

У спостережуваних дітей проводили загальноклінічні (збір інформації про тривалість та

схеми лікування імуносупресивними препаратами, про тривалість та дози замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном (ВВІГ) у пацієнтів із ПІД) та епідеміологічні (збір інформації про вакцинальний статус у пацієнтів основних груп дослідження та групи контролю) методи дослідження.

Для визначення рівня специфічних антитіл класу IgG до кору, краснухи, дифтерії, правця застосовували метод імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA) (Enzygnost, захисний титр антитіл до кору — >150 МО/мл, до краснухи — >4 МО/мл, IBL International GmbH, захисний титр антитіл до дифтерії та правця — >0,1 МО/мл). Аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів математичної статистики із використанням середніх величин з оцінкою достовірності розбіжностей у досліджуваних групах за допомогою Т-критерію Стьюдента і критерію Манна—Уїтні.

Математичну обробку даних дослідження виконували із застосуванням стандартних статистичних пакетів «Excell» та «Statistica 6.0».

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

## Результати дослідження та їх обговорення

### **1. Характеристика пацієнтів та їхнього вакцинального статусу.**

Діти основних груп дослідження та групи контролю отримали щеплення дифтерійним та правцевим анатоксинами в складі вакцини АКДП/АаКДП та ревакцинацію вакцинами АаКДП/АДП/АДП-м. Вакцинація проти кору та краснухи проведена вакциною КПК.

Групу дітей з ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення (n=26) становили: пацієнти із дефіцитом субкласів IgG (2); пацієнти із селективним дефіцитом IgA (2); пацієнти із загальним варіабельним імунодефіцитом (2); дитина з транзиторною гіпогаммаглобулінемією (1); пацієнти з гіпогаммаглобулінемією недиференційованою (2); дитина з комбінованим імунодефіцитом не уточненим (1); пацієнти із синдромом гіпергаммаглобулінемії Е (2); дитина із синдромом Луї—Бар (1); дитина із синдромом Ханнекем (1); пацієнти з хронічною гранулематозною хворобою (2); дитина із синдромом активованої фосфоінозитол-3-кінази, APDS I типу (1); пацієн-

ти з імунодефіцитом недиференційованим (9). Діти цієї групи мали нормальний або частково знижений рівень IgG у сироватці крові і на момент обстеження не отримували замісної терапії імуноглобулінами. Серед пацієнтів цієї групи були діти з вродженими дефектами фагоцитозу та дефектами імунної дизрегуляції. Вік дітей на момент обстеження становив від 4 до 17 років (у середньому — 10,7±0,9 року). З цієї групи дослідження вакцинацію проти кору та краснухи отримали 18 дітей (7 дітей — 1 доза, 11 дітей — 2 дози). Проти дифтерії та правця вакциновані 14 дітей, повністю отримали вакцинацію згідно з Календарем профілактичних щеплень проти дифтерії та правця 7 із 14 дітей.

Серед 32 дітей з ПІД, які отримують замісну терапію ВВІГ, були пацієнти з різними формами гіпогаммаглобулінемії: спадковою гіпогаммаглобулінемією (14); загальним варіабельним імунодефіцитом (5); дефіцитом субкласів імуноглобуліну G1 (2); дефіцитом субкласів імуноглобуліну G1+G3 (2); дитина із синдромом гіперімуноглобулінемії М (1); дитина з дефіцитом специфічних антитіл (1) та дитина із гіпогаммаглобулінемією недиференційованою (1). Також замісну терапію препаратами імуноглобулінів отримував 1 пацієнт із синдромом Ніймеген, 1 пацієнт із ПІД недиференційованим, 1 хворий з X-зчепленим лімфопроліферативним синдромом та 3 пацієнти із синдромом гіперімуноглобулінемії Е. Вік дітей на момент обстеження становив від 4 до 17 років (у середньому — 10,0±0,7 року). Усім дітям цієї групи дослідження замісну терапію ВВІГ призначили як основний метод компенсації імунної недостатності в дозі 200–800 мг/кг/місяць. Рівень антитіл проти кору і краснухи, взятий перед наступним введенням імуноглобуліну (передтрансфузійний), визначали в сироватці крові. Інтервал між введеннями препаратів імуноглобуліну становив 4–4,5 тижня. Тривалість замісної терапії на момент обстеження становила від 6 місяців до 8 років.

Серед 20 вакцинованих дітей на імуносупресивній терапії були 6 пацієнтів із гломерулонефритом із нефротичним синдромом; 9 пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА); 2 дитини із системною склеродермією; 1 дитина з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом; 1 дитина із системним червоним вовчаком та 1 пацієнт із недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини.

Діти цієї групи отримували імуносупресивну терапію терміном від 1 місяця до 8 років



Таблиця 1

Стан захищеності від кору та краснухи в дітей обстежених груп

Показник	Група дітей з ПІД зі збереженою антитілоутворення (n=18)	Група дітей з ПІД на замісній терапії ВВІГ (n=24)	Група дітей на імуносупресивній терапії (n=10)	Група контролю (n=15)
<b>Наявність захисного рівня антитіл</b>				
Проти кору, абс. (%)	17 (94,4)	24 (100,0)	8 (80)	15 (100,0)
Проти краснухи, абс. (%)	18 (100,0)	24 (100,0)	8 (80)	14 (93,3)
<b>Середній рівень антитіл</b>				
Проти кору, МО/мл	3549,2±233,3	1580,1±233,4*,**	12579±7981*	7578,9±2630**
Проти краснухи, МО/мл	222,9±54,9	121,6±24,8	105,9±30,2	145,4±77,5

Примітки: \* — різниця достовірна між показниками групи дітей на замісній терапії ВВІГ, групи дітей на імуносупресивній терапії (p<0,01),

\*\* — різниця достовірна між показником групи дітей на замісній терапії ВВІГ та показником групи контролю (p<0,01).

(у середньому — 1,56±0,45 року). Імуносупресивна терапія включала: комбіновану терапію преднізолоном 40 мг і метотрексатом 15 мг/м<sup>2</sup>/тиждень; монотерапію преднізолоном у дозі 15–60 мг/добу; монотерапію метотрексатом у дозі 7,5–15 мг/м<sup>2</sup>/тиждень; комбіновану терапію метотрексатом 12,5 мг та адалімуабом 40 мг; комбіновану терапію преднізолоном 60 мг і циклофосфамідом 50 мг; монотерапію метилпреднізолоном у дозі 5–20 мг/добу. Серед 20 дітей цієї групи високодозову імуносупресивну терапію отримували діти з гломеруло-нефритом, нефротичним синдромом — 6 (30%), 1 (5%) дитина із системним червоним вовчком, 2 (10%) дитини з ЮІА, 1 (5%) дитина з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом. Низькодозову імуносупресивну терапію на момент обстеження імунного захисту від дифтерії та правця отримували 7 (35%) дітей з ЮІА та 2 (10%) дитини із системною склеродермією, 1 (5%) дитина з недиференційованим дифузним захворюванням сполучної тканини.

Усі 20 дітей на імуносупресивній терапії були щеплені проти дифтерії та правця, 10 (50%) з них отримали щеплення вакциною КПК до початку лікування. З цієї групи дослідження 3 (30%) дитини мали дві дози вакцини КПК, інші 7 (70%) дітей були щеплені однією дозою вакцини КПК. У цій групі дітей оцінювали поствакцинальні антитіла до вакцинкованих вірусних та бактеріальних інфекцій. Середній вік дітей, які отримували імуносупресивну терапію, становив 10,6±1,2 року (ранг — 1–17 років).

Показники поствакцинального імунітету основних груп дослідження порівнювали з даними 18 дітей групи контролю (здорові вакциновані діти) віком від 3 до 16 років (у середньому — 9,2±0,9 року), серед яких повністю

щеплені проти дифтерії та правця 14 (77,8%) дітей, 2 дози — 1 (5,6%) дитина, 4 дози — 3 (16,7%) дитини. Щеплення проти кору та краснухи отримали 15 дітей групи контролю: 2 дози вакцини КПК отримали 11 (73,3%) дітей, 1 дозу — 4 (26,6%) дитини.

**2. Стан захищеності від вірусних вакцинкованих інфекцій.**

Для оцінки захищеності дітей досліджуваних груп від вірусних вакцинкованих інфекцій визначали рівень антитіл проти кору та краснухи (табл. 1).

За даними таблиці 1, захисну концентрацію антитіл класу IgG проти вірусу кору мали 94,4% дітей з ПІД, у яких була збережена функція антитілоутворення, усі діти були захищені від краснухи. Діти цієї групи не мали тяжкого ураження Т-клітинної та В-клітинної ланки імунної системи, вони отримали вакцинацію КПК згідно з Календарем профілактичних щеплень і, як свідчать дані дослідження, сформували імунну відповідь на вакцинальні антигени. Отже, у пацієнтів із ПІД зі збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення, без протипоказань до вакцинації живими атенуйованими вірусними вакцинами, перевагу потрібно надавати активній імунопрофілактиці вірусних інфекцій перед пасивною.

Дітям із тяжкими комбінованими імунодефіцитами протипоказана жива вакцина проти кору та краснухи, оскільки є ризик розвитку ускладнень. Тому для імунного захисту від кору та краснухи дітей із тяжкими імунодефіцитами необхідно регулярно проводити замісну терапію ВВІГ.

Усі діти з ПІД, які отримували замісну терапію ВВІГ, мали захисний рівень антитіл проти кору та краснухи перед наступним введенням препарату, що свідчить про їхній достат-

Таблиця 2

Рівень антитіл проти дифтерії та правця в імунокомпроментованих пацієнтах

Наявність специфічних антитіл	Група дітей з ПІД зі збереженою антитілоутворення (n=14)	Група дітей з ПІД на замісній терапії ВВІГ (n=32)	Група дітей, які отримують імуносупресивну терапію (n=20)	Група контролю (n=18)
Проти правця, абс. (%) >0,1 МО/мл 0,1–0,01 МО/мл	11 (78,6) 3 (21,4)	32 (100) –	17 (85) 3 (15)	16 (88,9) 2 (11,1)
Проти дифтерії, абс. (%) >0,1 МО/мл 0,1–0,01 МО/мл	8 (57,1) 6 (42,9)	32 (100) –	12 (60) 8 (40)	13 (72,2) 5 (27,8)
Середній рівень антитіл проти дифтерії	0,85±0,11	0,59±0,11*	0,76±0,09	1,18±0,34*
Середній рівень антитіл проти правця	2,3±0,69	1,58±0,2	1,82±0,45	1,8±0,41

Примітка: \* — різниця вірогідна між показниками групи дітей на замісній терапії та показником групи контролю (p=0,042).

ній захист від цих вакцинерованих інфекцій. Середній передтрансфузійний рівень антитіл до вірусу кору в них був найнижчим у групі ПІД з дефектами антитілоутворення і достовірно відрізнявся від показника дітей групи контролю, однак не виявлено вірогідної різниці в рівні антитіл проти краснухи. Отже, регулярне проведення замісної терапії ВВІГ забезпечує ефективний імунний захист від кору та краснухи.

Дослідження з США щодо визначення концентрації антитіл проти кору в передтрансфузійних зразках сироватки в 10 дітей з ПІД, які отримували замісну терапію препаратами імуноглобуліну для внутрішньовенного та підшкірного введення, показало, що середній рівень нейтралізуючих антитіл проти кору в пацієнтів був в 11 разів вищим за мінімальний захисний рівень антитіл [13]. Однак вчені з США та європейських країн вказують на поступове зниження кількості антитіл проти кору в зразках плазми донорів за останні десятиліття [11]. Так, в Ізраїлі дослідження концентрації антитіл проти кору в 17 пацієнтів із тяжкими гіпогаммаглобулінами на замісній терапії препаратами імуноглобулінів виявило низький рівень антитіл проти кору в переважній більшості дітей групи дослідження і осіб групи контролю [7]. Отже, імунний захист пацієнтів із гіпогаммаглобулінемією на замісній терапії проти кору залежить від концентрації антитіл проти вірусу кору в плазмі донорів. Як свідчать дані нашого дослідження та роботи інших вчених, замісна терапія препаратами імуноглобулінів у дозі 400–500 мг/кг кожні 4 тижні забезпечує достатній імунний захист від кору та краснухи.

Серед 10 дітей на імуносупресивній терапії, які отримали щеплення КПК (7 (70%) дітей — 1 доза, 3 (30%) дитини — 2 дози), захисний титр

антитіл проти кору мали 8 (80%) дітей, краснухи — 9 (90%) вакцинованих дітей.

При обстеженні 15 вакцинованих дітей групи контролю достатній імунний захист від кору та краснухи мали 12 (80%) дітей. Середня концентрація антитіл проти кору та краснухи в дітей з ревматичними захворюваннями на імуносупресивній терапії не відрізнялася від показника дітей групи контролю.

Відповідно до даних дослідження з Нідерландів, серед 400 пацієнтів з ЮІА поширеність захисної концентрації антитіл проти краснухи була значно нижчою (ВШ: 0,4; 95% ДІ: 0,3–0,7) порівняно зі здоровими особами групи контролю, тоді як показники серопротекції проти кору не різнилися між хворими та здоровими пацієнтами (ВШ: 1,4; 95% ДІ: 0,8–2,5) [9]. Дослідження стану поствакцинального захисту 90 дітей з ЮІА [9], показало недостатній захист пацієнтів від вакцинерованих інфекцій. Захисний рівень антитіл проти кору виявили у 45 (50%) дітей з ЮІА, проти краснухи — у 88 (98%). За отриманими даними, у дітей з ревматичними захворюванням, щеплених до початку імуносупресивної терапії, зберігається достатній імунний захист від вакцинерованих вірусних інфекцій.

### 3. Стан захищеності від бактеріальних вакцинерованих інфекцій.

За даними таблиці 2, у групі дітей з ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення, щеплених проти правця та дифтерії, захисний рівень антитіл проти правця мали 11 (78,6%) з 14 дітей, проти дифтерії — 8 (57,1%) дітей. Понад 40% (6 дітей) з ПІД не мали захисту від дифтерії, що свідчить про недостатній поствакцинальний рівень захисту дітей з ПІД зі збереженою антитілоутворення.

Під час обстеження 32 дітей з ПД з порушенням антитілоутворення, які отримували замісну терапію ВВІГ, виявлено, що всі діти мали достатній рівень захисту від правця та дифтерії. Хоча середній рівень антитіл проти правцевого та дифтерійного анатоксинів у передтрансфузійних зразках сироватки крові дітей з ПД вірогідно відрізнявся від показника дітей групи контролю, він був вищим за мінімальний захисний рівень від цих збудників.

Наявність специфічних антитіл у препаратах імуноглобуліну, що отримували діти, залежить від рівня напруженості імунітету в донорів, як поствакцинального, так і після перенесених інфекцій. Це підтверджують дані дослідників із Бразилії, які вказують на гарний захист від дифтерії, правця, кору та вітряної віспи у пацієнтів із тяжкими гіпогаммаглобулінеміями на замісній терапії ВВІГ. Рівень антитіл до вказаних збудників варіює в різних зразках препаратів імуноглобулінів, однак усі пацієнти мають захисний рівень антитіл проти цих вакцинкеро-ваних інфекцій [10].

У дітей з ПД, як отримували замісну терапію препаратами ВВІГ, ми провели дослідження взаємозв'язку наявності імунного захисту від вакцинкеро-ваних інфекцій з дозою та інтервалом між введенням ВВІГ. За отриманими даними, захисний рівень антитіл від дифтерії перед наступною дозою імуноглобуліну (за 16–35 днів після останньої інфузії) корелював із дозою імуноглобуліну (обернений зв'язок слабкої сили  $r=-0,17$ ), з інтервалом між введеннями препарату імуноглобуліну (прямий зв'язок слабкої сили  $r=0,06$ ) та передтрансфузійними рівнями імуноглобуліну (обернений зв'язок слабкої сили,  $r=-0,19$ ). Рівень захисту від правця перед наступною дозою імуноглобуліну (за 16–35 днів після останньої інфузії) також корелював із дозою імуноглобуліну (прямий зв'язок слабкої сили  $r=0,21$ ), з інтервалом між введеннями препарату імуноглобуліну (обернений зв'язок слабкої сили  $r=-0,05$ ) та передтрансфузійними рівнями імуноглобуліну (обернений зв'язок слабкої сили,  $r=-0,19$ ).

Водночас дослідники з Бразилії не виявили різниці в рівні антитіл проти кору та правця між пацієнтами із тяжкими гіпогаммаглобулінеміями на замісній терапії ВВІГ у дозі 500 мг/кг і групою хворих, які отримували дозу нижче 500 мг/кг.

Під час дослідження поствакцинального імунітету проти дифтерії та правця у 20 ді-

тей, які отримували імуносупресивну терапію, встановили, що захищеними від правця були 17 (85%) дітей, від дифтерії – 12 (60%) дітей. У всіх 6 (100%) пацієнтів із гломерулонефритом з нефротичним синдромом не було імунного захисту від дифтерії, у 3 (50%) із них також не було імунного захисту від правця.

За результатами оцінки стану захищеності від правця та дифтерії дітей групи контролю, захисний рівень антитіл проти правця мали 16 (88,9%) з 18 дітей, проти дифтерії – 72,2% (13 з 18 дітей). Вірогідної різниці між показниками середнього рівня антитіл до правця та дифтерії в дітей основних груп та групи контролю не виявили ( $p>0,05$ ).

За отриманими даними, переважна більшість дітей з ревматичними захворюваннями мали гарний захисний рівень антитіл проти правця та дифтерії, середня концентрація антитіл проти цих збудників не відрізнялася від показника дітей групи контролю.

Дані літератури суперечливі щодо захищеності проти дифтерії та правця пацієнтів із ревматичними захворюваннями, однак більшість досліджень вказує на достатній поствакцинальний захист дітей, які отримують імуносупресивну терапію. За даними вчених із Нідерландів, у 400 пацієнтів з ЮІА рівень антитіл проти дифтерії та правця був нижчим порівняно з 2176 здоровими особами з групи контролю, виявлена вірогідна різниця між рівнем серопро-текції проти цих збудників у хворих на ЮІА та контрольною групою [8]. Відмінність може бути зумовлена різницею у віці, що підтверджує також дослідження М.М. Kostik та інш., яке вказує на старший вік дітей як один із предикторів наявності імунного захисту від дифтерії в дітей з ЮІА [9]. Дослідники відмічають захисний рівень антитіл проти дифтерії лише у 50% дітей з ЮІА. Водночас вчені з США вказують, що у 26 (89,7%) з 29 пацієнтів віком 2–5 років з поліартикулярним ЮІА, які отримують підшкірний абатасепт, виявлені захисні рівні антитіл проти дифтерії. Метотрексат і кортикостероїди в низьких дозах не впливають на рівень антитіл в обох дослідженнях [4,9].

### Висновки

У результаті проведеного дослідження доведено, що більшість дітей з ПД, при яких збережена функція антитілоутворення, мають гарний поствакцинальний захист від кору та краснухи, що свідчить про ефективність вакцинації в за-

хисті дітей від цих інфекцій. Водночас відмічається знижений імунний захист від дифтерії у 42,9% дітей з ПІД зі збереженою функцією антитілоутворення. Вакцинація дифтерійно-правцевим анатоксином безпечна для всіх дітей з ПІД. У пацієнтів з ПІД із збереженою або частково збереженою функцією антитілоутворення важливо контролювати рівень антитіл проти дифтерійного та правцевого анатоксинів і за необхідності розглядати введення додаткових доз вакцини проти дифтерії та правця.

Захищеними проти вакцинкованих вірусних і бактеріальних інфекцій є всі діти з ПІД, які отримують замісну терапію ВВІГ. Хоча рівень антитіл проти цих інфекцій у них вірогідно нижчий за концентрацію специфічних антитіл у дітей групи контролю, однак вищий за необхідний мінімальний захисний рівень.

Більшість дітей із ревматичними захворюваннями, вакцинованих за Календарем профілактичних щеплень до початку імуносупресивної терапії, зберігають поствакцинальний захист антитіл проти вакцинкованих інфекцій. Імунний захист від вакцинкованих інфекцій знижений у хворих на гломерулонефрит із нефротичним синдромом. Такі особи потребують ретельного спостереження і за необхідності проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів.

Робота виконана за підтримки фінансування МОЗ України в рамках виконання НДР «Удосконалення підходів до імунопрофілактики інфекційних хвороб у дітей з первинними та вторинними імунодефіцитами».

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Blanchard-Rohne G. (2021). Vaccination in children with autoimmune disorders and treated with various immunosuppressive regimens: a comprehensive review and practical guide. *Front. Immunol.* 12: 711637.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al. (2015). Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 136 (5): 1186–1205.e1-78.
- Bonilla FA. (2018). Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 141: 474–481.
- Brunner HI, Tzaribachev N, Cornejo GV et al. (2020). Maintenance of antibody response to diphtheria / tetanus vaccine in patients aged 2–5 years with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis receiving subcutaneous abatacept. *Pediatric Rheumatology.* 18: 19.
- Chernyshova LI, Lapiy FI, Volokha AP. (2019). Immunoprofilaktyka infektsiynykh khvorob. 2-e vyd., pererob. Kyiv: VSV Medytyna. [Чернишова ЛІ, Лопій ФІ, Волоха АП. (2019). Імунопрофілактика інфекційних хвороб. 2-ге вид., перероб. Київ: ВСВ Медицина: 318].
- Dmytruk VI, Zaslavska HO. (2017). Immunoprofilaktyka infektsiynykh zakhvoriuvan u ditei: dosiahnennia ta problemy. *Antyvaktsynalni rukh yak faktor pereshkody v provedenni imunizatsii naselennia. Aktualna infektolohiia.* 5 (4): 166–171. [Дмитрук ВІ, Заславська ГО. (2017). Імунопрофілактика інфекційних захворювань у дітей: досягнення та проблеми. Антивакцинальний рух як фактор перешкоди в проведенні імунізації населення. Актуальна інфектологія. 5 (4): 166–171].
- Hassin O, Abu Freih Y, Hazan R et al. (2021). Trough Concentrations of Specific Antibodies in Primary Immunodeficiency Patients Receiving Intravenous Immunoglobulin Replacement Therapy. *J Clin Med.* 10: 592. doi: 10.3390/jcm10040592.
- Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA et al. (2012). Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 71 (6): 948–954. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637.
- Kostik MM, Lubimova NA, Fridman IV et al. (2021). The vaccine coverage and vaccine immunity status and risk factors of non-protective levels of antibodies against vaccines in children with juvenile idiopathic arthritis: cross-sectional Russian tertiary Centre study. *Pediatric Rheumatology.* 19: 108. doi: 10.1186/s12969-021-00594-2.
- Nobre FA, Gonzalez IG, Simao RM et al. (2014). Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study. *BMC Immunology.* 15: 26.
- Simon TL, FitzGerald P, Kühne M et al. (2018). Longitudinal changes in measles antibody titers in plasma donors and minimum antibody levels of immunoglobulin products for treatment of primary immunodeficiency. *Transfusion.* 58: 3065–3071. doi: 10.1111/trf.15014.
- Sobh A, Bonilla FA. (2016). Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 4: 1066–1075.
- Vandenberg P, Cruz MC, Griffin R. (2018). Measles antibody trough levels after treatment with immunoglobulin products and predicted levels assuming lower measles antibody specifications. *Transfusion.* 9999: 1–6. doi: 10.1111/trf.15024.
- Volokha AP. (2019). Vaktsynatsiya deteyshronicheskimizabolevaniyami. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa.* 7 (4): 644–660. [Волоха АП. (2019). Вакцинація дітей з хронічними захворюваннями. Педіатрія. Восточная Европа. 7 (4): 644–660].
- Volokha AP, Boiarchuk OR, Bondarenko AV. (2020). Vaktsynatsiya ditei z pervynnymi imunodefitsytami. *Metodychni rekomendatsii.* Kyiv, Znannia. [Волоха АП, Боярчук ОР, Бондаренко АВ. (2020). Вакцинація дітей з первинними імунодефіцитами. Методичні рекомендації. Київ, Знання].
- Volokha AP, Chernyshova LI, Raus IV, Demchishyna IV. (2014). Postvaktsynalni imunitet proty koru ta epidemichnoho parotyту u VIL infikovanykh ditei. *Sovremennaya pediatriya.* 8 (64): 126–131. [Волоха АП, Чернишова ЛІ, Раус ІВ, Демчишина ІВ. (2014). Поствакцинальний імунітет проти кору та епідемічного паротиту у ВІЛ інфікованих дітей. *Sovremennaya pediatriya.* 8 (64): 126–131]. doi: 10.15574/SP.2014.64.126.
- Volokha AP, Chernyshova LI. (2010). Rol imunizatsii v zakhysti vid infektsii osib z pervynnymi imunodefitsytami. *Sovremennaya pediatriya.* 2: 140–145. [Волоха АП, Чернишова ЛІ. (2010). Роль імунізації в захисті від інфекцій осіб з первинними імунодефіцитами. *Sovremennaya pediatriya.* 2: 140–145].
- Volokha AP, Raus IV, Donskoi Ble ta in. (2016). Imunitet proty dyfterii ta pravtsia v ditei z VIL-infektsiiei. *Zdorove rebenka.* 7 (75): 124–129. [Волоха АП, Раус ІВ, Донской БС та ін. (2016). Імунітет проти дифтерії та правця в дітей з ВІЛ-інфекцією. *Здоров'я ребенка.* 7 (75): 124–129]. doi: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86738.

## Відомості про авторів:

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

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

**Лісовська Ганна Миколаївна** — аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04.

**Бондаренко Анастасія Валеріївна** — д. мед. н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика,

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04, <https://orcid.org/0000-0002-9737-2868>.

**Гільфанова Анна Михайлівна** — к. мед. н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика,

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9; тел. (044) 201-32-04, <https://orcid.org/0000-0002-2541-0327>.

Стаття надійшла до редакції 06.01.2022 р., прийнята до друку 18.04.2022 р.

UDC 616.322-002.2:612.313.3:612.017.1

**O. Bredun<sup>1</sup>, I. Kosakivska<sup>1</sup>, O. Melnikov<sup>2</sup>**

## Palatine tonsils functional reserve in children by immunological indicators evaluation

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>O. Kolomyichenko Otolaryngology Institute, Kyiv, Ukraine

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 12-15. doi 10.15574/SP.2022.123.12

**For citation:** Bredun O, Kosakivska I, Melnikov O. (2022). Palatine tonsils functional reserve in children by immunological indicators evaluation. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 12-15. doi 10.15574/SP.2022.123.12.

Today, indications for tonsillectomy are based mainly on clinical criteria rather than on the functional state of palatine tonsils (PT). Determination of secretory immunoglobulin A (sIgA) levels in the oropharyngeal secretion before and after antigen load on PT is one of the methods for determining their functional capacity. However, this method has certain disadvantages, in particular not only PT were in the area of influence of both specific and non-specific stimuli, but also other lymphoid structures of the pharynx.

**The aim** of the study is to improve the assessment of the immunofunctional state of PT.

**Materials and methods.** The authors investigated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) sIgA and IFN- $\alpha$  content in oropharyngeal secretions in children with CT before and after antigen challenge vaccine OM-85 and the physical impact of ultrasound frequency of 880 kHz on the palatine tonsils. All the results were statistically processed using U-test (Mann-Whitney-Wilcoxon test) and Fisher's z-transformation.

**Results and Conclusion.** The proposed method has significant advantages over the existing one, namely it is more selective, and therefore more accurate in determining the functional state of PT.

Increased levels of sIgA and IFN- $\alpha$  in children's oropharyngeal secretions suggest maintaining the functional reserve of the tonsils; the absence of positive dynamics or negative dynamics of this indicator shows a functional failure of PT and can serve as an indication for surgical treatment of children with CT.

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 the 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.

**Key words:** chronic tonsillitis, saliva, tonsillectomy indications, functional reserve.

### Функціональний резерв піднебінних мигдаликів у дітей за результатами оцінки імунологічних показників

**О.Ю. Бредун<sup>1</sup>, І.А. Косаківська<sup>1</sup>, О.Ф. Мельников<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>ДУ «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ

Сьогодні показання до тонзилектомії ґрунтуються переважно на клінічних критеріях, а не на функціональному стані піднебінних мигдаликів. Визначення рівня секреторного імуноглобуліну А (sIgA) у ротоглотковому секреті до та після антигенного навантаження на піднебінні мигдалики є одним із методів визначення їхньої функціональної спроможності. Однак цей спосіб має певні недоліки, зокрема, у зоні впливу як специфічних, так і неспецифічних подразників виявилися не тільки піднебінні мигдалики, але й інші лімфоїдні структури глотки.

**Мета** — поліпшити оцінку імунофункціонального стану піднебінних мигдаликів.

**Матеріали та методи.** Досліджено вміст sIgA та інтерферону альфа (IFN- $\alpha$ ) у ротоглотковому секреті дітей з хронічним тонзилітом методом імуноферментного аналізу до та після антигенного навантаження вакциною OM-85 та фізичним впливом на піднебінні мигдалики ультразвуку частотою 880 кГц. Усі результати статистично оброблено з використанням U-критерію (критерій Манна—Уїтні—Вілкоксона) та z-перетворення за Фішером.

**Результати та висновки.** Запропонований метод має суттєві переваги перед існуючим, він є більш селективним, а отже, більш точним у визначенні функціонального стану піднебінних мигдаликів.

Підвищення рівня sIgA та IFN- $\alpha$  у ротоглотковому секреті дітей свідчить про збереження функціонального резерву піднебінних мигдаликів; відсутність позитивної динаміки або негативна динаміка цього показника свідчить про функціональну недостатність піднебінних мигдаликів і може бути показанням до хірургічного лікування дітей з хронічним тонзилітом.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним комітетом з етики всіх установ, згаданих у роботі. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** хронічний тонзиліт, слина, показання до тонзилектомії, функціональний резерв.

### Introduction

Today, indications for tonsillectomy are based mainly on clinical criteria rather than on the functional state of palatine tonsils (PT). Determination of secretory immunoglobulin A (sIgA) levels in the oropharyngeal secretion before and after antigen load on PT is one of the methods for determining their functional ca-

capacity [6]. This method allows doctors to assess the functional state of PT by levels of sIgA secretion before and after antigenic action in the form of bacterial lysate application to the surface of PT and non-specific irritation by an alternating magnetic field (non-specific stimulus) from the neck [6]. In this way, the assessment of the functional state of PT was performed by changes in sIgA levels in saliva: an increase in the concentration of this im-

munoglobulin by more than 30% from basal value was considered positive, which allowed doctors to appoint conservative therapy of chronic tonsillitis (CT). However, this method has certain disadvantages, in particular not only PT were in the area of influence of both specific and non-specific stimuli, but also other lymphoid structures of the pharynx.

There are many old and new proposals for determining the functional state of PT from simple and complex cytological techniques [1] to multifactorial immuno-biochemical analysis of the oropharyngeal secretion, including determining the ratio of cells of different genesis [6]. The basis of the immune protection of mucous membranes is the formation of humoral immunity on their surface, namely in the oropharynx, eyes, upper and lower respiratory tract, and intestines [1]. It is believed that the main local protection factors associated with the palatine tonsils are sIgA, interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), and non-specific protection factors such as defensins and elafins [9]. So far, the method of determining the changes in sIgA level in saliva before and after antigen load on PT has been considered the most effective one [8]. This method allows doctors to assess the functional state of PT by levels of sIgA secretion before and after antigenic action in the form of bacterial lysate spray application to the surface of PT and non-specific irritation by an alternating magnetic field (non-specific stimulus) from the neck [3]. The assessment of the functional state of PT was performed by changes in sIgA levels in saliva: an increase in the concentration of this immunoglobulin by more than 30% from basal value was considered positive, which allowed doctors to appoint conservative therapy of CT. This method was tested in hospitals in Kyiv, Vinnitsa (Ukraine) and proved its positive role in determining the treatment strategy for patients with CT [7]. However, this method of determining the immunofunctional state of PT in patients with CT showed some disadvantages, and the main ones were as follows:

- 1) the area of influence of the magnetic field involved the lymph nodes of the neck and blood vessels;

- 2) the treatment of the surface of tonsils by spraying with microbial antigens was broad-band and poorly guided and affected all lymphoid elements of the pharynx.

Thus, by stimulating additional lymphatic formations, the existing method makes it impossible to separate the reaction of lymphoid tissue of PT from the reaction of other lymphoid formations

in this area, and hence to obtain a reliable assessment of the function of PT. New method based on more targeted introduction of antigens into the tonsil tissue, the use of ultrasound directly in contact with the surface of the tonsils, more prolonged exposure to specific and non-specific load on the tonsils, as well as determination of changes in the levels of sIgA and IFN- $\alpha$ , which is actively produced by the lymphoid and nonlymphoid cells [8,9].

**The aim** of the study – to improve the assessment of the immunofunctional state of PT.

### Materials and methods of the research

The study was performed at Otolaryngological Department of OKHMATDYT hospital in Kyiv (Ukraine); immunological studies were conducted in the laboratory of immunology and pathophysiology of the State Institution «Kolomyichenko Institute of Otolaryngology» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The study involved children aged 10 to 16 with the diagnosis of chronic tonsillitis. The number of exacerbation episodes was 2–3 per year. There were 12 girls and 8 boys. The control group consisted of virtually healthy children (10 patients) of the same age. The immunofunctional state of PT was determined in two tests: the old one ( $M_1$ ) with the use of magnetotherapy device Magniter (Ukraine) and microbial challenge of mucosal vaccine (bacterial lysate spray), as described in the Patent «UA 33382A», and the new one ( $M_n$ ), which is proposed by the authors. In the new method, the bacterial lysate OM-85 was prepared ex tempore at the rate of 3.5 mg of the drug per 1 ml of sterile sodium chloride solution and applied to PT. After its application, ultrasound was applied at a frequency of 880 kHz (LORA-Don apparatus) through the oral cavity directly on the PT surface for 20 seconds once a day for 7 days in a row. The levels of sIgA (ELISA method, Xema-Medica reagents), INF- $\alpha$  (ELISA method, Cytokine reagents), immunoassay analyser Lab-line (Austria) were determined in the saliva, which was collected and prepared for research according to the guidelines of the Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine [3].

All the results were statistically processed using U-test (Mann–Whitney–Wilcoxon test), Fisher's z-transformation and WinPEPI computer programs.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local

Table 1

**Content of IgA and INF- $\alpha$  in oropharyngeal secretion in children with CT and healthy donors**

Groups	Number of observations (n)	sIgA (g/l) M $\pm$ m	INF- $\alpha$ (pg/ml) M $\pm$ m
Control (n=10)	10	0.85 $\pm$ 0.2	19.5 $\pm$ 2.5
CT (n=20)	20	0.35 $\pm$ 0.1*	7.5 $\pm$ 2.5*

Note: \*P<0.05 in relation to the control group.

Table 2

**Content of IgA in saliva of children with CT, who underwent stimulation of the tonsils by various methods**

Groups	Number of patients	sIgA (g/l) M $\pm$ m	Number of positive reactions
M <sub>1</sub>	n=10	0.45 $\pm$ 0.15	7
M <sub>n</sub>	n=10	0.55 $\pm$ 0.1	5

Table 3

**Content of INF- $\alpha$  in saliva of children with CT, who underwent stimulation of the tonsils by various methods**

Groups	Number of patients	INF- $\alpha$ (pg/ml) M $\pm$ m	Number of positive reactions
M <sub>1</sub>	n=10	10.5 $\pm$ 0.5	4
M <sub>n</sub>	n=10	20.5 $\pm$ 2.5*	8

Note: \*P<0.05 in relation to M1 group.

Ethics Committee of all the institutions mentioned in the work. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

### Results of the research

It was found that the levels of IgA and INF- $\alpha$  in oropharyngeal secretion was significantly different in children with CT and those of control group, mainly with a downward trend (Table 1).

The testing according to the method with the use of magnetic field (M<sub>1</sub>) and mucosal vaccine and the new method (M<sub>n</sub>) showed the following results (Table 2).

As can be seen from Table 2, according to the new method, the increase in sIgA in oropharyngeal secretion was 22% compared to the old method, but the number of cases with a positive reaction of stimulation of sIgA levels was lower by 28.57%.

Table 3 presents data on the activation of INF- $\alpha$  production and its content in saliva with influence on PT by different methods. In contrast to the level of sIgA, the content of INF- $\alpha$  in saliva and the number of positive reactions to the test by M<sub>n</sub> method are characterized by a significant increase in all cases. This is most likely due to the fact that this cytokine is produced not only by lymphoid cells, but also by the cells of other histogenesis, which makes it impossible to assess the functional reserve of PT on this indicator.

### Discussions

The findings indicate that the proposed method of determining the functional state of PT in children with CT is more selective, and therefore more accurate than the old method.

**Clinical and immunological example.** Patient M, aged 12. Diagnosis: chronic tonsillitis with frequent exacerbation (2–3 times per year). A test was performed to evaluate the immunofunctional state of the palatine tonsils by M<sub>1</sub> method and an increase in the level of secretory IgA by 37% was obtained, which indicated that the immunofunctional state of PT was allegedly preserved. After 3 weeks, the immunofunctional state of the patient's PT was tested by M<sub>n</sub> method and stimulation of sIgA level <15% was obtained, which may indicate reduced PT function and may be an objective basis for surgical treatment of CT. When using the new method, the stimulation of sIgA levels in saliva decreased by 59.45% in this case.

On the basis of the carried-out research, a new more selective method of evaluating immunofunctional condition of PT was proposed, in which the basic principle of combining non-specific and specific irritation of tonsillar tissue was retained. In the study, OM-85 was used as a new specific stimulus and low-frequency ultrasound (880 kHz) was used as non-specific stimulus, acting directly (targetedly) on PT and excluding other lymphoid

structures of the pharynx from the area of influence. The proposed method has significant advantages over the existing one, namely it is more selective, and therefore more accurate in determining the functional state of PT. The new method of determining the functional state of PT also has advantages over the methods of assessing the clinical state of PT in case of CT. Such methods as the Centor/McIsaac score or the Paradise criteria [8, 9] do not reflect the actual immunofunctional state of PT and the immune system as a whole.

### Conclusions

Thus, the new method  $M_n$  (Ukrainian patent UA 112528U) [2] 28.57% more accurately determines the functional state of PT, which allows it to be the basis of clinical and immunological scoring of the state of local immunity of patients with

CT along with clinical signs. In our opinion, this immunofunctional method is more objective than only Paradise criteria and may be an alternative in determining the indications for tonsillectomy.

The future of the tonsillar problem belongs to the personalized approach to the patient, taking close account of the immunological status, including immunofunctional condition of tonsils of Waldeyer's ring.

**Information of research program.** The research was carried out within the framework of the research work of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine – «Diagnosis and treatment of diseases of ear, throat and nose in children» (State registration number 0113U002213).

*No conflict of interests was declared by the authors.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bredun O, Melnikov O, Timchenko M, Faraon I. (2019). Factors of innate and antiviral immunity in oropharyngeal secretions, tissue extracts and cell lysates of the tonsils of children in their hypertrophy and chronic inflammation. *Physiology Journal*. 65; 6: 88–93. [Бредун ОЮ, Мельников ОФ, Тимченко МД, Фараон ІВ. (2019). Фактори природженого і антивірусного імунітету в ротоглотковому секреті, екстрактах тканин та лізатах клітин піднебінних мигдаликів дітей при їхній гіпертрофії та хронічному запаленні. *Фізіол. журн.* 65; 6: 88–93].
- Melnikov O, Bredun O, Zabolotny D, Kosakovskiy A. (2016). Method of evaluation of palatine tonsils function in patients with chronic tonsillitis. *Ukraine patent 112528*. [Мельников ОФ, Бредун ОЮ, Заболотний ДІ, Косаковський АЛ. (2016). Спосіб оцінки функції піднебінних мигдаликів у хворих на хронічний тонзиліт. *Україна patent 112528*].
- Melnikov O, Zabolotna D. (2012). Modern approaches to conservative treatment of chronic tonsillitis (clinical and immunological aspects) *Kyiv: Logos*. [Мельников ОФ, Заболотная ДД. (2012). Современные подходы к консервативной терапии хронического тонзиллита (клинико-иммунологические аспекты) *Киев: Логос*].
- Melnikov O, Zabolotny D, Bredun O. (2018). A new method for assessing the immunofunctional status of the tonsils in patients with chronic tonsillitis. *Journal. ear, nose, and throat diseases*. 1: 57–63. [Мельников ОФ, Заболотний ДІ, Бредун ОЮ. (2018). Новый способ оценки иммунофункционального статуса поднебінних мигдаликів у хворих на хронічний тонзиліт. *Журн. вушних, носових, і горлових хвороб.* 1: 57–63].
- Popovich V. (2017). *Tonsillitis Kyiv: Media group LLC*. [Попович ВІ. (2017). *Тонзиліт. Київ: ТОВ Медіа груп*].
- Yashan O, Gerasimyk M. (2011). Method for diagnosing chronic tonsillitis. *Ukraine patent 97083*. [Яшан ОІ, Герасимюк МІ. (2011). Спосіб діагностики хронічного тонзиліту. *Україна patent 97083*].
- Zabolotny D, Melnikov O, Bredun O. (2012). Score assessment of clinical and immunological status of patients with chronic tonsillitis of different ages. *Journal. ear, nose and throat diseases*. 3: 15–18. [Заболотний ДІ, Мельников ОФ, Бредун ОЮ. (2012). Бальная оценка клинико-иммунологического состояния больных хроническим тонзиллитом различного возраста. *Журн. вушних, носових, і горлових хвороб.* 3: 15–20].
- Zabolotny D, Melnikov O, Kischuk V. (2001). Method of assessing functional state of palatine tonsils in chronic tonsillitis. *Ukraine patent 33382A*. [Заболотний ДІ, Мельников ОФ, Кіщук ВВ. (2001). Спосіб оцінки функціонального стану піднебінних мигдаликів при хронічному тонзиліті. *Україна patent 33382A*].
- Zabolotny D, Melnikov O, Timchenko C, Zabolotna D. (2008). Study of oropharyngeal secretion in patients with chronic inflammatory and allergic diseases of the upper respiratory tract. *Kyiv: 27*. [Заболотний ДІ, Мельников ОФ, Тимченко СВ, Заболотная ДД. (2008). Дослідження ротоглоткового секрету у хворих на хронічні запальні та алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів. *Метод реком. Київ: 27*].

### Відомості про авторів:

**Бредун Олександр Юрійович** — д.мед.н., доц. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. +38 (044) 236-17-80. <https://orcid.org/0000-0002-5013-7318>.

**Косаківська Ілона Анатоліївна** — д.мед.н., доц. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. +38 (044) 236-17-80. <https://orcid.org/0000-0002-6358-2533>.

**Мельников Олег Феодосійович** — д.мед.н., проф., зав. лабораторії імунології та патологіології ДУ «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка» НАМН України.

Адреса: м. Київ, вул. Зоологічна, 3. <https://orcid.org/0000-0002-1261-8647>.

Стаття надійшла до редакції 16.01.2022 р., прийнята до друку 18.04.2022 р.



*Т.А. Ковальчук, Н.Ю. Лучишин*

## Рівень функціонування адаптаційних механізмів серцево-судинної системи в дітей із синкопе різного ґенезу

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 16-26. doi 10.15574/SP.2022.123.16

**For citation:** Kovalchuk TA, Luchyshyn NYu. (2022). Level of cardiovascular adaptations in children with the different types of syncope. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 16-26. doi 10.15574/SP.2022.123.16.

Клінічними дослідженнями доведено, що підґрунтям проявів синкопе є складна послідовність гемодинамічних змін, які, своєю чергою, залежать від базового рівня функціональних можливостей серцево-судинної системи та її адаптаційних механізмів, які визначають інтенсивність і тривалість пристосувальних реакцій організму.

**Мета** — визначити рівень функціонування адаптаційних механізмів серцево-судинної системи в дітей із синкопе; оцінити зв'язок цих параметрів із деякими клініко-анамнестичними та інструментальними параметрами.

**Матеріали та методи.** Проведено комплексне обстеження 125 дітей віком 8–17 років із синкопе. Залежно від типу синкопе дітей поділено на три групи спостереження: 81 дитина з вазовагальними синкопе, 25 — із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії, 19 — із кардіогенними синкопе. До групи контролю залучено 41 здорову дитину. Усім пацієнтам проведено клініко-функціональне обстеження серцево-судинної системи для визначення рівня функціонування її адаптаційних механізмів.

**Результати.** Порівняно з контрольною групою, у дітей із вазовагальним синкопе та синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії достовірно більшими були розрахункові значення об'єму серця та систолічного об'єму крові ( $p < 0,05$ ), що вказувало на напруженість насосної функції серця. Крім того, у групі дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії відмічалось виражене зниження ефективності роботи серцевого м'яза, оскільки визначалися достовірно низькі значення потужності роботи лівого шлуночка серця, коефіцієнта економічності кровообігу та серцевого індексу ( $p < 0,05$ ), а також тенденція до економізації гемодинамічних реакцій, на що вказувала достовірно значуща різниця значень індексу Робінсона, зниження систолічного показника та індексу функціональних змін ( $p < 0,05$ ). У групі дітей із кардіогенними синкопе достовірно частіше спостерігалось зниження коефіцієнта економічності кровообігу ( $p < 0,05$ ). Виявлено кореляційні зв'язки між параметрами низьки інтегральних показників адаптаційних механізмів серцево-судинної системи та клініко-анамнестичними й результатами інструментальних досліджень у дітей із синкопе.

**Висновки.** Незважаючи на те, що більшість показників діяльності серцево-судинної системи у стані спокою в дітей із синкопе різного ґенезу були в межах середньовікових нормальних значень, у дітей груп дослідження визначалась напруженість насосної функції серця, зниження ефективності роботи серцевого м'яза та кровообігу, що є ознакою зниження компенсаторних механізмів. Результати проведеного дослідження підтвердили тісне поєднання патогенетичних механізмів розвитку синкопе зі зниженням адаптаційних механізмів серцево-судинної системи цієї категорії пацієнтів.

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, синкопе, адаптаційні механізми серцево-судинної системи.

### Level of cardiovascular adaptations in children with the different types of syncope

*T.A. Kovalchuk, N.Yu. Luchyshyn*

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Clinical studies have shown that syncope is based on a complex sequence of hemodynamic changes which in turn depend on the basic level of functional capabilities of the cardiovascular system and its adaptation mechanisms that determine the intensity and duration of adaptive responses.

**Purpose** — to determine the level of cardiovascular adaptations in children with syncope; to assess their relationship with some clinical, anamnestic and instrumental parameters.

**Materials and methods.** A total of 81 children with vasovagal syncope, 25 with syncope due to orthostatic hypotension, 19 with cardiogenic syncope (aged 8–17 years) were included in our study. The control group included 41 healthy children. All patients underwent a clinical and functional examination of the cardiovascular system to determine the level of its adaptive mechanisms.

**Results.** Children with vasovagal syncope and syncope due to orthostatic hypotension had significantly higher values of cardiac output and systolic blood volume compared to control group ( $p < 0.05$ ), which indicated the intensity of pumping ability of the heart. Children with syncope due to orthostatic hypotension had marked decrease in the efficiency of the heart muscle, as low values of left ventricular rate, circulatory efficiency and cardiac index compared with healthy individuals ( $p < 0.05$ ), as well as the trend to economize hemodynamic responses, as indicated by a significant difference between the values of the Robinson index, a decreased systolic index and the index of functional changes compared with those without syncope ( $p < 0.05$ ). Children with cardiogenic syncope had a significantly reduced the circulatory efficiency coefficient ( $p < 0.05$ ). Significant correlations were detected between the parameters of a series of integrative indicators of the adaptive mechanisms of the cardiovascular system and anamnestic, clinical, and the reports of instrumental studies in children with syncope.

**Conclusions.** Despite the fact that children with syncope of various types had normal values for most cardiovascular indicators at rest, the tension of pumping capacity of the heart was detected, the efficiency of the cardiac muscle and circulatory efficiency were reduced, which are signs of reduced compensatory responses in children of the study groups determined. The results of the study confirm the close combination of pathogenetic mechanisms of syncope with a decrease in the adaptive mechanisms of the cardiovascular system of this category of patients. 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.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** children, syncope, cardiovascular adaptations.

## Вступ

**Р**ізноманітна і багаторівнева проблема розвитку сучасних дітей набуває нового осмислення в контексті зростання вимог і принципів змін умов життя, що суттєво впливають на стан їхнього здоров'я. Науковими дослідженнями доведено, що адекватне пристосування організму дитини до впливу середовища, його ефективна та економічна діяльність, гармонійний розвиток і збереження відповідного рівня параметрів гомеостазу забезпечуються сукупністю реактивних змін функцій систем організму, їхніх гармонічних функціональних взаємин і величиною функціонального резерву, а порушення процесів адаптації розглядається як патогенетична основа багатьох захворювань [11,19].

У сучасних дослідженнях за інтегративний індикатор пристосувально-компенсаторних можливостей організму дітей застосовують рівень функціонування серцево-судинної системи з урахуванням особливостей їхнього фізичного розвитку [5,9,21]. Однак частота порушень серцево-судинної системи (ССС) у сучасній педіатричній практиці зростає, негативно впливаючи на можливість адекватного функціонування механізмів адаптації організму дитини.

Синкопальні стани в дітей через значну поширеність, чисельність етіологічних факторів, високий ризик травмування під час падіння, а також виникнення життєзагрозливих ситуацій є актуальною міждисциплінарною медичною та соціальною проблемою у всьому світі [1,12,16]. За результатами епідеміологічних досліджень, на 1000 пацієнтів щороку реєструється 18,1–39,7 випадку синкопе, із переважанням епізодів у віці 10–30 років та з однаковою частотою серед осіб чоловічої та жіночої статі [22]. Клінічними дослідженнями доведено, що підґрунтям проявів синкопе є складна послідовність гемодинамічних змін, які, своєю чергою, залежать від базового рівня функціональних можливостей ССС та її адаптаційних механізмів, які розширюють або лімітують інтенсивність і тривалість пристосувальних реакцій організму [13,15,18].

**Мета** дослідження — визначити рівень функціонування адаптаційних механізмів ССС у дітей із синкопе; оцінити зв'язок цих механізмів із деякими клініко-анамнестичними та інструментальними параметрами.

## Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 125 дітей віком 8–17 років зі встановленим на основі діагностичних критеріїв Європейської асоціації кардіологів (2018) [2] діагнозом синкопе. Пацієнтів, у яких транзиторна втрата свідомості виникла внаслідок травми голови, не залучено до дослідження. У всіх дітей груп спостереження ретельно зібрано скарги та анамнез з акцентуванням уваги на характеристики синкопе (вік дитини на момент першої втрати свідомості; фактори, які передували первинному синкопе; частота, періодичність, стереотипність і серійність нападів; тригерні фактори; методи, які дають змогу попередити втрату свідомості; клінічні прояви в пресинкопальному, синкопальному та постсинкопальному періодах; параепілептичні феномени; спадкові фактори). Функціональний стан ССС вивчено шляхом фізикального обстеження з проведенням активної ортостатичної проби та інструментальними методами обстеження — електрокардіографії (ЕКГ) у 12 стандартних відведеннях, ехокардіографії, холтеровського моніторингу електричної активності серця впродовж 24 годин та електроенцефалографії. Усіх пацієнтів із синкопе додатково оглянуто кардіологом, офтальмологом і неврологом. Генез синкопе в дитини визначено на основі шкал Calgary Syncope Seizure Score (CSSS) та Modified Calgary Syncope Seizure Score (MCSSS) [24].

На основі отриманих даних фізикального та інструментальних обстежень відповідно до Протоколу діагностики та лікування синкопе Європейської асоціації кардіологів (2018) [2], дітей із синкопе поділено на три групи: вазовагальні синкопе (ВС, n=81); синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії (СВОГ, n=25); кардіогенні синкопе (КС, n=19).

До групи ВС увійшли діти, у яких синкопе виникло внаслідок відчуття болю, страху або перебування в положенні стоячи і пов'язане з типовим прогресуючим продромальним періодом, що супроводжувався появою блідості, пітливості і/або нудоти. Впродовж останнього місяця в дітей цієї групи спостерігалось не менше одного епізоду синкопе. За результатами проведення активної ортостатичної проби відмічалася нормальна реакція. У дітей цієї групи не було структурних захворювань серця та даних ЕКГ, що свідчать про аритмогенний генез

синкопе, на електроенцефалограмі не виявлено ознак епілептиформної активності головного мозку. У результаті комплексного обстеження в дітей цієї групи не встановлено іншої очевидної етіології синкопе.

До групи СВОГ увійшли діти, у яких синкопе виникало під час або після переходу з горизонтального положення у вертикальне або при тривалому стоянні. Реакція на проведення активної ортостатичної проби в них характеризувалася розвитком ортостатичної гіпотензії — зниження систолічного артеріального тиску (САТ) принаймні на 20 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) принаймні на 10 мм рт. ст. або зниження САТ нижче 90 мм рт. ст., що відтворює спонтанні симптоми. У дітей цієї групи епізод синкопе виникав не менше одного разу впродовж останнього місяця. У них також не було структурних захворювань серця та даних ЕКГ, які б свідчили про аритмогенний генез синкопе, а на електроенцефалограмі не відмічено ознак епілептиформної активності головного мозку. Іншої очевидної етіології синкопе не виявлено.

Групу КС становили діти, у яких синкопе виникало під час навантаження або в положенні лежачи. При цьому в них виявлені патологічні зміни на ЕКГ (біфасцикулярна блокада; інші порушення внутрішньошлуночкової провідності з тривалістю QRS >0,12 с; AV-блокада II–III ступеня; персистуюча синусова брадикардія або фібриляція передсердь із частотою серцевих скорочень (ЧСС) <50 уд./хв; пароксизмальна суправентрикулярна або вентрикулярна тахікардія; синдроми пре-екзитації шлуночків; синдром подовженого або вкороченого інтервалу Q-T; синдром ранньої реполяризації шлуночків; синдром Бругада; аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка з іпсилон-хвилями та негативними зубцями Т у правих відведеннях; гіпертрофічна кардіоміопатія з гіпертрофією лівого шлуночка) і/або на ехокардіограмі (структурні захворювання серця). У них було не менше одного епізоду синкопе впродовж останнього місяця. Під час проведення активної ортостатичної проби визначалася нормальна реакція. Іншої очевидної етіології синкопе не виявлено.

Для порівняння сформовано контрольну групу із 41 практично здорової дитини схожого вікового складу, які не висловлювали скарг, не мали анамнестичних даних чи клінічних ознак

будь-якого гострого або хронічного захворювання.

На основі вихідних даних проведено розрахунок інтегральних показників функціонального стану ССС:

Систолічний об'єм крові (СОК) за формулою [14]:

$$\text{СОК} = 0,53 \times \text{САТ} + 0,617 \times \text{ДТ} + 0,231 \times \text{МТ} - 1,07 \times \text{ДАТ} - 0,698 \times \text{В} - 22,64,$$

де СОК — систолічний об'єм крові, мл; САТ — систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; ДТ — довжина тіла, см; МТ — маса тіла, кг; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; В — вік, роки; 22,64; 1,07; 0,698; 0,617; 0,53 і 0,231 — коефіцієнти рівняння множинної регресії.

Величина хвилинного об'єму кровотоку (ХОК) за формулою [14]:

$$\text{ХОК} = \text{СОК} \times \text{ЧСС},$$

де ХОК — хвилинний об'єм кровотоку, л/хв; СОК — величина систолічного об'єму крові, мл; ЧСС — частота серцевих скорочень, уд./хв.

Коефіцієнт економичності системи кровообігу (КЕК) за формулою [14]:

$$\text{КЕК} = \text{ЧСС} \times \text{ПАТ},$$

де КЕК — коефіцієнт економичності кровообігу, у.о.; ЧСС — частота серцевих скорочень, уд./хв; ПАТ — пульсовий артеріальний тиск, мм рт. ст.

Потужність роботи лівого шлуночка серця (W<sub>лш</sub>) за формулою [14]:

$$\text{W}_{\text{лш}} = \text{ЧСС} \times (\text{САТ} - \text{ДАТ} + 100) \times (\text{САТ} + \text{ДАТ}) / 2 \times 10^6,$$

де W<sub>лш</sub> — потужність роботи лівого шлуночка, вт; ЧСС — частота серцевих скорочень, уд./хв; САТ — систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.

Об'єм серця (V<sub>с</sub>) за формулою [14]:

$$V_c = 40 \times \sqrt{M / \text{ДТ}}$$

де V<sub>с</sub> — об'єм серця, см<sup>3</sup>; М — маса тіла, г; ДТ — довжина тіла, см.

Індекс Робінсона (ІР) за формулою [14]:

$$\text{ІР} = \text{ЧСС} \times \text{САТ} / 100,$$

де ІР — індекс Робінсона, у.о.; ЧСС — частота серцевих скорочень, уд./хв; САТ — систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.

Систолічний показник (СП) за формулою [14]:

$$\text{СП} = (\text{Q-T} / \text{R-R}) \times 100\%,$$

де СП — систолічний показник, %; Q-T — тривалість інтервалу Q-T від початку зубця Q до кінця зубця Т у II стандартному відведенні

ЕКГ, с; R-R — тривалість інтервалу R-R від початку зубця R до початку наступного зубця R у II стандартному відведенні ЕКГ, с.

Коефіцієнт функціонального стану системи кровообігу (КФСсс) за формулою [14]:

$$\text{КФСсс} = (\text{P-Q} + \text{Q-T}) / \text{R-R},$$

де КФСсс — коефіцієнт функціонального стану серцево-судинної системи, у.о.; P-Q — тривалість інтервалу P-Q від початку зубця P до початку зубця Q у II стандартному відведенні ЕКГ, с; Q-T — тривалість інтервалу Q-T від початку зубця Q до кінця зубця T у II стандартному відведенні ЕКГ, с; R-R — тривалість інтервалу R-R від початку зубця R до початку наступного зубця R у II стандартному відведенні ЕКГ, с.

Коефіцієнт функціонального стану кардіореспіраторної системи (КФСкр) за формулою [14]:

$$\text{КФСкр} = \text{R-R} / 60 \times (\text{ЧД} + (\text{R-R})),$$

де КФСкр — коефіцієнт функціонального стану кардіореспіраторної системи, у.о.; ЧД — частота дихання, п/хв; R-R — тривалість інтервалу R-R від початку зубця R до початку наступного зубця R у II стандартному відведенні ЕКГ, с.

Коефіцієнт Хільденбранта (КХ) за формулою [14]:

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

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

Величина адаптаційного потенціалу ССС за методикою Р.М. Баєвського на основі розрахунку індексу функціональних змін (ІФЗ) за формулою [14]:

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

де ІФЗ — індекс функціональних змін, ЧСС — частота серцевих скорочень, уд./хв; САТ — систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; МТ — маса тіла, кг; В — вік, роки; ДТ — довжина тіла, см.

Серцевий індекс (СІ) за формулою [14]:

$$\text{СІ} = \text{ХОК} / (\text{МТ}^{0,425} \times \text{ДТ}^{0,725} \times 0,007184),$$

де СІ — серцевий індекс, л/хв/м<sup>2</sup>; ХОК — хвилиний об'єм кровотоку, л/хв; МТ — маса тіла, г; ДТ — довжина тіла, см.

Ударний індекс (УІ) за формулою [14]:

$$\text{УІ} = \text{СОК} / (\text{МТ}^{0,425} \times \text{ДТ}^{0,725} \times 0,007184),$$

де УІ — ударний індекс, мл/м<sup>2</sup>; СОК — систолічний об'єм крові, мл; МТ — маса тіла, г; ДТ — довжина тіла, см.

Загальний периферичний опір (ЗПО) за формулою [14]:

$$\text{ЗПО} = ((\text{ДАТ} + 0,33 \times (\text{САТ} - \text{ДАТ})) \times 1333 \times 60) / (\text{ХОК} \times 1000),$$

де ЗПО — загальний периферичний опір, дин×с×см<sup>-0,5</sup>; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; САТ — систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; ХОК — хвилиний об'єм кровотоку, л/хв.

Питомий периферичний опір (ППО) за формулою [14]:

$$\text{ППО} = \text{ЗПО} \times \text{МТ}^{0,425} \times \text{ДТ}^{0,725} \times 0,007184,$$

де ППО — питомий периферичний опір, дин×с×см<sup>-0,5</sup>×м<sup>2</sup>; МТ — маса тіла, кг; ДТ — довжина тіла, с.

За допомогою двовимірної ехокардіографії з доплерографією, крім визначення стандартних параметрів, обчислено тип геометрії лівого шлуночка:

відносну товщину стінок лівого шлуночка (ВТСЛШ) за формулою [6]:

$$\text{ВТСЛШ} = \text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} / \text{КДРЛШ},$$

де ВТСЛШ — відносна товщина стінок лівого шлуночка, у.о.; ТМШП — товщина міжшлуночкової перетинки, см; ТЗСЛШ — товщина задньої стінки лівого шлуночка, см; КДРЛШ — кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, см.

масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) на основі його довжини і товщини за короткою віссю з парастерального доступу за формулою [6]:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times \{1,04 \times [(\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДРЛШ})^3 - \text{КДРЛШ}^3] - 0,6 \text{ г},$$

де ММЛШ — маса міокарда лівого шлуночка, г; 1,04 — коефіцієнт щільності серцевого м'яза; ТМШП — товщина міжшлуночкової перегородки, см; ТЗСЛШ — товщина задньої стінки лівого шлуночка, см; КДРЛШ — кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, см.

індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) — за формулою, яка дала змогу мінімізувати фактори віку, статі, раси [6]:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / \text{ДТ}^{2,7},$$

де ІММЛШ — індекс маси міокарда лівого шлуночка, г/м<sup>2,7</sup>; ММЛШ — маса міокарда лівого шлуночка, г; ДТ — довжина тіла, м<sup>2,7</sup>.

Дотримано етичних принципів щодо людей, які були суб'єктами дослідження, з урахуванням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради

Таблиця 1

Характеристика дітей груп дослідження з урахуванням генезу синкопе

Показник	Група ВС (n=81)		Група СВОГ (n=25)		Група КС (n=19)	
	результат	p	результат	p	результат	p
Вік, роки	14,06±0,24	p <sub>1</sub> =0,0342 p <sub>3</sub> =0,0582 p <sub>4</sub> =0,6926	14,88±0,44	p <sub>1</sub> =0,0564 p <sub>2</sub> =0,0582 p <sub>4</sub> =0,1207	13,68±0,64	p <sub>1</sub> =0,1050 p <sub>2</sub> =0,6926 p <sub>3</sub> =0,1207
Хлопці / дівчата, n	46/35	p <sub>1</sub> =0,8538 p <sub>3</sub> =0,5225 p <sub>4</sub> =0,3536	16/9	p <sub>1</sub> =0,6595 p <sub>2</sub> =0,5225 p <sub>4</sub> =0,7593	13/6	p <sub>1</sub> =0,4638 p <sub>2</sub> =0,3536 p <sub>3</sub> =0,7593
Вік на момент першого синкопе, роки	12,8±0,30	p <sub>3</sub> =0,3819 p <sub>4</sub> =0,1875	12,84±0,77	p <sub>2</sub> =0,3819 p <sub>4</sub> =0,1264	11,84±0,65	p <sub>2</sub> =0,1875 p <sub>3</sub> =0,1264
Кількість епізодів синкопе за життя, n	3,25±0,47	p <sub>3</sub> =0,008* p <sub>4</sub> =0,2373	6,68±1,59	p <sub>2</sub> =0,0080* p <sub>4</sub> =0,4003	5,37±1,67	p <sub>2</sub> =0,2373 p <sub>3</sub> =0,4003
Тривалість останнього епізоду пресинкопе, хв	1,09±0,16	p <sub>3</sub> =0,5844 p <sub>4</sub> =0,0638	0,90±0,22	p <sub>2</sub> =0,5844 p <sub>4</sub> =0,3027	0,68±0,25	p <sub>2</sub> =0,0638 p <sub>3</sub> =0,3027
Тривалість останнього епізоду синкопе, хв	1,71±0,26	p <sub>3</sub> =0,5030 p <sub>4</sub> =0,6796	1,47±0,30	p <sub>2</sub> =0,5030 p <sub>4</sub> =0,9528	1,47±0,33	p <sub>2</sub> =0,6796 p <sub>3</sub> =0,9528
Тривалість останнього епізоду постсинкопе, хв	102,80±23,03	p <sub>3</sub> =0,2958 p <sub>4</sub> =0,5299	159,00±78,40	p <sub>2</sub> =0,2958 p <sub>4</sub> =0,2757	148,20±52,53	p <sub>2</sub> =0,5299 p <sub>3</sub> =0,2757
CSSS, бали	1,68±0,22	p <sub>3</sub> =0,1585 p <sub>4</sub> =0,0018*	1,28±0,26	p <sub>2</sub> =0,1585 p <sub>4</sub> =0,0109*	-0,50±0,65	p <sub>2</sub> =0,0018* p <sub>3</sub> =0,0109*
MCSSS, бали	-2,90±0,17	p <sub>3</sub> =0,0309* p <sub>4</sub> =0,0173*	-3,60±0,19	p <sub>2</sub> =0,0309* p <sub>4</sub> =0,0002*	-1,90±0,32	p <sub>2</sub> =0,0173* p <sub>3</sub> =0,0002*

Примітки: CSSS — Calgary Syncope Seizure Score; MCSSS - Modified Calgary Syncope Seizure Score; p<sub>1</sub> — достовірність різниці порівняно з показником контрольної групи; p<sub>2</sub> — достовірність різниці порівняно з показником групи ВС; p<sub>3</sub> — достовірність різниці порівняно з показником групи СВОГ; p<sub>4</sub> — достовірність різниці порівняно з показником групи КС. У всіх випадках для порівняння двох незалежних вибірок використано критерій Манна—Уїтні, крім показника «хлопці / дівчата», де застосовано критерій  $\chi^2$ . \* — статистично достовірна різниця між групами (p<0,05).

Європи про права людини й біомедицину (2007). Дітьми усіх груп дослідження та їхніми батьки надано інформовану згоду на проведення дослідження.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснено за допомогою статистичного пакету програми «SPSS 12.0» для «Windows». Результати вимірювань наведено як середнє арифметичне (M) ± середнє квадратичне відхилення (m). Для порівняння двох незалежних вибірок використано U-критерій Манна—Уїтні. Зіставлення частотних характеристик якісних показників здійснено з використанням критерію  $\chi^2$ . Для з'ясування зв'язку між досліджуваними показниками проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена. Значущість відмінностей прийнято за вірогідну при p<0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження, групи спостереження за віковим складом і статевою приналежністю достовірно не різнилися між собою. У власному дослідженні виявлено, що в дітей груп дослідження вперше синкопе виникали у віці 12–13 років. Достовірної різниці тривалості останнього з епізодів синкопе серед дітей груп дослідження не виявлено. Однак достовір-

но більшою була частота виникнення епізодів у дітей із СВОГ. Особливості проявів синкопе у дітей з урахуванням генезу наведено в таблиці 1.

Аналіз результатів фізикального обстеження дітей із синкопе в стані спокою (у положенні лежачи) виявив середньовікові нормальні значення частоти пульсу (ЧП) (68–72 уд./хв), САТ (105–107 мм рт. ст.), ДАТ (64–66 мм рт. ст.), що не мали достовірних відмінностей у пацієнтів різних груп дослідження. Однак у дітей із СВОГ достовірно частіше порівняно з іншими групами дослідження спостерігалися відмінності в діяльності кардіореспіраторної системи, зокрема, знижений ПАТ порівняно з контрольною групою та ВС (p<0,05), знижені середній артеріальний тиск та ЧД порівняно з контрольною групою (p<0,05). Під час проведення ортостатичної проби середні показники ЧП у дітей із СВОГ були достовірно нижчими порівняно з контрольною групою та ВС (p<0,05), а середні значення САТ — достовірно нижчими порівняно з усіма іншими групами обстеження (p<0,05). Порівняльну характеристику показників діяльності кардіореспіраторної системи в дітей з різними типами синкопе та контрольною групою наведено в таблиці 2.

У формулах розрахунку деяких інтегральних показників діяльності ССС застосовуються ан-

Таблиця 2

Порівняння показників діяльності кардіореспіраторної системи дітей груп спостереження

Показник	Контроль-на група (n=41)	Група ВС (n=81)		Група СВОГ (n=25)		Група КС (n=19)	
		результат	p	результат	p	результат	p
ЧП у положенні лежачи, уд./хв	72,20±0,86	71,68±0,97	p <sub>1</sub> =0,3843 p <sub>3</sub> =0,2412 p <sub>4</sub> =0,3251	68,56±1,68	p <sub>1</sub> =0,1405 p <sub>2</sub> =0,2412 p <sub>4</sub> =0,8963	68,32±2,60	p <sub>1</sub> =0,2181 p <sub>2</sub> =0,3251 p <sub>3</sub> =0,8963
САТ у положенні лежачи, мм рт. ст.	106,30±0,96	105,60±1,26	p <sub>1</sub> =0,9094 p <sub>3</sub> =0,3799 p <sub>4</sub> =0,5920	104±2,18	p <sub>1</sub> =0,1797 p <sub>2</sub> =0,3799 p <sub>4</sub> =0,2706	106,60±2,48	p <sub>1</sub> =0,7326 p <sub>2</sub> =0,5920 p <sub>3</sub> =0,2706
ДАТ у положенні лежачи, мм рт. ст.	65,85±0,94	65,31±0,99	p <sub>1</sub> =0,7307 p <sub>3</sub> =0,6050 p <sub>4</sub> =0,7921	64,40±1,42	p <sub>1</sub> =0,3548 p <sub>2</sub> =0,6050 p <sub>4</sub> =0,5223	66,05±1,69	p <sub>1</sub> =0,9873 p <sub>2</sub> =0,7921 p <sub>3</sub> =0,5223
ЧП у положенні сидячи, уд./хв	83,44±1,31	82,04±1,16	p <sub>1</sub> =0,4545 p <sub>3</sub> =0,0287* p <sub>4</sub> =0,4039	76,44±2,06	p <sub>1</sub> =0,0047* p <sub>2</sub> =0,0287* p <sub>4</sub> =0,5858	78,95±3,25	p <sub>1</sub> =0,1232 p <sub>2</sub> =0,4039 p <sub>3</sub> =0,5858
САТ у положенні сидячи, мм рт. ст.	113,50±1,01	112,30±1,49	p <sub>1</sub> =0,7206 p <sub>3</sub> =0,0164* p <sub>4</sub> =0,6320	105,80±2,18	p <sub>1</sub> =0,0013* p <sub>2</sub> =0,0164* p <sub>4</sub> =0,0142*	114,50±2,57	p <sub>1</sub> =0,9430 p <sub>2</sub> =0,6320 p <sub>3</sub> =0,0142*
ДАТ у положенні сидячи, мм рт. ст.	68,29±1,04	67,85±1,06	p <sub>1</sub> =0,7450 p <sub>3</sub> =0,1629 p <sub>4</sub> =0,7989	64,72±1,45	p <sub>1</sub> =0,0504 p <sub>2</sub> =0,1629 p <sub>4</sub> =0,1694	68,42±1,91	p <sub>1</sub> =0,8988 p <sub>2</sub> =0,7989 p <sub>3</sub> =0,1694
ПАТ, мм рт. ст.	46,46±1,77	43,9±0,83	p <sub>1</sub> =0,3186 p <sub>3</sub> =0,0309* p <sub>4</sub> =0,8986	40,12±1,44	p <sub>1</sub> =0,0051* p <sub>2</sub> =0,0309* p <sub>4</sub> =0,0580	45,89±2,45	p <sub>1</sub> =0,4456 p <sub>2</sub> =0,8986 p <sub>3</sub> =0,0580
СрАТ, мм рт. ст.	82,57±1,03	81,59±1,17	p <sub>1</sub> =0,6904 p <sub>3</sub> =0,0717 p <sub>4</sub> =0,4848	77,91±1,62	p <sub>1</sub> =0,0098* p <sub>2</sub> =0,0717 p <sub>4</sub> =0,0137*	83,64±1,82	p <sub>1</sub> =0,7029 p <sub>2</sub> =0,4848 p <sub>3</sub> =0,0137*
ЧД, н/хв	19,76±0,54	18,84±0,18	p <sub>1</sub> =0,0819 p <sub>3</sub> =0,2675 p <sub>4</sub> =0,2552	18,40±0,28	p <sub>1</sub> =0,0161* p <sub>2</sub> =0,2675 p <sub>4</sub> =0,9433	18,32±0,28	p <sub>1</sub> =0,0164* p <sub>2</sub> =0,2552 p <sub>3</sub> =0,9433

Примітки: ЧП — частота пульсу; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ПАТ — пульсовий артеріальний тиск; СрАТ — середній артеріальний тиск; ЧД — частота дихання. p<sub>1</sub> — достовірність різниці порівняно з показником контрольної групи; p<sub>2</sub> — достовірність різниці порівняно з показником групи ВС; p<sub>3</sub> — достовірність різниці порівняно з показником групи СВОГ; p<sub>4</sub> — достовірність різниці порівняно з показником групи КС. У всіх випадках для порівняння двох незалежних вибірок використовувався критерій Манна—Уїтні. \* — статистично достовірна різниця між групами (p<0,05).

тропометричні показники (маса, зріст дитини). У власному дослідженні ці параметри в дітей груп спостереження достовірно не різнилися, що дало змогу виключити їхній вплив на отримані результати оцінки інтегральних показників функціонування ССС. За результатами статистичного аналізу досліджуваних показників, що визначають структурно-функціональну організацію ССС, виявлено знижені рівні функціонування адаптаційних механізмів у дітей із синкопе різного генезу. Такий висновок базується на ідентифікації достовірно відмінних середньогрупових значень ряду показників функціонального стану ССС у дітей груп дослідження порівняно з контрольною групою.

У дітей груп ВС та СВОГ визначалися більший СОК і збільшення об'єму серця (ОС) (p<0,05). У сучасній кардіології показник СОК використовується як гемодинамічна змінна, що визначає серцеві функції, тому такі результати вказують на напруженість насосної функції серця в цих групах дослідження. За даними до-

слідників, від насосної функції серця залежить адекватний рівень перфузії тканин і компенсаторні механізми [3,20]. У групі дітей із СВОГ виявлено виражене зниження ефективності роботи серцевого м'яза, на що вказують достовірно низькі (p<0,05) порівняно з контрольною групою, середньогрупові значення потужності роботи лівого шлуночка серця, КЕК та СІ. Відомо, що зниження КЕК характеризує зменшення енергії для забезпечення лінійної швидкості кровотоку. Враховуючи те, що цей коефіцієнт є добутком ЧП та ПАТ, то його зниження в даному випадку більше залежало від значення ПАТ, знижені значення якого призводили до зменшення ефективності кровообігу [8]. Значення КЕК також було нижчим у групі дітей із КС порівняно з контрольною групою (p<0,05). Крім того, у дітей із СВОГ виявлено тенденцію до економізації гемодинамічних реакцій, на що вказує достовірно значуща різниця значень ІР, зниження СП та ІФЗ (p<0,05). Значення інтегральних показників функціонального ста-

Таблиця 3

Порівняння інтегральних показників функціонального стану серцево-судинної системи обстежених дітей

Показник	Контрольна група (n=41)	Група ВС (n=81)		Група СВОГ (n=25)		Група КС (n=19)	
		M±m	p	M±m	p	M±m	p
Систолічний об'єм крові, мл	63,24±1,65	68,61±1,26*	0,0061*	69,75±1,93*	0,0156*	68,82±4,69	0,0587
Хвилинний об'єм кровотоку, л/хв	5,28±0,16	5,58±0,10	0,1390	5,30±0,18	0,7712	5,43±0,37	0,4086
Коефіцієнт економічності системи кровообігу, у.о.	3892,00±168,00	3609,00±87,80	0,2406	3083,00±157,50*	0,0004*	3644,00±242,90	0,4597
Потужність роботи лівого шлуночка серця, вт	1,10±0,02	1,08±0,03	0,4039	0,93±0,05*	0,0004*	1,06±0,06	0,3128
Об'єм серця, см <sup>3</sup>	686,42±10,72	715,38±7,72*	0,0379*	721,40±12,94*	0,0411*	727,19±29,18	0,1767
Індекс Робінсона, у.о.	94,80±1,82	92,58±2,08	0,3829	81,36±3,42*	0,0005*	90,53±4,50	0,3165
Систолічний показник, %	47,80±1,01	48,57±2,19	0,3180	43,26±1,27*	0,0039*	43,07±2,15	0,0590
Коефіцієнт функціонального стану системи кровообігу, у.о.	0,67±0,01	0,68±0,02	0,7748	0,60±0,02*	0,0036*	0,59±0,03*	0,0211*
Коефіцієнт функціонального стану кардіореспіраторної системи, у.о.	0,25±0,01	0,25±0,01	0,9140	0,28±0,01	0,2265	0,28±0,02	0,1008
Коефіцієнт Хільденбранта, у.о.	4,29±0,08	4,37±0,06	0,5349	4,17±0,11	0,2342	4,32±0,17	0,9619
Індекс функціональних змін, бали	1,97±0,03	1,94±0,04	0,5085	1,77±0,06*	0,0009*	1,99±0,08	0,8988
Серцевий індекс, л/хв/м <sup>2</sup>	3,71±0,09	3,57±0,06	0,2028	3,31±0,10*	0,0062*	3,41±0,18	0,1819
Ударний індекс, мл/м <sup>2</sup>	44,36±0,72	43,63±0,47	0,5656	43,37±0,75	0,4672	42,91±1,37	0,5566
Загальний периферичний опір, дин×с×см <sup>-0,5</sup>	1308,00±42,32	1212,00±26,55	0,0858	1205,00±37,98	0,1693	1568,00±342,30	0,2333
Питомий периферичний опір, дин×с×см <sup>-0,5</sup>	1853,00±63,25	1890,00±42,23	0,5474	1923,00±55,99	0,2725	2166,00±244,50	0,3403

Примітки: для порівняння двох незалежних вибірок використано критерій Манна-Уїтні; \* — статистично достовірна різниця порівняно з контрольною групою (p<0,05).

ну ССС, за якими досліджували адаптаційні механізми в дітей з різними типами синкопе порівняно з контрольною групою, наведено в таблиці 3.

Проведення кореляційного аналізу між зміненими інтегральними показниками функціонального стану ССС, що вказували на зниження рівня адаптаційних механізмів у дітей із синкопе різного генезу, та деякими анамнестичними і клінічними даними, виявило наявність певних залежностей. У власному дослідженні більшість інтегральних показників корелювали з віком дітей із синкопе (СОК, Влш, ІР, КФСсс, ОС,

ІР, КФСсс та СІ (p<0,05)), проявами синкопе, визначеними за кількістю балів за модифікованою шкалою симптомів синкопе Калгарі (СОК, КЕК, Влш, ІР, ІФЗ, СІ (p<0,05)) та ІМТ (СОК, Влш, ОС, ІР, ІФЗ, СІ (p<0,05)). Встановлено достовірний негативний кореляційний зв'язок помірної сили між статтю дітей із синкопе на значенням СОК (p<0,05) та позитивний — між статтю та значеннями систолічного показника і КФСсс (p<0,05). Виявлено достовірну залежність між віком на момент першого синкопе в дітей та СОК і СП (p<0,05), кількістю епізодів синкопе за життя та показниками СОК,

Таблиця 4

**Кореляційна матриця деяких інтегральних показників функціонального стану серцево-судинної системи та клінічних показників у дітей із синкопе (n=125)**

Показник	Систолічний об'єм крові	Коефіцієнт економічності системи кровообігу	Потужність роботи лівого шлуночка серця	Об'єм серця	Індекс Робінсона	Систолічний показник	Коефіцієнт функціонального стану системи кровообігу	Індекс функціональних змін	Серцевий індекс
Вік	0,54*	-0,14	-0,20*	0,44*	-0,22*	-0,16	-0,18*	-0,11	-0,29*
Стать	-0,39*	-0,04	-0,01	-0,13	0,02	0,23*	0,25*	0,03	0,03
Вік на момент першого синкопе	0,36*	-0,08	-0,15	0,27*	-0,16	-0,11	-0,11	-0,10	-0,16
Кількість епізодів синкопе за життя	0,23*	-0,15	-0,16	0,20*	-0,18*	0,04	-0,02	-0,12	-0,18*
Тривалість останнього епізоду пресинкопе	0,051	-0,07	-0,08	-0,00	-0,11	-0,04	-0,04	-0,05	-0,10
Тривалість останнього епізоду синкопе	0,05	-0,04	-0,07	0,08	-0,08	0,01	-0,01	-0,05	-0,07
Тривалість останнього епізоду постсинкопе	-0,08	-0,00	-0,00	-0,08	-0,00	0,06	0,09	-0,02	0,03
CSSS	0,15	0,01	0,03	0,13	0,02	-0,03	-0,03	0,02	-0,02
MCSSS	-0,18*	0,24*	0,22*	-0,10	0,23*	0,16	0,17	0,19*	0,25*
IMT	0,34*	0,17	0,21*	0,94*	0,18*	0,06	0,07	0,46*	-0,32*

Примітки: CSSS — Calgary Syncope Seizure Score; MCSSS — Modified Calgary Syncope Seizure Score; IMT — індекс маси тіла. Для кореляційного аналізу використано коефіцієнти рангової кореляції Спірмена; \* — статистично достовірні кореляції (p<0,05).

Таблиця 5

**Кореляційна матриця деяких інтегральних показників функціонального стану серцево-судинної системи та параметрів ЕКГ у пацієнтів із синкопе (n=125)**

Показник	Систолічний об'єм крові	Коефіцієнт економічності системи кровообігу	Потужність роботи лівого шлуночка серця	Об'єм серця	Індекс Робінсона	Систолічний показник	Коефіцієнт функціонального стану системи кровообігу	Індекс функціональних змін	Серцевий індекс
<b>Ритм</b>									
Синусовий/несинусовий	-0,04	-0,19*	-0,16	-0,13	-0,16	-0,20*	-0,22*	-0,08	-0,10
Регулярний/ аритмічний	0,08	-0,12	-0,09	0,02	-0,09	-0,41*	-0,41*	-0,07	-0,15
Електрична вісь серця, °	0,13	-0,03	-0,02	0,11	-0,03	-0,18	-0,17	0,06	-0,10
<b>Тривалість інтервалів</b>									
R-R, с	0,39*	-0,22*	-0,34*	0,10	-0,36*	-0,89*	-0,90*	-0,28*	-0,26*
P-Q, с	-0,02	-0,09	0,01	0,13	-0,01	0,03	0,27*	0,11	-0,22*
Q-T, с	0,31*	-0,20*	-0,25*	0,21*	-0,26*	-0,15	-0,25*	-0,16	-0,23*
T-P, с	0,32*	-0,13	-0,21*	0,11	-0,22*	-0,78*	-0,78*	-0,13	-0,19*
S-T, с	-0,03	-0,10	-0,17	-0,05	-0,17	-0,11	-0,08	-0,12	-0,13
QRS, с	0,02	-0,10	-0,02	0,07	-0,02	0,18	0,13	0,02	-0,07
<b>Вольтаж зубців</b>									
P, мВ	-0,14	0,12	0,14	-0,19*	0,14	0,07	0,15	0,08	0,13
Q, мВ	-0,05	0,01	0,05	0,07	0,06	0,02	-0,03	0,09	-0,03
R, мВ	-0,01	0,03	0,07	-0,05	0,07	0,10	0,04	0,04	0,10
S, мВ	0,13	-0,14	-0,13	-0,01	-0,13	-0,00	0,00	-0,16	-0,07
T, мВ	0,30*	-0,02	-0,08	0,06	-0,09	-0,16	-0,17	-0,10	-0,01

Примітки: для кореляційного аналізу використано коефіцієнти рангової кореляції Спірмена; \* - статистично достовірні кореляції (p<0,05).



**Кореляційна матриця деяких інтегральних показників функціонального стану серцево-судинної системи та параметрів ехокардіографії в пацієнтів із синкопе (n=125)**

Показник	Систо-лічний об'єм крові	Коефіцієнт еконо-мічності системи крово-обігу	Потужність роботи лівого шлуночка-ка серця	Об'єм серця	Індекс Робінсо-на	Систо-лічний показ-ник	Коефіцієнт функціонально-го стану системи кровообігу	ІФЗ	Серцевий індекс
КДРЛШ, см	0,56*	-0,18	-0,13	0,62*	-0,18	-0,13	-0,16	0,04	-0,43*
КСРЛШ, см	0,44*	-0,21	-0,14	0,50*	-0,18	-0,16	-0,19	0,03	-0,42*
Правий шлуночок, см	0,55*	-0,14	-0,121	0,53*	-0,16	-0,10	-0,16	0,01	-0,37*
ТМШП, см	0,55*	0,07	0,05	0,60*	0,02	-0,10	-0,19	0,16	-0,16
ТЗСЛШ, см	0,60*	0,10	0,07	0,59*	0,01	-0,04	-0,10	0,18	-0,24*
Ліве передсердя, см	0,37*	0,13	0,13	0,42*	0,11	0,01	-0,03	0,18	-0,02
Аорта, см	0,56*	-0,00	-0,00	0,43*	-0,04	-0,10	-0,19	0,05	-0,18
Легенева артерія, см	0,63*	-0,016	-0,01	0,58*	-0,06	-0,01	-0,08	0,08	-0,25
КДОЛШ, мл	0,55*	-0,181	-0,138	0,63*	-0,17	-0,12	-0,16	0,05	-0,43*
КСОЛШ, мл	0,44*	-0,217	-0,14	0,50*	-0,18	-0,16	-0,20	0,03	-0,42*
УО, мл	0,55*	-0,15	-0,11	0,62*	-0,16	-0,11	-0,15	0,05	-0,39*
ФВ, %	0,04	0,08	0,03	0,00	0,01	0,08	0,12	-0,03	0,08
ВТСЛШ, у.о.	0,31*	0,25*	0,18	0,29*	0,16	-0,04	-0,07	0,21	0,05
ММЛШ, г	0,63*	-0,02	0,00	0,65*	-0,05	-0,08	-0,14	0,15	-0,35*
ІММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	0,11	0,07	0,09	0,33*	0,06	0,01	0,00	0,22*	-0,21

*Примітки:* КДРЛШ — кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; КСРЛШ — кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка; ТМШП — товщина міжшлуночкової перегородки; ТЗСЛШ — товщина задньої стінки лівого шлуночка; КДОЛШ — кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка; КСОЛШ — кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка; УО — ударний об'єм; ФВ — фракція викиду; ВТСЛШ — відносна товщина стінок лівого шлуночка; ММЛШ — маса міокарда лівого шлуночка; ІММЛШ — індекс маси міокарда лівого шлуночка. Для кореляційного аналізу використано коефіцієнти рангової кореляції Спірмена; \* — статистично достовірні кореляції (p<0,05).

ОС, ІР і СІ (p<0,05). Коефіцієнти кореляції досліджуваних показників наведено в таблиці 4.

Під час зіставлення інтегральних показників адаптаційних механізмів з даними інструментальних обстежень також виявлено ряд залежностей. Результати кореляційного аналізу показали наявність кореляційних зв'язків між більшістю інтегральних показників (78%) і тривалістю інтервалу Q-T на ЕКГ, зокрема:

позитивного кореляційного зв'язку помірної сили із СОК (r=+0,31, p<0,05) та об'ємом серця (r=+0,21, p<0,05);

зворотного кореляційного зв'язку помірної сили з ІР (r=-0,26, p<0,05), Wлш (r=-0,25, p<0,05), КФСсс (r=-0,25, p<0,05), СІ (r=-0,23, p<0,05) та КЕК (r=-0,20, p<0,05).

Характер кореляцій показників адаптаційних механізмів з іншими ЕКГ-параметрами наведено в таблиці 5.

Під час аналізу ехокардіографічних показників у дітей із синкопе різного генезу найбіль-

шу кількість достовірних кореляцій зі структурними та об'ємними параметрами серця, аорти, легеневої артерії виявлено для СОК (p<0,05), ОС та СІ (табл. 6). За даними наукових досліджень, епізоди синкопе часто виникають на тлі зниження ФВ лівого шлуночка як прояву систолічної дисфункції [7,10]. Однак у власному дослідженні значення цього показника не мало достовірного кореляційного зв'язку з жодним інтегральним показником адаптаційних механізмів.

Враховуючи те, що ехокардіографія не входить до переліку обов'язкових у діагностиці синкопальних станів, а рекомендується за наявності (або підозри) структурних змін серця [2], деякі дослідження доводять низьку загальну діагностичну ефективність цього обстеження в пацієнтів із синкопе без структурних захворювань серця в анамнезі [4], розрахункові показники адаптаційно-резервних можливостей ССС можуть бути використані як оцінки структур-

них особливостей серця, його насосної функції та потужності роботи лівого шлуночка серця.

### Висновки

Синкопе як прояв зниження церебральної перфузії залежить від системного артеріального тиску. Рівень артеріального тиску, своєю чергою, залежить від СОК, насосної функції серця, ЧСС і периферичного судинного опору, тому без ефективної компенсації будь-якого з цих параметрів щоразу може з'явитися синкопе. Незважаючи на те, що більшість показників діяльності ССС у стані спокою в дітей із синкопе різного генезу були в межах середньовікових

нормальних значень, у дітей груп дослідження визначено напруженість насосної функції серця, зниження ефективності роботи серцевого м'яза та кровообігу, що є ознакою зниження компенсаторних механізмів. Результати проведеного дослідження підтверджують тісне поєднання патогенетичних механізмів розвитку синкопе зі зниженням адаптаційних механізмів ССС цієї категорії пацієнтів.

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

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Anderson JB, Czosek RJ, Knillans TK, Marino BS. (2012). The effect of paediatric syncope on health-related quality of life. *Cardiol Young*. 22 (5): 583–588.
- Brignole M, Moya A, J de Lange F, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, van Dijk JG. (2018). ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 39 (21): 1883–1948.
- Bruss ZS, Raja A. (2021). *Physiology, Stroke Volume*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547686/>.
- Chang NL, Shah P, Bajaj S, Virk H, Bikkina M, Shamon F. (2016). Diagnostic Yield of Echocardiography in Syncope Patients with Normal ECG. *Cardiol Res Pract*: 1251637. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736231/>.
- Fedortsiv O, Luchyshyn N. (2013). Physiological adaptation of modern Ukrainian pre-schoolers. *Puls Uczelni*. 7 (4): 4–9.
- Hajtovych MV. (2014). Diagnostyka arterialnoy gipertenzii u ditej ta pidlitkiv. *Zdorov'ya Ukrainy*: 38–39. [Хайтович МВ. (2014). Діагностика артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків. *Здоров'я України*: 38–39].
- Huijuan Y, Shuo W, Hong C, Juan Zh, Ping L, Yuwen W, Runmei Z, Cheng W. (2021). Prognostic Value of Biomarkers in Children and Adolescents With Orthostatic Intolerance. *Frontiers in Pediatrics*. URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2021.752123>.
- Isayeva IM. (2016). Adaptacijni reakcii sercevo-sudynnoy systemy v osib molodogo viku z arterialnoy gipotenzijeyu: avtoref. dys. kand. med. nauk: 14.03.03 L'viv. nac. med. un-t im. Danyla Galyczkogo: 20. [Ісаєва ІМ. (2016). Адаптаційні реакції серцево-судинної системи в осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.03. Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. Львів: 20].
- Kamins'ka OV. (2012). Osoblyvosti adaptaciji studentiv z osoblyvymu potrebamy do umov navchannya u VNZ. Aktual'ni problemy navchannya ta vyhovannya lyudej z osoblyvymu potrebamy. 9: 75–84. [Камінська ОВ. (2012). Особливості адаптації студентів з особливими потребами до умов навчання у ВНЗ. Актуальні проблеми навчання та виховання людей з особливими потребами. 9: 75–84].
- Kim H, Eun LY. (2021). Assessment of cardiac function in syncopal children without organic causes. *Clin Exp Pediatr*. 64 (11): 582–587.
- Kocz SM, Kocz VP. (2019). Doslidzhennya funkcional'nogo stanu sercevo-sudynnoy systemy ditej shkil'nogo viku. *Al'manax nauky*. 11/1 (32): 4–7. [Коц СМ, Коц ВП. (2019). Дослідження функціонального стану серцево-судинної системи дітей шкільного віку. *Альманах науки*. 11/1 (32): 4–7].
- Kovalchuk TA, Pavlyshyn HA, Boyarchuk OR, Luchyshyn NY. (2019). Analysis of heart rate variability in paediatric patients with vasovagal syncope. *Pediatrica Polska*. 94 (6): 357–367.
- Kvashnina LV, Makovkina YuA. (2005). Svoeчасna diagnostyka zdorovya ditej: ocinka adaptacijnyh mozhlyvostej. *Mystecztvo likuvannya*. 10: 28–30. [Квашніна ЛВ, Маковкіна ЮА. (2005). Своєчасна діагностика здоров'я дітей: оцінка адаптаційних можливостей. *Мистецтво лікування*. 10: 28–30].
- Malikov MV, Svat'yev AV, Bohdanovs'ka NV. (2006). Funktsional'na diahnozyka u fizychnomu vykhovanni i sporti: Navchal'nyy posibnyk dlya studentiv vyshchychk navchal'nykh zakladiv. *Zaporizhzhya: ZDU*: 227. [Маліков МВ, Сват'єв АВ, Богдановська НВ. (2006). Функціональна діагностика у фізичному вихованні і спорті: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів. Запоріжжя: ЗДУ: 227].
- Marushko YuV, Gyshhak TV. (2014). Systemni mexanizmy adaptaciji. *Stres u ditej*. Kyiv: 158. [Марушко ЮВ, Т.В. Гишак (2014). Системні механізми адаптації. *Стрес у дітей*. Київ: 158].
- McCarthy K, Ward M, Romero Ortuño R, Kenny RA. (2020). Syncope, Fear of Falling and Quality of Life Among Older Adults: Findings From the Irish Longitudinal Study on Aging (TILDA). *Front Cardiovasc Med*: 7.
- Michael D. (2009). Gammage, Impact of syncope on quality of life: do we need another tool? *EP Europace*. 11 (10): 1265–1266.
- Myhajlovs'ka NS, Kulynych TO, Stecyuk IO, Antypenko OO. (2020). Osnovni pryncypy diagnostyky ta likuvannya zahvoryuvan' dyhal'noy ta sercevo-sudynnoy systemy

- v klinici vnutrishnih xvorob: navch. posib. dlya zdobuvachiv stupenya d-ra filosofiyi za tretim osvitr`o-naukovym rivnem za programoyu navch. dyscz. Suchasni aspekty vuvchennya vnutrishnih hvorob. Zaporizhzhya: ZDMU: 38. [Михайловська НС, Кулинич ТО, Стецюк ІО, Антипенко ОО. (2020). Основні принципи діагностики та лікування захворювань дихальної та серцево-судинної системи в клініці внутрішніх хвороб: навч. посіб. для здобувачів ступеня д-ра філософії за третім освітньо-науковим рівнем за програмою навч. дисц. «Сучасні аспекти вивчення внутрішніх хвороб». Запоріжжя: ЗДМУ: 388].
19. Nechytailo DYu, Miheeva TM, Kovtyuk NI. (2019). Osoblyvosti funktsional'nyh prob sercevo-sudynnoyi systemy u ditej z pidvyshhenym rivnem arterialnogo tysku. Bukovyns'kyj medychnyj visnyk. 23,4 (92): 86–92. [Нечитайло ДЮ, Міхеєва ТМ, Ковтюк НІ. (2019). Особливості функціональних проб серцево-судинної системи у дітей з підвищеним рівнем артеріального тиску. Буковинський медичний вісник. 23,4 (92): 86–92].
20. Patel N, Durland J, Makaryus AN. (2021). Physiology, Cardiac Index. In: StatPearls <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539905/>.
21. Pavlyshyn GA, Fedortsiv OYe, Luchyshyn NYu, Kovalchuk TA. (2012). Funktsional'nyj stan sercevo-sudynnoyi systemy yak faktor adaptaciyi ditej doshkil'nogo viku. Mezhdunarodnyj zhurnal pedyatryu, akusherstva y gynecologiyi. 2 (3): 42–45. [Павлишин ГА, Федорців ОЕ, Лучишин НЮ, Ковальчук ТА (2012). Функціональний стан серцево-судинної системи як фактор адаптації дітей дошкільного віку. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства и гінекології. 2 (3): 42–45].
22. Rose MFL da Silva. (2014). Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. Front Physiol. 5: 471.
23. Winder MM, Marietta J, Kerr LM, Puchalski MD, Zhang C, Ware AL, Cowley CG. (2021). Reducing Unnecessary Diagnostic Testing in Pediatric Syncope: A Quality Improvement Initiative. Pediatr Cardiol. 42 (4): 942–950.
24. Zou R, Wang S, Zhu L, Wu L, Lin P, Li F, Xie Z, Li X, Wang C. (2017). Calgary score and modified Calgary score in the differential diagnosis between neurally mediated syncope and epilepsy in children. Neurological sciences. 38 (1): 143–149.
- 

**Відомості про авторів:**

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

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

Стаття надійшла до редакції 26.01.2022 р., прийнята до друку 18.04.2022 р.

УДК 616.72-002-021.3-053.2:616.61-074

**Т.П. Борисова, С.В. Самсоненко**

## Важливість визначення ренального тубулярного біомаркера KIM-1 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 27-32. doi 10.15574/SP.2022.123.27

**For citation:** Borysova TP, Samsonenko SV. (2022). Significance of determination of kidney of tubular biomarker KIM-1 in children with juvenile idiopathic arthritis. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 27-32. doi 10.15574/SP.2022.123.27.

Ураження ниркових каналців відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні хронічної хвороби нирок (ХХН). Проведено лише одне когортне ретроспективне дослідження поширеності ХХН у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА). Тому важливою є рання діагностика ураження нирок за допомогою ренальних біомаркерів.

**Мета** — визначити частоту та фактори ризику розвитку структурних тубулярних уражень шляхом вивчення рівня молекули пошкодження нирок-1 (kidney injury molecule-1 — KIM-1) у сечі дітей, хворих на ЮІА, залежно від особливостей клінічного перебігу захворювання, застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

**Матеріали та методи.** Обстежено 80 дітей з ЮІА. Для вимірювання маркера KIM-1 у зразках сечі застосовано твердофазний імуноферментний аналіз.

**Результати.** Показник сечового маркера KIM-1 в обстежених дітей дорівнював  $0,997 \pm 0,1662$  (0,98; 0,90–1,12) нг/мл. Висока активність ЮІА впливала на рівень сечового KIM-1: серед дітей з високою активністю захворювання у 20% відмічався високий рівень KIM-1. Ураження  $\geq 6$  суглобів майже в 3 рази збільшувало частоту підвищеного рівня KIM-1 у сечі (OR=5,00; 95% CI: 1,65–15,15;  $p < 0,006$ ). Виявлено такі фактори ризику структурних тубулярних уражень нирок у дітей з ЮІА: високу активність ЮІА (OR=7,25; 95% CI: 1,22–43,22;  $p < 0,04$ ); артрит  $\geq 6$  суглобів (OR=5,00; 95% CI: 1,65–15,15;  $p < 0,006$ ); артрит дрібних суглобів рук (OR=4,85; 95% CI: 1,39–16,87;  $p < 0,02$ ); артрит променево-зап'ясткових суглобів (OR=3,78; 95% CI: 1,21–11,83;  $p < 0,03$ ); артрит кульшових суглобів (OR=10,41; 95% CI: 1,02–106,7;  $p < 0,05$ ). На рівень сечового біомаркера KIM-1 негативно впливало тривале застосування НПЗП ( $p = 0,60$ ,  $p < 0,004$ ). Підвищений рівень KIM-1 у сечі асоціювався з артеріальною гіпертензією (OR=12,43; 95% CI: 2,26–68,27;  $p < 0,003$ ) і зниженою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) за формулою Ноєк (OR=15,58; 95% CI: 4,02–60,36;  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Структурне ураження ниркових каналців, встановлене шляхом дослідження біомаркера KIM-1 у сечі, взаємозв'язок зі зниженою рШКФ за формулою Ноєк дають підставу припустити наявність ХХН у дітей з ЮІА як наслідок тубулярного ураження. Дослідження рівня KIM-1 у сечі має вводити до плану обстеження хворих на ЮІА дітей для ранньої діагностики ниркового ураження. 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:** ювенільний ідіопатичний артрит, тубулярний біомаркер KIM-1, діти.

### Significance of determination of kidney of tubular biomarker KIM-1 in children with juvenile idiopathic arthritis

**T.P. Borysova, S.V. Samsonenko**

Dnipro State Medical University, Ukraine

Renal tubular lesions play an important role in the development and progression of chronic kidney disease (CKD). There has been only one cohort retrospective study of the prevalence of CKD in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Therefore, early diagnosis of kidney damage using renal biomarkers is important.

**Purpose** — to determine the frequency and risk factors for the development of structural tubular lesions by studying the level of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in the urine of children with JIA, depending on the characteristics of the clinical course of the disease, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

**Materials and methods.** 80 children from JIA were examined. To measure the marker KIM-1 in urine samples, an enzyme-linked immunosorbent assay was used.

**Results.** The indicator of the urinary marker KIM-1 in the examined children was  $0.997 \pm 0.1662$  (0.98; 0.90–1.12) ng/ml. High activity of JIA affects the level of urinary KIM-1 — among children with high activity of the disease, 20% had a high level of KIM-1. Involvement of  $\geq 6$  joints almost 3-fold increased the incidence of elevated urinary KIM-1 levels (OR=5.00; 95% CI: 1.65–15.15;  $p < 0.006$ ). Risk factors for structural tubular kidney lesions in children with JIA were identified: high JIA activity (OR=7.25; 95% CI: 1.22–43.22;  $p < 0.04$ ), arthritis  $\geq 6$  joints (OR=5.00; 95% CI: 1.65–15.15;  $p < 0.006$ ), arthritis of the small joints of the hands (OR=4.85; 95% CI: 1.39–16.87;  $p < 0.02$ ), arthritis of the wrist joints (OR=3.78; 95% CI: 1.21–11.83;  $p < 0.03$ ), arthritis of the hip joints (OR=10.41; 95% CI: 1.02–106.7;  $p < 0.05$ ). The level of urinary biomarker KIM-1 was negatively affected by long-term use of NSAIDs ( $p = 0.60$ ,  $p < 0.004$ ). An increased level of KIM-1 in urine is associated with hypertension (OR=12.43; 95% CI: 2.26–68.27;  $p < 0.003$ ) and reduced Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) according to the Hoek formula (OR=15.58; 95% CI: 4.02–60.36;  $p < 0.001$ ), which suggests the presence of CKD in children with JIA as a result of tubular lesions.

**Conclusions.** Structural damage of the renal tubules, which was established by studying the biomarker KIM-1 in the urine and the relationship with reduced eGFR according to the Hoek formula, suggests the presence of CKD in children with JIA as a result of tubular lesions. Urine KIM-1 testing should be included in the JIA screening plan for early diagnosis of renal disease.

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

The authors declare no conflicts of interest.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, tubular biomarker KIM-1, children.

## Вступ

Ураження ниркових каналців відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні хронічної хвороби нирок (ХХН) [14]. Незалежно від основного захворювання та наявності провокаційних факторів патогенні механізми, що викликають прогресуюче пошкодження нирок, зводяться до тубулоінтерстиціальних захворювань, які характеризуються атрофією та гіпоксією каналців, пошкодженням перитубулярних капілярів та інтерстиціальним фіброзом [1].

Прогресування ниркових захворювань можна ефективно зупинити, якщо хвороба або пошкодження нирок діагностуються раніше. Останніми роками біомаркери сироватки та сечі вважаються надійними методами ранньої діагностики захворювань нирок, показано, що ці біомаркери мають кращу прогностичну цінність порівняно з іншими методами обстеження [3,5]. Ниркові тканини експресують різні молекули у відповідь на пошкодження нирок, однією з таких є молекула пошкодження нирок-1 (kidney injury molecule-1 — KIM-1) [2,13]. Це — трансмембранний білок типу 1, спочатку виявлений як передбачувана адгезивна молекула епітеліальних клітин, що містить новий домен імуноглобуліну, який відсутній у нормальних умовах, але підвищений у клітинах апікальної мембрани проксимальних каналців після їх пошкодження [15]. KIM-1 у сечі чутлива до ранньої діагностики гострого пошкодження нирок і ХХН, а також до ефективної оцінки прогресування захворювання [16]. Вважається, що біомаркер KIM-1 у сечі має хорошу клінічну цінність при нефротоксичному пошкодженні нирок [13].

За допомогою металопротеїназ ектодомен KIM-1 проникає в порожнину ниркового каналця та виділяється із сечею та кров'ю, діючи як індикатор пошкодження нирок. Крім того, функція KIM-1 при гострому пошкодженні нирок і ХХН різна. На ранній стадії ураження ниркових каналців підвищена експресія KIM-1 сприяє клітинному фагоцитозу, відновлює пошкоджені каналці та інгібує запальну ниркову відповідь. Навпаки, стійке підвищення рівня KIM-1 не є захисним фактором при ХХН, що, своєю чергою, призводить до виникнення й розвитку ниркового фіброзу [8,16].

У дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) можна очікувати ураження нирок, враховуючи наявність хронічного запального процесу, а також тривале застосування нефротоксичних препаратів, зокрема нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Проведено лише одне когортне ретроспективне дослідження поширеності ХХН у дітей з ЮІА. Встановлено, що 8% дітей за 65 місяців після початку хвороби мають артеріальну гіпертензію (АГ) або мінімальну протеїнурію [4]. У дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом ураження нирок має субклінічний перебіг [9]. Тому важливою є рання діагностика ураження нирок за допомогою ренальних біомаркерів у дітей з ЮІА. У доступній літературі не знайдено робіт щодо дослідження KIM-1 при ЮІА в дітей. Визначення рівня KIM-1 у сечі дітей з ЮІА є важливим тому, що це дасть змогу своєчасно діагностувати тубулярне структурне ураження, провести корекцію доз лікарських речовин для уникнення їх нефротоксичних ефектів.

**Мета** дослідження — визначити частоту та фактори ризику розвитку структурних тубулярних уражень шляхом вивчення рівня KIM-1 у сечі дітей, хворих на ЮІА, залежно від особливостей клінічного перебігу захворювання, застосування НПЗП.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено відкрите, когортне, проспективне дослідження в 2019–2020 рр. на базі кардіоревматологічного відділення КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР». Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом.

**Критерії залучення:** діти зі встановленим діагнозом ЮІА за критеріями EULAR [12], інформована згода батьків на участь у дослідженні. **Критерії вилучення:** вроджені вади розвитку сечової системи, наявність в анамнезі або на момент дослідження набутих захворювань сечової системи.

Обстежено 80 дітей з ЮІА. Вік обстежуваних становив  $10,4 \pm 4,41$  (10,6–15,0) року. Дівчатка — 46 (57,5%), хлопчики — 34 (42,5%). Дебют ЮІА відмічено у віці  $5,8 \pm 4,14$  (4,9; 2,9) року. Відзначено такі варіанти клінічного перебігу ЮІА: системний артрит — 9 (11,3%), поліартрит — 47 (58,8%), олігоартрит —

24 (30,0%) випадків. Активність хвороби встановлено за шкалою Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27) [11]. Ремісію ЮІА діагностовано в 60 дітей, низьку активність — у 14 дітей, високу активність — у 6 дітей.

Проведено ретроспективний аналіз медичної документації з оцінкою віку дитини в дебюті захворювання, тривалості перебігу та клінічних особливостей ЮІА, лікування. На момент дослідження виконано клінічне обстеження, оцінку стану здоров'я дітей згідно зі шкалою The Childhood Health Assessment Questionnaire (СНАQ) [10], загальноклінічними (аналіз крові та сечі), біохімічними (сироватковий креатинін та на його основі розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) за формулою Шварца, сечовина крові, С-реактивний білок), імуноферментними (антинуклеарні антитіла, антиген, HLA B27) та імунологічними (ревматоїдний фактор) методами. Інструментальні методи передбачали ультразвукове дослідження (УЗД) суглобів і нирок. На момент обстеження всі пацієнти отримували метотрексат, 22 (27,5%) дитини — НПЗП, 25 (31,3%) — імунобіологічні препарати.

Рівень сироваткового креатиніну визначено двічі (перший і третій місяць дослідження) калориметричним кінетичним методом Яффе, концентрацію сироваткового цистатину С — одноразово на третьому місяці дослідження за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу («Цистатин С-ІФА-БЕСТ»).

Для встановлення рШКФ за рівнем цистатину С сироватки крові використано формулу Ноєк [6]:

$$\text{рШКФ}_{\text{мл/хв/1,73 м}^2} = -4,32 + 80,35 / (\text{цистатин С}_{\text{мг/л}})$$

Критерієм зниження рШКФ прийнято значення нижче 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [7].

Для вимірювання маркера КІМ-1 у зразках сечі застосовано твердофазний імуноферментний аналіз.

Застосовано комплекс статистичних методів дослідження: для незалежних вибірок — критерій Манна—Уїтні; для оцінки динаміки — критерій Макнемара; для таблиць сполученості —  $\chi^2$ -критерій і точний критерій Фішера; для оцінки ступеня залежності між змінними — кореляція Спірмена. Аналіз даних виконано за допомогою програмного продукту «STATISTICA 6.1»® (StatSoft Inc., серійний №AGAR909E415822FA).

### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами стандартного нефрологічного обстеження пацієнтів (загальний аналіз сечі, креатинін крові, сечовина крові, УЗД нирок) патологічних змін не виявлено. Показник рШКФ на основі дослідження сироваткового креатиніну за формулою Schwartz протягом трьох місяців відповідав нормативним значенням.

Рівень сечового маркера КІМ-1 в обстежених дітей дорівнював 0,997±0,1662 (0,98; 0,90–1,12) нг/мл. Беручи до уваги суперечливі дані щодо нормативних рівнів КІМ-1

Таблиця

**Показники сечового маркера КІМ-1 залежно від особливостей перебігу ювенільного ідіоматичного артриту, артеріальної гіпертензії та зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації за формулою Ноєк**

Фактор	КІМ-1 ≥1,12 нг/мл (верхній кuartиль)		p<
	ні, n=60	так, n=20	
Висока активність ЮІА	2 (3,3%)	4 (20,0%)	0,04
Ураження ≥6 суглобів на період обстеження	10 (16,7%)	10 (50,0%)	0,006
Артрит дрібних суглобів рук	6 (10,0%)	7 (35,0%)	0,02
Артрит променево-зап'ясткових суглобів	9 (15,0%)	8 (40,0%)	0,03
Артрит кульшових суглобів	1 (1,7%)	3 (15,0%)	0,05
Артеріальна гіпертензія	2 (3,3%)	6 (30,0%)	0,003
рШКФ за формулою Ноєк нижче за норму	16 (26,7%)	17 (85,0%)	0,001

Примітка: використано  $\chi^2$ -критерій і точний критерій Фішера.

у сечі дітей, виділено групу пацієнтів, які мали рівень КІМ-1, вищий за верхній кватиль ( $\geq 1,12$  нг/мл), та проведено порівняння з групою пацієнтів, які мали рівень КІМ-1, нижчий за це значення. Проаналізовано рівень сечового маркера КІМ-1 залежно від показників особливостей клінічного перебігу ЮІА, зокрема, дебют хвороби, тривалість хвороби, тривалість активної стадії ЮІА, тривалість ремісії, форма ЮІА, активність за шкалою JADAS-27, стан здоров'я дітей згідно зі шкалою CHAQ, групи та кількість уражених суглобів, кількість суглобів із порушенням функції, артеріальний тиск, рШКФ за формулою Шварца та формулою Ноек. У таблиці наведено лише фактори, значуще пов'язані з високим рівнем КІМ-1 у сечі.

За даними таблиці, висока активність ЮІА впливала на рівень сечового КІМ-1: серед дітей з високою активністю захворювання у 20% відмічався високий рівень КІМ-1 проти 3,3% дітей з рівнем КІМ-1  $< 1,12$  нг/мл;  $p < 0,04$ . Наявність високої активності ЮІА підвищувала частоту високого рівня КІМ-1 більше ніж у 6 разів —  $OR = 7,25$ ; 95% СІ: 1,22–43,22;  $p < 0,04$ . Спостерігалася виражена пряма кореляція між тривалістю активної стадії ЮІА і рівнем КІМ-1 у сечі ( $\rho = 0,25$ ,  $p < 0,03$ ).

Проведено аналіз рівня КІМ-1 у сечі залежно від кількості та локалізації уражених суглобів. Не виявлено ураження суглобів на період обстеження в 4 (5,0%) пацієнтів. Кількість уражених суглобів на момент обстеження становила  $3,8 \pm 2,99$  (3; 2–5,75). Розподіл за кількістю уражених суглобів такий: 0–1 суглоб — 16 (20,0%) випадків; 2–3 суглоби — 25 (31,3%) випадків; 4–5 суглобів — 19 (23,8%) випадків;  $\geq 6$  суглобів — 20 (25,0%) випадків. Кількість зон ураження суглобів на момент обстеження дорівнювала  $1,8 \pm 1,04$  (2; 1–2). Локалізація уражених суглобів така: колінні — 56 (70,0%) обстежених дітей; гомілковостопні — 31 (38,8%); променево-зап'ясткові — 17 (21,3%); дрібні суглоби рук — 13 (16,3%); дрібні суглоби стопи — 13 (16,3%); ліктьові — 5 (6,3%); кульшові — 4 (5,0%); плечові — 2 (2,5%); суглоби шийного відділу хребта — 2 (2,5%) дитини. Порівняльна характеристика пацієнтів із рівнем КІМ-1  $\geq 1,12$  нг/мл у сечі та пацієнтів із нижчим рівнем КІМ-1 показала пряму значущу залежність цього показника від кількості уражених суглобів (табл.). Ураження  $\geq 6$  суглобів майже в 3 рази

збільшувало частоту підвищеного рівня КІМ-1 у сечі ( $OR = 5,00$ ; 95% СІ: 1,65–15,15;  $p < 0,006$ ). Ці результати опосередковано підтверджені кореляційним аналізом. Показник КІМ-1 у сечі прямо залежав від числа зон ураження суглобів ( $\rho = 0,39$ ,  $p < 0,001$ ), кількості уражених суглобів ( $\rho = 0,42$ ,  $p < 0,001$ ) та кількості суглобів із порушенням функції ( $\rho = 0,30$ ,  $p < 0,008$ ).

Рівень КІМ-1 у сечі  $\geq 1,12$  нг/мл частіше виявлявся в дітей з артритом дрібних суглобів рук — 35% ( $p < 0,04$ ), променево-зап'ясткових суглобів — 40% ( $p < 0,03$ ), кульшових суглобів — 15% ( $p < 0,05$ ). Доведено негативний вплив артриту дрібних суглобів рук ( $OR = 4,85$ ; 95% СІ: 1,39–16,87;  $p < 0,02$ ), артриту променево-зап'ясткових суглобів ( $OR = 3,78$ ; 95% СІ: 1,21–11,83;  $p < 0,03$ ) та артриту кульшових суглобів ( $OR = 10,41$ ; 95% СІ: 1,02–106,7;  $p < 0,05$ ) на підвищення рівня сечового маркера КІМ-1.

Отже, встановлено пряму залежність підвищеного рівня КІМ-1 у сечі від таких клінічних особливостей ЮІА, як висока активність захворювання, ураження  $\geq 6$  суглобів, наявність артриту дрібних суглобів рук, променево-зап'ясткових і кульшових суглобів. Такі клінічні особливості ЮІА можна розглядати як фактори ризику розвитку структурних тулубарних уражень у дітей з ЮІА.

Крім того, встановлено, що наявність АГ негативно впливає на рівень КІМ-1 ( $OR = 12,43$ ; 95% СІ: 2,26–68,27;  $p < 0,003$ ). Літературні дані свідчать, що рівень КІМ-1 у сечі є біомаркером ХХН, асоційованою з гіпертонічною хворобою [16].

Слід зазначити, що варіації КІМ-1 не співпадали з варіаціями креатиніну та рШКФ, обчисленої за формулою Шварца. Тому наступний аналіз стосувався аналізу рШКФ за формулою Ноек на основі дослідження сироваткового цистатину С і рівня КІМ-1 у сечі (табл.). Ниркова дисфункція за результатами рШКФ на основі формули Ноек встановлена в 33 (41,3%) обстежених. Слід зазначити, що рШКФ за формулою Ноек становила  $< 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у 85% дітей з КІМ-1  $\geq 1,12$  нг/мл у сечі, що в 3,2 рази частіше, ніж у дітей з низьким рівнем КІМ-1 у сечі ( $p < 0,001$ ). Виявлено високий ступінь ризику підвищення рівня сечового КІМ-1 у дітей зі зниженою рШКФ за формулою Ноек ( $OR = 15,58$ ; 95% СІ: 4,02–60,36;  $p < 0,001$ ). Підвищення рівня КІМ-1 асоціювалося зі збільшенням концентрації

цистатину С ( $\rho=0,49$ ,  $\rho<0,001$ ) та зниженням рШКФ ( $\rho=-0,49$ ,  $\rho<0,001$ ). Отримані результати підтверджують експериментальні дані щодо ролі КІМ-1 у розвитку ХХН, зокрема, стійке підвищення рівня КІМ-1 сприяє виникненню та розвитку ниркового фіброзу [8].

Нестероїдні протизапальні препарати призначаються дітям з ЮІА для зменшення больового синдрому і запалення в суглобах, при чому застосовуються протягом тривалого періоду до отримання клінічного ефекту. На момент обстеження 22 (27,5%) дитини застосовували НПЗП. Середня тривалість застосування НПЗП за весь період ЮІА становила  $4,59\pm 4,914$  (3; 2–6) року. Відмічалася тенденція до підвищення рівня КІМ-1 у сечі дітей, які отримували НПЗП на момент обстеження ( $1,042\pm 0,1397$  нг/мл), порівняно з таким показником дітей, які не застосовували НПЗП ( $0,979\pm 0,1731$  нг/мл,  $\rho>0,05$ ). Цікаві результати отримані під час проведення кореляційного аналізу. Так, встановлено, що оцінки за шкалою SNAQ і шкалою болю зростають паралельно з підвищенням КІМ-1 у сечі (відповідно  $\rho=0,34$ ,  $\rho<0,003$  і  $\rho=0,25$ ,  $\rho<0,03$ ). Тривале застосування НПЗП суттєво погіршувало показник КІМ-1 ( $\rho=0,60$ ,  $\rho<0,004$ ). Отримані результати співпадають з результатами М.Ф. Gicchino та співавт., які встановили, що основним фактором ризику розвитку ураження нирок у дітей з ЮІА є тривалий вплив НПЗП і метотрексату при активних формах захворювання [4]. Усі наші пацієнти також отримували метотрексат.

## Висновки

Структурне ураження ниркових каналців, установлене шляхом дослідження біомаркера КІМ-1 у сечі, відмічено у 20% дітей з високою активністю ЮІА, у 50% пацієнтів з ураженням  $\geq 6$  суглобів.

Виявлено такі фактори ризику структурних тубулярних уражень нирок у дітей з ЮІА: високу активність ЮІА (OR=7,25; 95% CI: 1,22–43,22;  $\rho<0,04$ ); артрит  $\geq 6$  суглобів (OR=5,00; 95% CI: 1,65–15,15;  $\rho<0,006$ ); артрит дрібних суглобів рук (OR=4,85; 95% CI: 1,39–16,87;  $\rho<0,02$ ); артрит променево-зап'ясткових суглобів (OR=3,78; 95% CI: 1,21–11,83;  $\rho<0,03$ ); артрит кульшових суглобів (OR=10,41; 95% CI: 1,02–106,7;  $\rho<0,05$ ).

Встановлено, що на рівень сечового біомаркера КІМ-1 у дітей з ЮІА негативно впливає тривале застосування НПЗП ( $\rho=0,60$ ,  $\rho<0,004$ ).

Підвищений рівень КІМ-1 у сечі асоціюється з АГ (OR=12,43; 95% CI: 2,26–68,27;  $\rho<0,003$ ) та зниженою рШКФ за формулою Hoek (OR=15,58; 95% CI: 4,02–60,36;  $\rho<0,001$ ), що дає підставу припустити наявність ХХН у дітей з ЮІА як наслідок тубулярного ураження.

Дослідження рівня КІМ-1 у сечі має входити до плану обстеження хворих на ЮІА дітей для ранньої діагностики ниркового ураження.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

*Джерела фінансування.* Робота виконана власним коштом.

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Chevalier RL. (2016). The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *American journal of physiology. Renal physiology*. 311 (1): F145–F161. doi: 10.1152/ajprenal.00164.2016.
- De Silva P, Gunasekara T, Gunarathna SD et al. (2021). Urinary Biomarkers of Renal Injury KIM-1 and NGAL: Reference Intervals for Healthy Pediatric Population in Sri Lanka. *Children (Basel, Switzerland)*. 8 (8): 684. doi: 10.3390/children8080684.
- Fazel M, Sarveazad A, Mohamed Ali K et al. (2020). Accuracy of Urine Kidney Injury Molecule-1 in Predicting Acute Kidney Injury in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of academic emergency medicine* 95% Cline. 8 (1): e44. PMID: 32309808.
- Gicchino MF, Di Sessa A, Guarino S et al. (2021). Prevalence of and factors associated to chronic kidney disease and hypertension in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr*. 180 (2): 655–661. doi: 10.1007/s00431-020-03792-4.
- Gunasekara T, De Silva P, Herath C et al. (2020). The Utility of Novel Renal Biomarkers in Assessment of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (CKDu): A Review. *International journal of environmental research and public health*. 17 (24): 9522. doi: 10.3390/ijerph17249522.
- Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. (2003). A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 18 (10): 2024–2031. doi: 10.1093/ndt/gfg349.
- KDIGO. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 3 (1): 1–50. URL: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).



8. Kirk R. (2013). Renal fibrosis: KIM-1 expression links kidney injury with CKD in mice. *Nat Rev Nephrol.* 9 (11): 627. doi: 10.1038/nrneph.2013.194.
  9. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y et al. (2016). Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 11 (8): e0160225. doi: 10.1371/journal.pone.0160225.
  10. Miyamae T, Tani Y, Kishi T et al. (2020). Updated version of Japanese Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ). *Mod Rheumatol.* 30 (5): 905–909. doi: 10.1080/14397595.2019.1660027.
  11. Nordal EB, Zak M, Berntson L et al. (2011). Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) based on CRP; validity and predictive ability in a Nordic population-based setting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 9 (1): 155. doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P155.
  12. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T et al. (2019). 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 71 (6): 717–734. doi: 10.1002/acr.23870.
  13. Sandokji I, Greenberg JH. (2020). Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings. *Curr Opin Pediatr.* 32 (3): 354–359. doi: 10.1097/MOP.0000000000000891.
  14. Schnaper HW. (2017). The Tubulointerstitial Pathophysiology of Progressive Kidney Disease. *Advances in chronic kidney disease.* 24 (2): 107–116. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.011.
  15. Shao X, Tian L, Xu W et al. (2014). Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 9 (1): e84131. doi: 10.1371/journal.pone.0084131.
  16. Song J, Yu J, Prayogo GW et al. (2019). Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res.* 11 (3): 1219–1229. PMID: 30972157.
- 

**Відомості про авторів:**

**Борисова Тамара Петрівна** — д.мед.н., професор, зав. кафедри педіатрії 2 Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

<https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>.

**Самсоненко Світлана Володимирівна** — асистент каф. педіатрії 2 Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

<https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2022 р., прийнята до друку 18.04.2022 р.

УДК 616.314.18-002.4+613.96+613.84

І.С. Лісецька

## Стан тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку, що палять

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 33-37. doi 10.15574/SP.2022.123.33

**For citation:** Lisetska IS. (2022). The condition of periodontal tissues in teenagers and young adults who smoke. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 33-37. doi 10.15574/SP.2022.123.33.

Вплив паління на організм людини є багатофакторним, зумовленим хімічними канцерогенами, іонізуючою радіацією, термічною, токсичною, подразнювальною та загальнорезорбційною дією. Тому вивчення впливу паління на стан тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку є актуальним.

**Мета** — вивчити вплив шкідливої звички паління на стан тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку.

**Матеріали та методи.** Вивчено стоматологічний статус 114 осіб підліткового та юнацького віку (від 15 до 24 років), яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, які регулярно палять традиційні сигарети; до II групи — 22 особи, які регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи — 23 особи, які регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOS); до IV групи — 43 особи без шкідливої звички паління. Встановлено поширеність захворювань тканин пародонту, індекс ОНІ-S, індекс РМА, індекс РВІ.

**Результати.** Виявлено, що поширеність захворювань тканин пародонту в середньому становила 72,36%. Індекс ОНІ-S в обстежених I групи дорівнював  $1,77 \pm 0,02$  бала, в обстежених II групи —  $1,53 \pm 0,01$  бала, в обстежених III групи —  $1,46 \pm 0,02$  бала, в обстежених IV групи —  $0,87 \pm 0,03$  бала. Індекс РМА в осіб I групи становив  $38,6 \pm 3,26\%$ , в осіб II групи —  $33,7 \pm 2,52\%$ , в осіб III групи —  $31,6 \pm 1,84\%$ , в осіб IV групи —  $22,8 \pm 2,73\%$ . Індекс кровоточивості РВІ в осіб I групи дорівнював  $1,18 \pm 0,02$  бала, в осіб II групи —  $1,43 \pm 0,03$  бала, в осіб III групи —  $1,39 \pm 0,02$  бала, в осіб IV групи —  $1,27 \pm 0,01$  бала.

**Висновки.** Під час дослідження встановлено негативний вплив шкідливої звички паління на стан тканин пародонту осіб підліткового та юнацького віку.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** підлітки, юнаки, поширеність захворювань тканин пародонту, індекс гігієни ОНІ-S, РМА, РВІ, паління.

### The condition of periodontal tissues in teenagers and young adults who smoke

I.S. Lisetska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The effect of smoking on the human body is multifactorial, due to chemical carcinogens, ionizing radiation, thermal, toxic, irritating and general resorption action. Thus, the question of studying the effect of smoking on the condition of periodontal tissues in teenagers and young adults is relevant.

**Purpose** — to study the effect of harmful smoking habits on the condition of periodontal tissues in teenagers and young adults.

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

**Results.** It was found that the prevalence of periodontal disease averaged 72.36%. In the subjects of group I — the OHI-S index was equal to  $1.77 \pm 0.02$  points, in the subjects of group II —  $1.53 \pm 0.01$  points, in the subjects of group III —  $1.46 \pm 0.02$  points, in the subjects of group IV —  $0.87 \pm 0.03$  points. In persons of group I the value of the PMA index was  $38.6 \pm 3.26\%$ , in persons of group II —  $33.7 \pm 2.52\%$ , in persons of group III —  $31.6 \pm 1.84\%$ , in persons of group IV —  $22.8 \pm 2.73\%$ . The bleeding index of PBI in persons of group I was  $1.18 \pm 0.02$  points, in persons of group II —  $1.43 \pm 0.03$  points, in persons of group III —  $1.39 \pm 0.02$  points, in persons of group IV —  $1.27 \pm 0.01$  points.

**Conclusions.** The study found a negative effect of bad smoking habits on the condition of periodontal tissues in teenagers and young adults. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local ethics committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

**Key words:** teenagers, young adults, prevalence of periodontal diseases, OHI-S hygiene index, PMA, PBI, smoking.

### Вступ

Високий рівень поширеності та інтенсивності захворювань тканин пародонту в населення, незважаючи на розроблені схеми профілактики і лікування, залишається складною проблемою сучасної медицини та посідають провідне місце серед стоматологічної патології. Чисельні дослідження свідчать про істотне зростання останнім часом захворювань тканин пародонту, як серед дорослого, так і серед дитячого населення. Крім того, збільшується кількість запально-дистрофічних процесів у підлітковому та юнацькому віці.

Поширеність гінгівіту серед осіб молодого віку коливається в широких межах — від 60% до 99%, що свідчить про високий рівень захворювання серед осіб цієї вікової групи. За епідеміологічними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 80% дітей віком 12 років, у 87% підлітків віком 14–15 років та у 90% осіб віком 20 років виявлені захворювання тканин пародонту. Дослідження вказують, що серед уражень тканин пародонту в підлітків переважає хронічний катаральний гінгівіт, однак, якщо не проводяться адекватні лікувально-профілактичні заходи, кількість деструктивних захворювань із віком зростає. Пародонтит за різними

джерелами в цій віковій категорії діагностується від 3–5% до 38% випадків. Установлено, що перші симптоми захворювань тканин пародонту з'являються саме в підлітковому та юнацькому віці [5–7,13,14].

Захворювання тканин пародонту виникають внаслідок дії ряду факторів: місцевих (стану гігієни ротової порожнини, знань та навичок гігієни ротової порожнини, факторів місцевої резистентності ротової порожнини, анатомічних особливостей будови слизової ротової порожнини, скученості зубів) і загальних (наявність супутньої соматичної патології, погіршення екології, наявність шкідливих звичок). На сьогодні паління є доведеним поширеним модифікованим фактором ризику формування і прогресування основних стоматологічних захворювань серед різних вікових груп, особливо серед осіб підліткового та юнацького віку [2,5,8,12,17,19].

Однією з вагомих проблем громадської охорони здоров'я визнана найпоширеніша у світі шкідлива звичка паління, що набула характеру епідемії [18]. За даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, 19 млн населення палять сигарети, із 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 5 разів. Викликає занепокоєння те, що паління тютюну є дуже поширеним серед підлітків і дітей, які все більше набувають даної звички, до якої саме в цьому віці швидко виникає звикання: кожний третій підліток віком 12–14 років і кожний другий підліток віком від 15 років палить сигарети. Близько 80% людей починають палити сигарети у віці до 18 років. На сьогодні сигарети розглядаються як наркотичні речовини, оскільки з кожною випаленою сигаретою людина отримує певну дозу нікотину, яка з часом викликає залежність організму і розвиток наркоманії, це найпоширеніший вид побутової наркоманії, що становить серйозну соціальну та медичну проблему [10,21]. З точки зору медицини, нікотин — це повільно діюча отрута, рослинного походження, що руйнує весь організм. Усі форми споживання тютюну, а також вплив продуктів його згорання на тих, хто не палить, (пасивне паління) значно підвищують захворюваність і передчасну смертність, спричинених понад 20 різними хворобами. Встановлено, що вплив на організм людини тютюну та тютюнового диму є багатофактор-

ним і зумовлений хімічними канцерогенами, іонізуючою радіацією, термічною, токсичною, подразнювальною та загальнорезорбційною дією. Водночас відомо, що паління в підлітковому та юнацькому віці небезпечніше щодо інтенсивності та ступеня руйнівних наслідків на організм [1,9,11,15,16,18,20].

Ротова порожнина (РП) є першим бар'єром на шляху тютюнового диму з токсинами і канцерогенами, які входять до його складу. При цьому зміни в ротовій рідині, слизовій оболонці РП, тканинах пародонту, слинних залозах, зубах можуть бути першими симптомами для діагностики захворювань, зумовлених тютюнопалінням. Відомо, що паління може викликати специфічні для курців захворювання, такі як онкологічні новоутворення, лейкоплакія Тап-пейнера, меланоз курців, а також поглиблює та спричиняє прогресування стоматологічних захворювань. Зокрема, тютюнопаління може викликати зміну кольору зубів, неприємний запах із рота, розвиток карієсу, а особливо запальні процеси в тканинах пародонту. Переважно виявляється строга кореляційна залежність між інтенсивністю, стажем паління та виникненням і розвитком патологічних змін у різних органах та системах, у тому числі в РП. Установлено зв'язок між тривалістю тютюнопаління зі збільшенням втрати кісткової тканини (майже в 4 рази), більшою втратою прикріплення пародонту (у 2,5–3,5 рази), більшою рецесією ясен і формуванням пародонтальної кишені порівняно з некурцями, пародонтальний статус навіть при ретельному догляді за РП гірший порівняно з тими, у кого немає цієї шкідливої звички [2,9,11,18].

Однак питання про стан тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку, що палять як традиційні сигарети, так і альтернативні види паління, все ще залишається недостатньо вивченим.

**Мета** дослідження — вивчити вплив шкідливої звички паління на клінічний стан тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети вивчено стоматологічний статус 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років, зокрема, 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

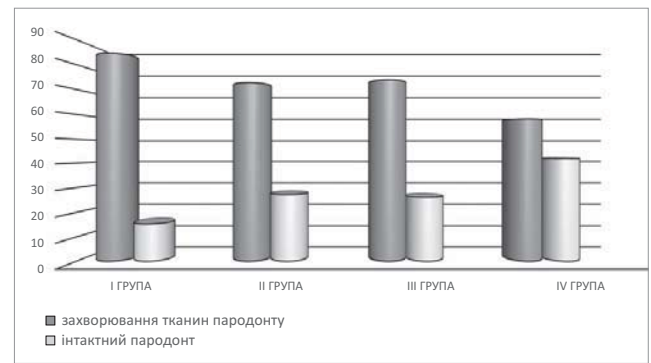
on Standard International Age Classifications), яких поділено на групи: до I групи залучено 26 осіб, що регулярно палять традиційні сигарети; до II групи – 22 особи, що регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); до III групи – 23 особи, що регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOSи); до IV групи – 43 особи без шкідливої звички паління. Усі учасники спостереження на період обстеження не скаржилися на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів.

Стоматологічне обстеження груп спостереження здійснено за загальноприйнятою методикою, відповідно до рекомендацій ВООЗ за допомогою суб'єктивних (скарги, анамнез життя, анамнез хвороби) й об'єктивних (основних: огляд, пальпація, зондування, перкусія; додаткових: діагностика стану кісткової тканини альвеолярного паростка на підставі аналізу даних ортопантомограм, індексна оцінка гігієни ротової порожнини, стану тканин пародонту) методів і заповнення медичної документації. Отримані дані кожного обстеженого внесено до амбулаторної карти стоматологічного хворого і розробленої нами карти обстеження.

Оцінку гігієни РП проведено за допомогою комплексного індексу ОНІ-S (Oral Hygiene Index-Simplified, Green-Vermillion, 1964), який дає змогу виявляти не тільки зубний наліт, але й зубний камінь. Для встановлення діагнозу захворювань тканин пародонту застосовано індекс РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний індекс, модифікація С. Парма, 1960), папілярний індекс кровоточивості РВІ (Papillary Bleeding Index, за Saxer, Muhlemann, 1975), який є чутливим і раннім індикатором запалення ясен [6,8].

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», в якій згруповано матеріали за контингентом вивчення (розрахунок відносних і середніх величин, їхніх похибок, t-тесту). Частина завдань щодо розробки даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» і «Statistica 12.0», зокрема, програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення [3,4].

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від



**Рис.** Поширеність захворювань тканин пародонту в обстежених осіб (%)

04.04.1997), Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказів МОЗ України від 23.09.2009 № 690, від 03.08.2012 № 616. Протокол клініко-лабораторних досліджень схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021).

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час комплексного стоматологічного обстеження серед усіх учасників дослідження діагностовано захворювання тканин пародонту в 72,36% обстежених, що, за критеріями ВООЗ, відповідає високому рівню поширеності. Інтактний пародонт виявлено лише у 27,64% обстежених. Причому в обстежених I групи рівень поширеності захворювань тканин пародонту був в 1,2 раза вищим (84,61%), ніж в обстежених II та III груп (відповідно 72,73% і 73,91%), та в 1,5 раза вищим, ніж в обстежених IV групи (58,14%).

Водночас серед обстежених I групи здоровий пародонт діагностувався в 15,38%, що в 2,7 раза менше, ніж у групі обстежених IV групи (41,86%). Аналогічна тенденція спостерігалася у II та III групах – відповідно 27,27% і 26,09%, що в 1,6 раза менше, ніж в осіб без шкідливої звички паління (рис.).

Запальні захворювання пародонту спостерігалися в 71 обстеженого, причому поширеність серед обстежених I групи була вищою в 1,2 раза порівняно з обстеженими IV групи (відповідно 69,23% і 55,81%). Запально-дистрофічні захворювання діагностувалися в 15,38% обстежених I групи, що було в 1,7 раза вищим, ніж в обстежених II та III груп (відповідно 9,09% і 8,69%), та в 6,6 раза вищим, ніж в обстежених IV групи – відповідно 2,33% (табл. 1).

Таблиця 1

Поширеність захворювань тканин пародонта в обстежених підлітків (M±m)

Група	Стан пародонта	Запальні захворювання	Запально-дистрофічні захворювання	Інтактний пародонт
	I група (n=26)	абс. %	18 69,23±4,62	4 15,38±2,34
II група (n=22)	абс. %	14 63,64±3,85	2 9,09±1,75	6 27,27±2,89*
	абс. %	15 65,22±3,46	2 8,69±1,58	6 26,09±2,67*
IV група (n=43)	абс. %	24 55,81±2,79*	1 2,33±0,61*	18 41,86±3,15**

Примітка: \* — p<0,05, \*\* — p<0,001 — достовірність різниці значень стосовно групи порівняння.

Таблиця 2

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

Показник	I група (n=26)	II група (n=22)	III група (n=23)	IV група (n=43)
ОHI-S, бала	1,77±0,02	1,53±0,01*	1,46±0,02*	0,87±0,03*
PMA, %	38,4±3,26	33,7±2,52	31,6±1,84	22,8±2,73*
PBI, бала	1,18±0,02	1,43±0,03*	1,39±0,02*	1,27±0,01*

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

Структура індексу гігієни РП ОHI-S в обстежених показала, що найгірші показники були в осіб підліткового та юнацького віку, що палять традиційні сигарети, та виглядала так: в обстежених I групи відмічався незадовільний стан гігієни РП, за індексом ОHI-S він дорівнював 1,77±0,02 бала. Стан гігієни РП в осіб підліткового та юнацького віку, що палять альтернативні види сигарет, відповідав задовільному рівню, що підтверджував індекс ОHI-S — 1,53±0,01 бала і 1,46±0,02 бала відповідно в обстежених II та III груп. В обстежених IV групи стан гігієни РП був також задовільним, однак показник індексу виявився значно нижчим — 0,87±0,03 бала (табл. 2). Отже, на стан гігієни ротової порожнини впливає шкідлива звичка паління, причому гірший показник спостерігався в осіб, що палять традиційні сигарети.

Для встановлення ступеня тяжкості запального процесу в яснах визначали індекс РМА. В осіб I групи значення індексу РМА в середньому становило 38,6±3,26%, що свідчить про запальний процес в яснах середнього ступеня тяжкості. В осіб II та III груп значення індексу РМА також відповідали середньому ступеню тяжкості запального процесу в яснах, однак результати були нижчими, ніж в осіб I групи, — 33,7±2,52% і 31,6±1,84% відповідно в осіб II та III груп. В обстежених IV групи значення індексу РМА в середньому становило 22,8±2,73%, що вказує на розвиток запального процесу в яснах легкого ступеня тяжкості. Аналіз показників індексу РМА показав зростання значень залежно від наявності та виду шкідливої звички.

Найвищі показники відмічалися в обстежених I групи. Найнижчі показники спостерігалися в обстежених IV групи, що було в 1,6 раза менше, ніж в осіб I групи, p<0,001 (табл. 2).

Кровоточивість ясен є ранньою та високоспецифічною ознакою запалення в тканинах пародонту, що тісно пов'язано з клінічними, мікробіологічними, біохімічними та іншими показниками. Встановлено, що показник РВІ в I групі в середньому становив 1,18±0,02 бала, що менше в 1,2 раза, ніж у II та III групах — відповідно 1,43±0,03 бала і 1,39±0,02 бала. В обстежених IV групи індекс кровоточивості РВІ в середньому становив 1,27±0,01 бала, що в 1,1 раза більше, ніж в обстежених I групи, p<0,001, (табл. 2). Отже, в осіб, що палять традиційні сигарети, симптом кровоточивості незначно виражений порівняно з обстеженими іншими групами спостереження.

### Висновки

Під час дослідження встановлено негативний вплив шкідливої звички паління, як традиційних сигарет, так і сучасних альтернативних засобів, на стан тканин пародонту в осіб підліткового та юнацького віку. Виявлено, що для осіб підліткового та юнацького віку з шкідливою звичкою паління характерна висока поширеність та інтенсивність захворювань тканин пародонту. За отриманими результатами, невід'ємною складовою роботи лікаря-стоматолога має бути проведення просвітницької роботи стосовно мотивації до навчання та дотримання індивідуальної гігієни РП, а також диспансе-

ризація осіб підліткового та юнацького віку. Особливу увагу слід регулярно приділяти аспектам виникнення та укорінення шкідливих звичок, зокрема паління, адже відомо, що без припинення паління неможливо досягти стійких і довготривалих результатів лікувально-профілактичних заходів. Тому обов'язково потрібно звертати увагу та включати в алгоритм надання лікувально-профілактичної допомоги гігієнічне навчання та виховання, а також мотиваційні бесіди щодо припинення паління.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у науковому обґрунтуванні підходів до розроблення та впровадження програми про-

філактичних заходів для формування стійкої мотивації щодо відмови від паління, а також щодо збереження і зміцнення здоров'я серед осіб підліткового та юнацького віку.

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

Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

*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. Chumakova YuG, Kosenko KN, Vishnevskaya AA. (2012). Smoking — as a risk factor for periodontal disease (literature review). Bulletin of dentistry. 6 (79): 86–95. [Чумакова ЮГ, Косенко КН, Вишневіська АА. (2012). Курение — как фактор риска заболеваний пародонта (обзор литературы). Вісник стоматології. 6 (79): 86–95].
3. Decik OZ. (2011). Methodical approaches to generalization of scientific research results. Galician Medical Bulletin. 18 (2): 5–8. [Децик ОЗ. (2011). Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень. Галицький лікарський вісник. 18 (2): 5–8].
4. Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. (2007). Biostatistics: A Guide to Design, Biostatistics. Analysis and Discovery. Amsterdam, etc.: Elsevier Academic Press: 502.
5. Giano R. (2015). Diagnosis and treatment of periodontal disease: a book. M.: Azbuka: 739. [Джиано Р. (2015). Диагностика и лечение заболеваний пародонта: книга. М.: Азбука: 739].
6. Herbert WF. (2014). Periodontology. M: Publishing House «Medpress-Inforn»: 548. [Герберт ВФ. (2014). Пародонтология. М: Издательство «Медпресс-информ»: 548].
7. Homenko LO, Bidenko NV, Ostapko OL, Golubeva IM. (2016). Pediatric periodontology: the state of problems in the world and in Ukraine. Dentistry news. 3 (88): 67–71. [Хоменко ЛО, Біденко НВ, Остапко ОІ, Голубева ІМ. (2016). Дитяча пародонтологія: стан проблем у світі та Україні. Новини стоматології. 3 (88): 67–71].
8. Homenko LO. (2015). Therapeutic dentistry for children. 2: 328. [Хоменко ЛО. (2015). Терапевтична стоматологія. 2: 328].
9. Ilichyshyn MP, Furdychko AI, Barilyak AY, Fedun IR, Gan IV. (2020). Features of the influence of tobacco heating systems (GLO and IQOS) on the condition of oral tissues. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 5, 6 (28): 247–251. [Ільчишин МП, Фурдичко АІ, Бариліак АЯ, Федун ІР, Ган ІВ. (2020). Особливості впливу систем нагрівання тютюну (GLO та IQOS) на стан тканин порожнини рота. Український журнал медицини, біології та спорту. 5, 6 (28): 247–251].
10. 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].
11. 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, Тищенко 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].
12. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF. (2014). Oral microbiology and immunology. United Kingdom: 531.
13. Maliy DU, Antonenko MJ. (2013). Epidemiology of periodontal disease: age aspect. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 3: 41–43. [Малий ДЮ, Антоненко МЮ. (2013). Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект. Український науково-медичний молодіжний журнал. 3: 41–43].
14. Mayo Clinic. (2014). Periodontal disease. More than just gums. 32 (10): ZE01–4.
15. Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG. (2019). Trends in Adolescent Vaping. N Engl J Med. 381: 1490–1491.
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. Savichuk NO. (2021). Oral microbiome and its role in maintaining general and dental health. Medical newspaper «Health of Ukraine of the 21st century». 25 (4): 497. URL: <http://health-ua.com/article/64438-mkrobom-porozhnini-roti-tajogo-rol-updtrimann-zagalnogo-jstomatologchnogo->
18. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). Clinical dentistry. 2: 27–33. [Щерба ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). Клінічна стоматологія. 2: 27–33].
19. Sidelnikova LF, Revenok BA, Myalkivskiy KO. (2016). Hygienic and psychological aspects of improving the effectiveness of treatment of inflammatory periodontal diseases in young people. Preventive and pediatric dentistry. Profilaktichna ta ditucha stomatologia. 2 (15): 5–9. [Сідельникова ЛФ, Ревенок БА, Мьяльківський КО. (2016). Гігієнічні і психологічні аспекти підвищення ефективності лікування запальних захворювань пародонта у молоді. Профілактична та дитяча стоматологія. 2 (15): 5–9].
20. Vankhanova TO. (2019). Passive smoking during pregnancy and its consequences for the newborn. The current state of the problem (literature review). Modern pediatrics. Ukraine. 4 (100): 53–59. [Ванханова ТО. (2019). Пасивне паління під час вагітності та його наслідки для новонародженої дитини. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). Сучасна педіатрія. Україна. 4 (100): 53–59].
21. WHO. (2021). Prevalence of tobacco smoking. Global Health Observatory (GHO) data. URL: <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.

### Відомості про авторів:

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

Стаття надійшла до редакції 11.01.2022 р., прийнята до друку 16.04.2022 р.

УДК 616-053.2-002.2-018.2-056.7-083.2

**Т.В. Куріліна, Т.В. Марушко, А.О. Писарєв,  
Н.П. Гляделова, Т.В. Тараненко, І.Ф. Лазаренко**

## **Сучасні погляди на харчування дітей з муковісцидозом**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 38-46. doi 10.15574/SP.2022.123.38

**For citation:** Kurilina TV, Marushko TV, Pysariev AO, Hliadielova NP, Taranenko TV, Lazarenko IF. (2022). Modern view on the nutrition of children with cystic fibrosis. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 38-46. doi 10.15574/SP.2022.123.38.

Муковісцидоз (МВ) є аутосомно-рецесивним захворюванням, що скорочує тривалість життя. При цьому захворюванні відбувається генералізоване ураження екзокринних залоз із розвитком переважно недостатності підшлункової залози, обструкції дихальних шляхів із прогресуванням ураження легень. Унаслідок недостатності підшлункової залози в пацієнтів наявні мальабсорбція та мальнутриція. Тісний атрибутивний зв'язок МВ з нутритивним станом і несприятливими клінічними наслідками обумовлює необхідність ретельного оцінювання нутритивного стану, індивідуального ведення та моніторингу всіх дітей з МВ. Досягнення оптимального фізичного розвитку та адекватного харчування пацієнтів з МВ на тепер є можливим завдяки ранній діагностиці та агресивній нутритивній медичній терапії. Медичні дієтичні втручання спрямовані на забезпечення нормального росту та превенцію мальнутриції, що поліпшить прогноз та якість життя педіатричних пацієнтів з МВ.

Висвітлено причини розвитку мальнутриції при МВ, специфічні скринінгові інструменти для моніторингу зростання хворих дітей, критерії стратифікації дітей на групи нутритивного ризику. Наведено порядок обчислення енергетичних потреб з урахуванням активності, ступеня тяжкості захворювання та панкреатичної недостатності. Звернуто увагу на співвідношення макронутрієнтів та необхідність вживання енергетично щільної та багаті на нутрієнти їжі.

Обговорено призначення медичної нутритивної терапії з введенням спеціальних продуктів для медичних цілей (клінічного харчування) для забезпечення підвищених потреб в енергії та уникнення вживання енергетично щільних, але бідних на нутрієнти продуктів. Доцільним є залучення до мультидисциплінарної команди психолога, який на регулярній основі може коригувати харчову поведінку та сприяти дотриманню харчових рекомендацій для досягнення оптимального фізичного розвитку пацієнтів.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** муковісцидоз, діти, мальнутриція, медична нутритивна терапія.

### **Modern view on the nutrition of children with cystic fibrosis**

**T.V. Kurilina, T.V. Marushko, A.O. Pysariev, N.P. Hliadielova, T.V. Taranenko, I.F. Lazarenko**

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive, life-shortening disease in which generalized exocrine gland involvement occurs with predominantly pancreatic insufficiency, airway obstruction, and progressive lung involvement. Due to pancreatic insufficiency, malabsorption and malnutrition are observed in patients. The close attributive association of CF with nutritional status and adverse clinical outcomes determines a thorough assessment of the nutritional status, individual management and monitoring of all children with CF. Attainment of optimal physical development and adequate nutrition in patients with CF is currently possible through early diagnosis and aggressive nutritional medical therapy. Medical dietary interventions are aimed at ensuring normal growth and preventing of malnutrition, thus will upgrade the prognosis and quality of life of pediatric patients with CF.

The reasons for the development of malnutrition in CF, specific screening tools for monitoring the growth of ill children, criteria for stratifying children into nutritional risk groups are reviewed in the lecture. The procedure for calculating energy needs, taking into account activity, the severity of the disease and pancreatic insufficiency is presented. Attention is drawn to the ratio of macronutrients and the need to consume energy-dense and nutrient-rich foods.

The prescription of medical nutritional therapy with the inclusion of special foods for medical purposes (clinical nutrition) to meet increased energy requirements and avoid the consumption of energy-dense but nutrient-poor foods also is discussed. It is meaningful to involve into a multidisciplinary team of a psychologist who can on a regular basis correct eating behavior and promote compliance with nutritional recommendations in order to achieve optimal physical development of patients.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** cystic fibrosis, children, malnutrition, medical nutrition therapy.

**М**уковісцидоз (кістозний фіброз, МВ) є генетично обґрунтованим аутосомно-рецесивним захворюванням, що асоціюється з прогресуючим ураженням легень, мультисистемними порушеннями, впливає на нутритивний стан хворих

дітей і викликає атрибутивну для патології мальнутрицію [4,5,10,15,31].

Основними факторами, які призводять до розвитку нутритивного дефіциту, є недостатне надходження нутрієнтів, що пов'язано з підвищеними витратами енергії та потре-

бами, неадекватним надходженням калорій та основних макронутрієнтів, мальабсорбцією, мальдигестією, загостренням захворювання і/або персистуючою інфекцією, генетичними особливостями [7,14,19,28]. Доведено, що білково-енергетична недостатність безпосередньо впливає на легеневу функцію і тривалість життя пацієнтів, а порушення харчування в дитинстві значно збільшує нутритивні ризики в дорослому житті, призводить до наростання респіраторних проблем та асоціюється з високою частотою потреби в трансплантації легень [3,6,10,14,24].

Показники поширеності нутритивного дефіциту серед дітей та підлітків з МВ різняться залежно від прийнятих у країні критеріїв визначення мальнутриції [20,22]. Якщо приймають за критерій індекс маси тіла (ІМТ) <10 перцентилію (‰), то в Бразилії серед населення віком 25,6±7,3 року мальнутриція, асоційована з МВ, становить 24,7%, у групі 10,8±3,3 року – 29%; у Туреччині в групі 0–17 років – 74%; у Греції 19,8±8,98 року – 45,5%; у США 9,4±5,2 року – 12%. При пороговому значенні ІМТ <15‰ поширеність мальнутриції в Італії у групі 13 (5–30) років становить 20,9%; у Німеччині, за даними двох досліджень, у дітей віком 0–17 років – 28,6–30,4%; у США у групі пацієнтів 2–17 років – 10–30%.

Порушення нутритивного стану у хворих на МВ є мультифакторіальним і ґрунтується на таких основних механізмах [27,28,31]:

- підвищення енергетичних витрат через хронічну інфекцію і запалення легень; підвищення роботи дихання та відхаркування; загострення ураження легень тощо;
- зменшення синтезу білків;
- мальдигестія та мальабсорбція нутрієнтів;
- панкреатична недостатність із можливим ураженням печінки, дистальною обструкцією кишечника, синдромом короткого кишечника, запаленням кишечника, гальмуванням швидкості спорожнення шлунка, синдромом надмірного бактеріального росту;
- підвищення витрат енергії для забезпечення додаткової роботи в разі посилення респіраторних зусиль, кашлю, блювання, а також метаболічна перебудова, зокрема, асоційований з МВ діабет та інтолерантність до глюкози;

– неадекватне надходження нутрієнтів завдяки комплексу факторів: анорексія, супресія апетиту, психосоціальні проблеми, харчові поведінкові порушення, недостатня взаємодія з батьками або батьківський контроль.

Медична нутритивна терапія (медична дієтична терапія, МНТ) – заснований на доказах індивідуалізований процес харчування, є інтегральною складовою комплексного ведення пацієнтів з МВ поряд із такими ключовими: медикаментозною терапією, фізіотерапією грудної клітки, легеневою реабілітацією, хірургічними та іншими інвазивними процедурами [5,6,25].

Нутритивна терапія при МВ має на меті не тільки забезпечити адекватне надходження нутрієнтів для підтримки оптимального росту відповідно до віку пацієнтів, зміцнення імунної системи, попередження можливих гострих ускладнень, довготривалих наслідків МВ та асоційованих коморбідних станів [11]. Невід’ємною її складовою є консультування родин для забезпечення оптимального харчування, а також формування, навчання та підтримка відповідної харчової поведінки. Загальним її результатом у когорті педіатричних пацієнтів із МВ має бути підвищення якості життя, стабілізація нутритивного статусу, соматичного, психологічного та емоційного здоров’я.

На необхідність проведення моніторингу стану пацієнтів із МВ і врахування особливостей харчування звертає увагу Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Муковісцидоз» [18]. Однак він потребує оновлення відповідно до нових поглядів на харчування та розвиток таргетного лікування МВ, крім того, доцільним є впровадження в національну практику специфічних для хвороби критеріїв оцінки фізичного розвитку, шкал нутритивних ризиків і методів обчислення розрахунку енергетичних потреб, які базуються на індивідуальному підході з урахуванням ступеня тяжкості захворювання, активності пацієнта та інших станів, що впливатимуть на витрати енергії.

Особливо важливою є рання ідентифікація мальнутриції, пов’язаної з хворобою; а це сприятиме активним харчовим втручанням і відповідно покращить наслідки та якість життя. Однак порушення харчування хворих на



МВ дітей, особливо на етапі ризиків або помірних форм мальнутриції, часто лишається не діагностованим. У зв'язку з цим широко розглядають та досліджують питання щодо впровадження специфічних для хвороби інструментів виявлення мальнутриції, заснованих на патофізіологічних характеристиках патології та внеску захворювання в розвиток нутритивних розладів, особливо для пацієнтів дитячого віку, раннім скринінгом нутритивного стану та призначенням МНТ [21,27,34].

Відповідно до рекомендацій Європейського суспільства з парентерального та ентерального харчування (ESPEN), Європейського суспільства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN), Європейського суспільства з муковісцидозу (ECFS), клінічних рекомендацій Національної системи охорони здоров'я Великої Британії (NHS), оновлених рекомендацій із харчування Австралії та Нової Зеландії, діти з МВ повинні проходити регулярний скринінг щодо наявного нутритивного дефіциту (асоційованого з хворобою мальнутриції), повну оцінку фізичного розвитку та отримувати харчування зі значно вищим вмістом енергії, що може бути забезпечено фортифікацією харчування додатковими жирами і/або саплементациєю спеціальними продуктами з високим вмістом білка та енергії [5,9,31,32].

Процес нутритивного догляду складається з 4 послідовних кроків: нутритивна оцінка, нутритивний діагноз, нутритивні втручання та нутритивний моніторинг / оцінка, що забезпечує стандартизацію надання допомоги пацієнтам з МВ.

Для скринінгового оцінювання ризику мальнутриції при МВ існують специфічні для захворювання інструменти, що належать як до загального ризику порушення нутритивного стану, так і оцінюють специфічні аспекти, асоційовані з перебігом МВ [17,21,29].

Уперше у 2002 р. Європейська фундація з муковісцидозу у своєму консенсусі відокремила 4 критерії для асоційованого з МВ нутритивного дефіциту, які сприяли наданню рекомендацій щодо ранньої ефективної нутритивної інтервенції для відновлення або уповільнення зниження легеневої функції в цій популяції пацієнтів. У 2008 р. С.М. McDonald [17] запропонував перший скринінговий інструмент для пацієнтів з МВ із використанням ІМТ та довготривалого спостереження за фізичним розвитком. Дослідження M.I. Souza dos Santos Simon та співавторів, проведене у 2016 р., присвячене валідації кожного з 10 специфічних критеріїв вищезгаданої скринінгової шкали, підтвердило її високу чутливість (85%) та специфічність (95%) (табл. 1) [29].

Сумарне значення окреслених критеріїв дає змогу провести стратифікацію пацієнтів на групи з низьким, середнім і високим ризиком нутритивного дефіциту, орієнтуватися в частоті спостереження, проведенні додаткових обстежень, визначити індивідуальні рекомендації та ступінь агресивності МНТ (табл. 2) [17,29]. У нещодавній роботі D. Poulimeneas та співавтори зауважили, що специфічні для хвороби критерії, запропоновані С.М. McDonald, враховують патофізіологічні особливості МВ з акцентуванням на всіх факторах, які роблять внесок у розвиток мальнутриції,

Таблиця 1

**Специфічний скринінговий інструмент для оцінювання нутритивних ризиків у дітей з муковісцидозом (адаптовано за С.М. McDonald, 2008; M.I. Souza dos Santos Simon et al., 2016)**

Фактори ризику мальнутриції	Бал
ІМТ або маса тіла на зріст (WH) <50% <sub>o</sub> або <10% <sub>o</sub>	1 або 2
Панкреатична недостатність (PERT або недостатній менеджмент)	1 або 2
Комплекс <i>Pseudomonas</i> та <i>Burkholderia cepacia</i> або колонізація метицилінрезистентним <i>Staphylococcus aureus</i>	1
Вживання їжі менше 100% рекомендованих	1
Збільшення маси тіла менше мінімального, відсутність збільшення або втрата маси тіла	1 або 2
Лінійний ріст менше мінімального або відсутній	1
Наявне ентеральне харчування	2
Діабет, асоційований з МВ (порушення толерантності до глюкози)	1
Об'єм форсованого видиху за 1 с <80%*	1
Альбумін <35 г/л	1
Сумарне значення	14

Примітка: \* – для пацієнтів віком від 6 років.

і дають змогу точно сортувати пацієнтів з МВ усіх вікових категорій [21].

Окрім скринінгового оцінювання ризику мальнутриції при муковіцидозі, рекомендують використовувати певні показники фізичного розвитку, які дають змогу також визначити характер нутритивних порушень та окреслити групи пацієнтів для медичної нутритивної терапії різної інтенсивності (табл. 3) [32,34].

Оцінювання енергетичних потреб є ключовим компонентом нутритивної оцінки при МВ. Історично, рекомендації щодо надходження енергії при МВ базуються на відсотку від потреб для здорової популяції з урахуванням віку та статі. Існує певне перекриття в ре-

комендаціях для хворих на МВ відносно енергетичних потреб і розподілу макроелементів порівняно з рекомендаціями щодо загальної популяції. Так, Європейські та Американські рекомендації щодо енергетичних потреб вказують на необхідність дотримання надходження в межах від 110% до 200% рекомендованих для населення без МВ, а розподілення макронутрієнтів рекомендують таке: 35–40% жирів, 40–45% вуглеводів і 20% білків [9,23,31]. Австралійські / Новозеландські рекомендації засновані на подібних рівнях щодо енергетичних потреб — 110–200% від рекомендованих у загальній популяції. Однак вживання жирів рекомендують подібним до загальної популяції: 20–30% від тотальних добових енергетич-

Таблиця 2

**Групи ризику відповідно до скринінгу мальнутриції у хворих на муковіцидоз та диференційовані втручання (адаптовано за С.М. McDonald, 2008; M.I. Souza dos Santos Simon et al., 2016; D. Poulimeneas et al., 2020)**

Бал	Ризик мальнутриції та потреба у втручанні	
	Ступінь ризику	Втручання та спостереження
1–3	Низький	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Госпіталізовані пацієнти: розроблення індивідуального харчування та спостереження <math>\geq 3</math> разів на тиждень</li> <li>■ Амбулаторні пацієнти: індивідуальні рекомендації з харчування та спостереження через 2 місяці</li> </ul>
4–7	Помірний	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Госпіталізовані пацієнти: розроблення індивідуального харчування та спостереження 4 рази на тиждень</li> <li>■ Амбулаторні пацієнти: індивідуальні рекомендації з харчування та спостереження через 1 місяць</li> <li>■ Оцінювання триденного харчування</li> <li>■ Консультування психолога</li> </ul>
$\geq 8$	Високий	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Госпіталізовані пацієнти: індивідуальне харчування та спостереження щоденно</li> <li>■ Амбулаторні пацієнти: індивідуальні рекомендації з харчування та спостереження через 15 днів</li> <li>■ Оцінювання триденного харчування</li> <li>■ Консультування психолога, коригування харчової поведінки</li> <li>■ Оцінювання складу тіла (MUAC, TSFT, DEXA)*</li> </ul>

Примітка: MUAC — окружність середини плеча; TSFT — товщина шкірної складки над трицепсом; DEXA — подвійна рентгенівська денситометрія.

Таблиця 3

**Розподіл дітей, хворих на муковіцидоз, за характером нутритивного стану (адаптовано за Nutrition Guideline Authorship Group Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand, 2017, 2020)**

Нутритивний стан	Діти до 2 років	Діти від 2 до 18 років
Оптимальний	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Маса тіла на зріст <math>&gt;50\%</math></li> <li>– Показники маси тіла та зросту у межах <math>2\%</math> коридорів один від одного</li> </ul>	IMT 50–91% за шкалою BOO3
Припустимий	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Маса тіла на зріст 25–50%</li> <li>– Показники маси тіла та зросту у межах <math>2\%</math> коридорів один від одного</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IMT 25–50%</li> <li>– відстеження маси тіла та зросту за попередніми %</li> <li>– відсутня недавня втрата маси тіла</li> </ul>
Субоптимальний	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Маса тіла на зріст 10–25%, IMT менше <math>50\%</math> і/або</li> <li>– Зниження маси тіла або зросту понад <math>1\%</math> протягом 2 міс.</li> <li>– Відсутнє збільшення маси тіла</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IMT 10–25%</li> <li>– втрата маси тіла або плато понад 2–4 місяці</li> </ul>
Хронічний нутритивний дефіцит	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Персистенція маси тіла на зріст та IMT <math>&lt;10\%</math> або</li> <li>– зниження маси тіла понад <math>2\%</math> із затримкою лінійного росту</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IMT <math>&lt;10\%</math></li> <li>– падіння маси тіла понад <math>2\%</math> із затримкою зросту</li> <li>– неефективні попередні нутритивні інтервенції</li> </ul>

них потреб, збільшуючи до 35–40% для педіатричних пацієнтів або для осіб, які мають потребу в нутритивній гіпераліментатії [32].

Водночас обчислення енергетичних потреб може бути більш персоналізованим та базуватися на індивідуальних особливостях перебігу МВ. Наприклад, Національна рада з питань охорони здоров'я та медичних досліджень Австралії та Нової Зеландії (The National Health and Medical Research Council, NHMRC) не рекомендує фіксованих значень добових потреб до віку та статі для використання на практиці [32]. Для планування індивідуального режиму харчування використовують прогностичні рівняння, що базуються на значенні маси тіла (рівняння WHO) або масі тіла та зрості Schofield (WH).

Відсутні доказові рекомендації щодо частоти перегляду потреб у пацієнтів з МВ. Ситуації, при яких потрібний частий перерахунок потреб, можуть бути такими: періоди швидкого зростання дітей раннього віку, особливо при затримці зросту; під час перебування в лікарні енергетичні потреби можуть коливатися залежно від ступеня тяжкості стану, активності; при проведенні ентерального харчування з метою поліпшення нутритивного стану; при зміні ступеня активності та інтенсивності фізичних навантажень [1,2,15].

Обчислення енергетичних потреб у хворих на МВ складається з 3 основних кроків, які враховують специфічні для захворювання фактори [1,2,32,34]:

1-й крок – визначення потреб базального обміну: здійснюється за рівнянням Schofield (WH) (табл. 4) (бажано) або ВООЗ [26].

2-й крок – врахування коефіцієнта активності (табл. 5) і тяжкості хвороби за показником об'єму форсованого видиху за 1 секунду FEV<sub>1</sub>: >90%=1,0; 70–90%=1,2; 60–70%=1,3; 50–60%=1,4; 40–50%=1,5; 33%=1,75; 25%=2,0.

3-й крок – врахування ступеня тяжкості стеатореї. Для дітей з достатньою функцією підшлункової залози або за її недостатності з коефіцієнтом абсорбції жирів  $\geq 93\%$  від отриманої кількості за добу коефіцієнт стеатореї становить 1,0. Якщо індивідуальне визначення коефіцієнта абсорбції жирів неможливе, то коефіцієнт абсорбції жиру вважають рівним 0,85. Тоді тяжкість стеатореї становить  $0,93/\text{коефіцієнт абсорбції жирів} = 0,93/0,85 = 1,09$  (1,1) [2,9].

Для хворих на МВ рекомендують підвищене надходження білка з харчуванням.

Таблиця 4  
Рівняння Schofield (WH) для визначення базального (основного) обміну в дітей, ккал/добу

Стать	Вік, роки	Рівняння
Хлопчики	від 0 до 3	$0,167 \times \text{Мт} + 1517,4 \times \text{зріст} - 617,63$
	від 3 до 10	$19,6 \times \text{Мт} + 130,3 \times \text{зріст} + 414,9$
	від 10 до 18	$16,25 \times \text{Мт} + 137,2 \times \text{зріст} + 515,5$
Дівчата	від 0 до 3	$16,25 \times \text{Мт} + 1023,2 \times \text{зріст} - 413,5$
	від 3 до 10	$16,97 \times \text{Мт} + 161,8 \times \text{зріст} + 371,2$
	від 10 до 18	$8,365 \times \text{Мт} + 465 \times \text{зріст} + 200$

Таблиця 5  
Конверсійний коефіцієнт для перерахунку енергетичних потреб пацієнтів із муковісцидозом за рівнем активності та статтю

Рівень активності (AC)	Конверсійний коефіцієнт	
	хлопчики	дівчатка
Ліжко	1,2	1,2
Дуже малорухливий	1,3	1,3
Легкий/сидячий	1,4	1,4
Легкий	1,5	1,5
Помірний	1,8	1,7
Інтенсивний	2,1	1,8
Дуже інтенсивний	2,3	2,0

Таблиця 6  
Потреби в білку та енергії для дітей з муковісцидозом

Вік, роки	Білок, г/кг/добу	Енергія, ккал/кг/добу	
		мін	макс
Від 0 до 1	3–4	130	200
Від 1 до 3	4–3	90–100	150
Від 3 до 10	3–2,5	70–80	100
Від 10 до 14	2,5–1,5	45–70	90

Для «експрес»-розрахунку позатрикрокового точного визначення потреб в енергії та білку також можна використовувати орієнтовні вікові значення (табл. 6), але це може призвести до недооцінення або переоцінення потреб і потребує подальшого перерахунку за вищеведеним методом [4,15,23,31,32].

Дієта з високим вмістом енергії та жирів, яка на сьогодні прийнята у світі та вносить значущі поліпшення у виживаність і прогноз, є основою нутритивної підтримки у хворих на МВ. Однак при практичному застосуванні високоенергетичної, високожирової дієти виникають певні суперечки [8,30].

Підхід, націлений на застосування висококалорійних, але бідних на харчові речовини

продуктів (energy-dense nutrient poor, EDNP), призводить до зниження частки їжі, збагаченої харчовими складовими (нутритивної щільності, nutrient dense, ND), але має зазвичай нижчу енергетичну щільність. У дослідженні R. Sutherland та співавтори зауважили, що продукти EDNP, які мають високий вміст насичених жирів, цукру та солі, мало мікронутрієнтів, часто з більшою готовністю сприймаються дітьми, витісняють більш поживні продукти з раціону та представлені більш зручними та некоштовними варіантами для родин [30].

У 2021 р. С.М. McDonald та співавтори встановили широку варіабельність розподілення макронутрієнтів у пацієнтів з МВ: жири становили 20–49% від тотальних енергетичних потреб, вуглеводи — 32–67%, білки — 8–23% [16]. Перехресні дослідження Австралії та Європи виявили, що для досягнення рекомендованих рівнів енергії діти та підлітки з МВ споживають енергетично щільну, але бідну на поживні складові їжу. В Європейських дослідженнях виявили, що надходження цукру становить 10,8–27,2% від тотального добового надходження енергії, а насичені жири — 11,1–15,4% від енергетичних потреб і понад 35% від середнього рівня вживання жирів. Тобто нутрієнтний профіль є субоптимальним порівняно з рекомендованими нормами споживання та структурою макронутрієнтів [8,19,30]. Нещодавнє дослідження, у якому розглядали історичну перспективу дієти в дітей з МВ (1969–2016 рр.), довело, що «...догма харчування повинна бути розширена від харчування для росту та виживання до харчування для здоров'я та добробуту...» [8].

Новим викликом для фахівців ізнутритивної підтримки є застосування модуляторів та коректорів CFTR, що неочікувано може призвести до розповсюдження надмірної маси тіла та ожиріння при МВ та потребує контролюнутритивного стану й корекції харчування [13]. К.А. Kutney та співавтори відмітили, що надлишкова маса тіла спостерігається в третини дорослих пацієнтів з МВ. Ожиріння при МВ супроводжується гіпертензією та підвищеним рівнем холестерину, а також високою вірогідністю розвитку на тлі інсулінорезистентності асоційованого з МВ діабету. З одного боку, висока маса тіла корелює з поліпшенням легеневої функції та виживанням, але оптимальне значення ІМТ та, зокрема, співвідношення пісної маси тіла до

жирової, при МВ досі не визначене, особливо в педіатричних пацієнтів [24]. Автори довели, що в дітей з МВ спостерігається висока поширеність дефіциту пісної маси тіла та низька частота реєстрації нормальної на вік загальної маси тіла. Дефіцит пісної маси тіла асоціюється з несприятливими клінічними наслідками та обумовлює необхідність забезпечення як підвищеного надходження білків з енергетичною підтримкою небілковими калоріями, так і додаткового фізичного навантаження [24].

Медичнанутритивна терапія в дітей з МВ може здійснюватися в різних напрямках: поведінкова корекція, модифікація звичайної дієти, оральна саплементация та ентеральне харчування. Слід зауважити, що наявні коморбідні стани (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, дистальна обструкція кишечника, асоційований з МВ діабет / інтолерантність до глюкози) також потребують ретельного оцінювання потреб / втрат та індивідуального підбору продуктів [34].

Дієтична корекція дітей з МВ може відбуватися декількома шляхами. Перший шлях — модифікація звичайного харчування до відповідного розподілу складових, переважно жирів та білків з урахуванням потреб в енергії. Другий шлях, особливо при порушеномунутритивному стані, спрямований на введення спеціальних продуктів для медичних цілей (клінічного харчування) [15,34].

Важливе значення в харчуванні хворих на МВ має якість жирів. У зв'язку з порушеннями в гепатобіліарній сфері, кількість насичених і трансжирів обмежують, надаючи перевагу жирам, багатим на поліненасичені жирні кислоти (омега-6 та омега-3). За даними Cochrane систематичного огляду, дієта, збагачена ω-3 есенціальними жирними кислотами, має сприятливий протизапальний ефект на такі хронічні стани, як МВ [33]. Продукти із середньоланцюговими тригліцеридами із середньою довжиною вуглеводного ланцюга (C6-C12) є легко доступним джерелом енергії, які не потребують емульгації жовчними солями та гідролізу панкреатичною ліпазою, легко засвоюються, минаючи лімфатичну систему, безпосередньо в кровоносні судини системи ворітної вени, що дає змогу рекомендувати їх для введення до раціону хворих на МВ відповідно до європейського формуляра знутритивної підтримки при різних станах [12,34]. З огляду на вищенаведене слід зауважити, що в Україні на ринку спеціалізованих харчових

продуктів для підвищення калорійності харчування та забезпечення високого рівня енергетичних потреб у хворих на МВ є 50% жирова емульсія середньооланцюгових тригліцеридів Liqueigen (Nutricia, Нідерланди). Продукт можна змішати з напоями та іншою їжею, не потребує призначення додаткових ферментів, може призначатися дітям від народження. Висока енергоємність продукту (1 мл емульсії містить 0,5 г жирів = 4,5 ккал) дає змогу коригувати склад харчування відповідно до індивідуальних потреб пацієнта в енергії без значного збільшення об'ємів для вживання.

Продукти для спеціальних медичних цілей (клінічне харчування) в Україні представлені широким спектром полімерних ізо- (1 ккал/мл) та гіперкалорійних (1,5–2,4 ккал/мл) формул, гідролізованими сумішами та варіантами зі зміненою вуглеводною складовою, які можуть бути як єдиним джерелом харчування, так і призначатися як доповнення до звичайної їжі. Це дає змогу забезпечити індивідуалізоване адекватне харчування хворих на МВ дітей відповідно до різних клінічних ситуацій та віку дитини.

Для новонароджених і немовлят із діагностованим МВ рекомендують харчування грудним молоком із регулярною оцінкою траєкторії зростання, а за умови порушення темпів збільшення маси тіла — фортифікація грудного молока або додавання суміші протягом першого року життя. Забезпечення грудного вигодовування немовлят з МВ є особливо важливим через підвищення ризику інфекції при МВ, а грудне молоко відоме позитивними ефектами на імунну систему. За відсутності можливості вигодовування грудним молоком для немовлят з МВ та ознаками інтолерантності до їжі можна використовувати суміші, які містять середньооланцюгові тригліцериди, збільшену кількість глибокогідролізованого сироваткового білка, знижену кількість лактози, але які є енергетично різними: наприклад Nutrilon Мальабсорбція (1,8 г білка і 66 ккал на 100 мл) та Infatrini Пептісорб (2,6 г білка і 100 ккал на 100 мл). При підвищенні потреб в енергії залежно від перебігу захворювання і/або наявних коморбідних станів калорійність харчування можна збільшити додаванням жирової емульсії із середньооланцюговими тригліцеридами Liqueigen.

Стандартні полімерні формули клінічного харчування добре переносяться дітьми з МВ та забезпечують підвищені потреби в

енергії та білку. З усього спектра продуктів клінічного харчування можна звернути увагу на гіперкалорійні продукти для додаткового вживання між основними прийомами їжі, що дає змогу без зміни звичного способу життя забезпечити потреби дитини з МВ. Такими продуктами є рідкі гіперкалорійні суміші (2,4 ккал/мл або 300 ккал у порції 125 мл): Nutridrink Compact Fibre з харчовими волокнами (12 г білка на порцію, продукт призначений для вживання дітьми віком від 3 років) та Nutridrink Compact Protein (18 г білка на порцію, від 6 років), які мають різні смаки. Високий вміст білка з адекватним забезпеченням небілковими калоріями дає змогу очікувати не тільки підвищення маси тіла, але й формування оптимального складу тіла за рахунок збільшення частки пісної маси. Продукти є повноцінними для проведення медичної дієтичної терапії при ризиках мальнутриції або її наявності в дітей з МВ.

З огляду на вищенаведене продукти клінічного харчування та жирова емульсія входять до переліку продуктів для спеціальних медичних цілей, який забезпечується програмою міської адміністрації м. Києва «Закупівля харчових продуктів що містять гідролізований білок та жирні кислоти з середньою довжиною ланцюга, а також гіперкалорійних сумішей для хворих на муковісцидоз», а також подібними програмами в Рівненській, Миколаївській, Харківській, Донецькій, Хмельницькій та Сумській областях.

### Клінічний випадок

Хлопчик, віком 7 років 4 місяці, маса тіла — 17 кг, зріст — 117 см, FEV<sub>1</sub> = 52%, активний. Непереносимості продуктів не відмічає. Оцінка нутритивного стану: маса тіла на вік = -2,18 z-score (ідеал. 24 кг), зріст на вік = -1,06 z-score (ідеал. 124 см), ідеальна маса тіла на зріст = 22 кг, ІМТ 12,4 = -2,34 z-score (ідеал. 15,6); індекс Брокá -2 = 70,83%. Діагноз «Білково-енергетична недостатність помірна (E44), тенденція до затримки лінійного росту, мальнутриція на фоні основного захворювання». Підлягає активній харчовій інтервенції.

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

*Розрахунок потреб:* потреба в енергії (розрахунок на ідеальну масу тіла 24 кг): базовий обмін за формулою Schofield

(WH)  $19,6 \times 24 + 130,3 \times 1,17 + 414,9 = 1037,7$  ккал/добу. Конверсійні коефіцієнти:  $(AC\ 1,7) \times (FEV_1\ 1,4) \times 1,1(CFA) = 2716,7$  ккал/добу. Відповідно до розподілення макронутрієнтів при МВ: 40% жиру становить 1087,6 ккал = 120,7 г жиру; 15% білків — 407,5 ккал = 101,8 г білка. При БЕН помірного ступеня слід розпочати медичну нутритивну терапію з приблизно 30% від розрахованих потреб. На старті дитині можна запропонувати продукт клінічного харчування Nutridrink Compact Fibre з харчовими волокнами 2 рази на добу по 1 пляшці 125 мл (600 ккал, 26 г жиру на добу) під контролем динаміки маси тіла. При незадовільному результаті — збільшити до 3 разів по 125 мл (900 ккал, 39 г жиру) на добу. Для 100% покриття потреби в жирах різницю між нормою та кількістю, що забезпечуватиме продукт клінічного харчування (при споживанні двох пляшечок різниця становить 94,7 г, а при споживанні трьох — 81,7 г на добу), можна покрити, крім звичайних продуктів харчування, за рахунок жирової емульсії із середньооланцюговими тригліцеридами Liqueign.

### Висновки

Нутритивний дефіцит у дітей (мальнутриція), асоційований з МВ, є фактором, що призводить до прогресування респіраторних порушень і підвищення частоти інфекційних

загострень, розвитку патологічної бактеріальної колонізації з потребою в додатковій антибактеріальній терапії та обумовлює потребу в більшому медико-психологічному супроводі хворих та їхніх родин.

Необхідні систематичний скринінг за допомогою орієнтованих на хворобу шкал та рутинне оцінювання фізичного розвитку і нутритивного стану дітей, хворих на МВ, з наступним обчисленням потреб в енергії та білку, індивідуальним коригуванням харчування. Визначення індивідуальних енергетичних потреб має базуватися на оцінюванні специфічних для МВ факторів: активності дитини, тяжкості захворювання та коефіцієнті абсорбції жирів.

Застосування продуктів клінічного харчування дає змогу не тільки забезпечити підвищені потреби цієї категорії пацієнтів, але й уникнути вживання енергетично щільних, але бідних на нутрієнти продуктів. Доцільним є залучення до мультидисциплінарної команди психолога, який на регулярній основі може коригувати харчову поведінку та сприяти дотриманню харчових рекомендацій для досягнення оптимального росту й фізичного розвитку пацієнтів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Автори висловлюють подяку компанії «Nutricia» (Нідерланди) за підтримку в публікації статті.

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Academy of Nutrition and Dietetics. (2020). Nutrition Care Manual. URL: <http://www.nutritioncaremanual.org>.
2. Academy of Nutrition and Dietetics. (2020). Pediatric Nutrition Care Manual. URL: <https://www.nutritioncaremanual.org/pediatric-nutrition-care>.
3. Ashkenazi M, Nathan N, Sarouk I, Aluma BEB, Dagan A, Bezalel Y et al. (2019). Nutritional Status in Childhood as a Prognostic Factor in Patients with Cystic Fibrosis Lung. 197: 371–376. doi: 10.1007/s00408-019-00218-3.
4. Baker R, Backer S, Wojczuk G. (2021). Cystic fibrosis: Nutritional issues In: UpToDate. URL: [https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-nutritional-issues?search=cystic-fibrosis&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-nutritional-issues?search=cystic-fibrosis&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6).
5. Balfour-Lynn IM. (2020). Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 8th edition. London: Royal Brompton Hospital: 311.
6. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC et al. (2020). The future of cystic fibrosis care: A global perspective. Lancet Respir Med. 8 (1): 65–124. doi: 10.1016/s2213-2600(19)30337-6.
7. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. (2019). Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. Semin Respir Crit Care Med. 40 (6): 775–791. doi: 10.1055/s-0039-1696726.
8. Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, Martins T, Ruperto M, Colombo C et al. (2019). The Relative Contribution of Food Groups to Macronutrient Intake in Children with Cystic Fibrosis: A European Multicenter Assessment. J Acad Nutr Diet. 119 (8): 1305–1319.
9. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F et al. (2018). ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 17 (2): 153–178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
10. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. (2013). Malnutrition in cystic fibrosis: A review. Nutr Clin Pract. 28 (6): 676–683. doi: 10.1177/0884533613507086.
11. Declercq D, Van Meerhaeghe S, Marchand S, Van Braeckel E, van Daele S, De Baets F et al. (2019). The nutritional status in CF: Being certain about the uncertainties, Clinical Nutrition ESPEN. 29: 15–21. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.10.009.
12. Devon Formulary and Referral. (2022). Formulary choice oral nutritional supplements. URL: <https://southwest.devonformularyguidance.nhs.uk/formulary/chapters/9-blood-and-nutrition/9-4-oral-nutrition/9-4-3-formulary-oral-nutritional-supplements>.
13. Kutney KA, Sandouk Z, Desimone M, Moheet A. (2021). Obesity in cystic fibrosis. J Clin Transl Endocrinol. 26: 100276. doi: 10.1016/j.jcte.2021.100276.

14. Madde A, Okoniewski W, Sanders DB, Ren CL, Weiner DJ, Forno E. (2021). Nutritional status and lung function in children with pancreatic-sufficient cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* doi.org/10.1016/j.jcf.2021.12.014. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569199321021731>.
15. McDonald CM, Alvarez JA, Bailey J, Bowser EK, Farnham K, Mangus M et al. (2021). Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic Fibrosis Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet.* 121 (8): 1591–1636. doi: 10.1016/j.jand.2020.03.015.
16. McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Alvarez JA, Padula L, Rozga M. (2021). Dietary Macronutrient Distribution and Nutrition Outcomes in Persons with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet.* 121 (8): 1574–1590. doi: 10.1016/j.jand.2020.03.016.
17. McDonald CM. (2009). Validation of a nutrition risk screening tool for children and adolescents with cystic fibrosis ages 2–20 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 46 (4): 438–446. doi: 10.1097/MPG.0b013e318156c2db.
18. Ministry of Healthcare of Ukraine. (2016). The unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Cystic fibrosis». Order №723, 15.07.2016. [МОЗ України. (2016). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Муковісцидоз». Наказ МОЗ України №723 від 15.07.2016]. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ26216>.
19. Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Devetzi P, Petrocheilou A, Kaditis AG, Papamitsou T, et al. (2020). Adherence to Dietary Recommendations, Nutrient Intake Adequacy and Diet Quality among Pediatric Cystic Fibrosis Patients: Results from the GreeCF Study. *Nutrients.* 12 (10): 3126. doi: 10.3390/nu12103126.
20. Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Petrocheilou A, Kaditis AG, Troupi E, Doudounakis SE et al. (2020). Comparison of International Growth Standards for Assessing Nutritional Status in Cystic Fibrosis: The GreeCF Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 71 (1): 35–39. doi: 10.1097/MPG.0000000000002679.
21. Poulimeneas D, Grammatikopoulou MG, Petrocheilou A, Kaditis AG, Vassilakou T. (2020). Triage for Malnutrition Risk among Pediatric and Adolescent Outpatients with Cystic Fibrosis, Using a Disease-Specific Tool. *Children (Basel, Switzerland).* 7 (12): 269. doi: 10.3390/children7120269.
22. Poulimeneas D, Petrocheilou A, Grammatikopoulou MG, Kaditis AG, Loukou I, Doudounakis SE et al. (2017). High attainment of optimal nutritional and growth status observed among Greek pediatric cystic fibrosis patients: results from the GreeCF study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 26; 30 (11): 1169–1176. doi: 10.1515/jpem-2017-0013.
23. RBHT. (2020). Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Chapter 7 — Gastrointestinal & nutritional care. 8<sup>th</sup> editions. Balfour–Lynn I. Royal Brompton&Harefield NHS Foundation Trust: 331. URL: [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf).
24. Ritchie H, Nahikian–Nelms M, Roberts K, Gemma S, Shaikhkhalil A. (2021). The prevalence of aberrations in body composition in pediatric cystic fibrosis patients and relationships with pulmonary function, bone mineral density, and hospitalizations. *J Cyst Fibros.* 20 (5): 837–842. doi: 10.1016/j.jcf.2021.04.004.
25. Rozga M, Handu D. (2019). Nutrition Care for Patients with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Scoping Review. *J Acad Nutr Diet.* 119 (1): 137–151. doi: 10.1016/j.jand.2018.03.012.
26. Schofield, WN. (1985). Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 39 (1): 5–41.
27. Slae M, Wilschanski M. (2019). Prevention of malnutrition in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 25 (6): 674–679. doi: 10.1097/MCP.0000000000000629.
28. Solomon M, Bozic M, Mascarenhas MR. (2016). Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.* 37 (1): 97–107. doi: 10.1016/j.ccm.2015.11.009.
29. Souza Dos Santos Simon MI, Forte GC, da Silva Pereira J, da Fonseca Andrade Prociandy E, Drehmer M. (2016). Validation of a Nutrition Screening Tool for Pediatric Patients with Cystic Fibrosis. *J Acad Nutr Diet.* 116 (5): 813–818. doi: 10.1016/j.jand.2016.01.012.
30. Sutherland R, Katz T, Liu V, Quintano J, Brunner R, Tong ChW et al. (2018). Dietary intake of energy-dense, nutrient-poor and nutrient-dense food sources in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 17 (6): 804–810. doi: 10.1016/j.jcf.2018.03.011.
31. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R et al. (2016). ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 35 (3): 557–577. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
32. Van der Haak N, King SJ, Crowder T, Kench A, Painter C, Saxby N. (2020). Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand Authorship Group and Interdisciplinary Steering Committee. Highlights from the nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. *J Cyst Fibros.* 19 (1): 16–25. doi: 10.1016/j.jcf.2019.05.007.
33. Watson H, Stackhouse C. (2020). Omega-3 fatty acid supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 4 (4): CD002201. doi: 10.1002/14651858.CD002201.pub6.
34. Zhang Zh, Chin LH, Lai HCJ. (2017). Chapter 42 — Nutrition and Cystic Fibrosis, In: *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease.* 4<sup>th</sup> ed. Academic Press: 911–934. doi: 10.1016/B978-0-12-802928-2.00042-4.

#### Відомості про авторів:

**Куріліна Тетяна Валеріївна** — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3828-2173>.

**Марушко Тетяна Вікторівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-0442-2695>.

**Гляделова Наталія Павлівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <http://orcid.org/0000-0001-6862-837X>.

**Писарев Андрій Олександрович** — д.мед.н., проф. каф. неонатології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-9978-8031>.

**Тараненко Тамара Вікторівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-2277-1546>.

**Лазаренко Ігор Федорович** - аспірант каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3643-9763>.

Стаття надійшла до редакції 25.01.2022 р., прийнята до друку 18.04.2022 р.

УДК 616.832.21-002-053.2

**Н.В. Банадыга**

## Проблема поліомієліту: загроза чи реальність?

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 47-54. doi 10.15574/SP.2022.123.47

**For citation:** Banadyha NV. (2022). The polomyelitis problem: a threat or a reality? Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 47-54. doi 10.15574/SP.2022.123.47.

Актуальність інфекційної патології в дітей у сучасних умовах набула нових вагомих рис. Йдеться про епідемію кору (2017–2019 рр.), захворюваність і летальність, спричинену вірусом COVID-19 (з 2020 р.), а також (осінь 2021 р. — січень 2022 р.) спалах поліомієліту в Україні. Вже у січні 2022 р. підтверджений другий випадок поліомієліту в дитини з України, таким чином, у нас зафіксовані два вогнища (Рівненська та Закарпатська області), де рівень вакцинації найнижчий в Україні. Саме в Закарпатській області він є одним із найнижчих, протягом останніх 2 років ще й відстежується тенденція до подальшого зменшення. Встановлено, що діти інфіковані вакциноспорідненим поліовірусом другого типу. Це неабияк стривожило українських та зарубіжних фахівців, адже попередня активна кампанія щодо глобальної вакцинації забезпечила зниження кількості випадків поліомієліту у світі на 99% (за період 1988–2021 рр.). Ризик поширення поліомієліту в Україні все ще залишається високим. Ці обставини мотивують до оновлення знань лікарів із питань діагностики, диференційного діагнозу, щоб поліпшити якість діагностики.

В умовах зниження активності вакцинальної компанії, високого відсотка безсимптомного перебігу та носіїв вірусу поліомієліту, труднощів диференційної діагностики, відсутності етіопатогенетичної терапії очевидно є загроза поширення цієї небезпечної інфекції серед дитячого населення із серйозними віддаленими наслідками. Єдиним кроком, що кардинально спроможний змінити ситуацію, — є запровадження активних дій щодо усунення прогалини в охопленні плановою імунізацією дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, поліомієліт, діагностика, диференційний діагноз.

### The polomyelitis problem: a threat or a reality?

**N.V. Banadyha**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

The relevance of infectious pathology in children in modern conditions has acquired new significant features. We are talking about the measles epidemic (2017–2019), then the incidence and mortality caused by the Covid-19 virus (since 2020), and now (autumn 2021–January 2022) — an outbreak of polio in Ukraine. Already in January 2022, the second case of polio in a child from Ukraine was confirmed, so we have two outbreaks (Rivne and Zakarpattia regions), where the level of vaccination is the lowest in the country. And it is one of the lowest in the Zakarpattia region, and the tendency to further decrease has been observed for the last 2 years. It was found that the children were infected with the second type of poliovirus. This has greatly alarmed ukrainian and foreign experts, as the previous active campaign on global vaccination has reduced the number of polio cases in the world by 99% (for the period 1988–2021). The risk of polio in Ukraine is still high. These circumstances motivate to update the knowledge of doctors on diagnostic issues, differential diagnosis, to improve the quality of diagnosis.

In the context of a decrease in the activity of the vaccine company, a high percentage of asymptomatic course and carriers of the polio virus, difficulties in differential diagnosis, and the absence of etiopathogenetic therapy, the threat of the spread of this dangerous infection among the child population with serious long-term consequences is obvious. The only step that can make a real difference is the introduction of active action to close the gap in routine immunization coverage for children.

No conflict of interests was declared by the author.

**Key words:** children, polio, diagnosis, differential diagnosis.

### Вступ

Останніми роками відбуваються особливі зміни. Попередньо ХХІ століття оголошене як ера неінфекційної патології, натомість з'явилися нові, зокрема, «інфекційні» виклики. Йдеться про епідемію кору (2017–2019 рр.), захворюваність і летальність, спричинену вірусом COVID-19 (з 2020 р.), а також (осінь 2021 р. — січень 2022 р.) спалах поліомієліту. Уже в січні 2022 р. підтверджений другий випадок поліомієліту в дитини з України, таким чином, у нас зафіксовані два вогнища (Рівненська та Закарпатська область) [6,9]. Це неабияк стривожило вітчизняних і зарубіжних фахівців, адже активна кампанія [3] щодо глобальної вакцинації забезпечила зниження кількості випадків поліомієліту у світі за період 1988–2021 рр.

на 99% [10]. Однак вірус циркулює в окремих африканських країнах (Нігерія, Конго, Сенегал), Ємені, Афганістані, Пакистані, Таджикистані, а тепер і в Україні. Виявлені в Україні 20 дітей, інфікованих вакциноспорідненим поліовірусом другого типу восени 2021 р., 1 випадок, зафіксований 24 січня 2022 р., стали предметом поглибленого розслідування даної ситуації. Цей вакциноспоріднений поліовірус типу 2 у дітей з Рівненщини і Закарпаття ідентичний тому, який викликав спалах поліомієліту в Таджикистані, тобто він був завезений.

Ефективна своєчасна вакцинація спроможна попередити виникнення поліомієліту, однак попередній досвід засвідчує, що періодично трапляються спалахи поліомієліту в різних куточках світу, що обумовлене зниженням вакцинальної програми. Маємо власний досвід 1996 р. та 2015 р., коли низький рівень охоплен-



Таблиця 1

Рівень охоплення щеплення від поліомієліту дітей України протягом 2017–2021 рр. (%)

Рік	Поліо-3 (до 1 року)	Поліо-4 (1,5 року)	Поліо-5 (6 років)	Поліо-6 (14 років)
2021	80,1	80,5	78,4	76,1
2020	83,0	83,0	81,7	81,8
2019	78,4	78,7	80,3	80,9
2018	71,1	67,8	81,3	80,2
2017	51,9	71,4	88,2	88,1

ня щепленням в Україні спричинили спалахи поліомієліту [2]. У відповідь проведена масова компанія вакцинації (2016 р.), яка зупинила різкий рівень захворюваності серед дітей України. Події останніх років, обумовлені циркуляцією різних штамів коронавірусної інфекції, призвели до сповільнення процесів планової вакцинації дитячого населення не лише в Україні, але й у світі [10]. Звісно, запланована та розпочата 1 лютого 2022 р. кампанія зі щеплення дітей від поліомієліту є єдиним виваженим кроком, спроможним зупинити спалах в Україні [6]. Очевидно, що грізні віддалені наслідки після перенесеного поліомієліту, як і ймовірні летальні наслідки, змушують активізувати профілактичні заходи, посилити санітарно-освітню роботу серед населення.

Аналізуючи ситуацію, що склалася у зв'язку зі встановленими випадками поліомієліту, можна виділити кілька важливих складових. Слід, по-перше, оцінити активність вакцинального процесу в Україні; по-друге, підвищити обізнаність медичних працівників із питань діагностики поліомієліту; по-третє, запровадити належний рівень щеплень (95%), особливо серед дітей перших п'яти років.

Відповідно до міжнародних і вітчизняних вимог триває епідеміологічне розслідування: відстеження контактів, встановлення обставин, посилення лабораторного нагляду. Зокрема, отримані дані свідчать, що у всіх дітей виявлений один тип вірусу поліомієліту — вакциноспоріднений другого типу, який раніше виділений та ідентифікований у країнах Азії, зокрема, Таджикистану. Слід зазначити, що цей тип утворився від вірусу, який входить до складу оральної поліомієлітної вакцини. Після щеплення цією вакциною людина ще деякий час виділяє вірус. Проблеми виникають тоді, коли існує низький рівень вакцинації; вірус із вакцини розпочинає поширюватися між невакцинованими, надалі виникають мутації. Останні зумовлюють зростання агресивності вірусу, що нагадує дикий штам [2,3]. Епідеміо-

логічна ситуація в Україні може мати різний розвиток надалі, цілком імовірний сценарій появи таких випадків. Це зумовлене тим, що вірус може поширюватися поміж дітей непомітно, адже в інфікованих не завжди відмічаються клінічні симптоми нездужання.

Вкотре виникає запитання про те, яка ж ситуація склалася з плановими щепленнями в дітей останніми роками? Відповідно до положення чинного Національного календаря профілактичних щеплень, діти повинні отримати вакцину від поліомієліту у віці 2, 4, 6, 18 місяців, у 6 та 16 років. Поліомієліту можна запобігти тільки шляхом імунізації. Існує безпечна і ефективна поліовакцина, яка забезпечує необхідний захист дітей від поліомієліту [2,8,10]. Оскільки найбільш небезпечним щодо несприятливого перебігу з імовірним летальним наслідком є вік до 5 років, тому такими важливими є перші 4 дози вакцини. Під час аналізу рівня охоплення щеплення від поліомієліту протягом останніх 5 років в Україні (табл. 1), за даними офіційної статистики [2], встановлено таке. Тільки половина дітей першого року життя отримала 3 дози вакцини у 2017 р.; протягом наступних років показник (поліо-3) поліпшився, але залишився суттєво нижчим за рекомендований. Також ситуація з неадекватним охопленням вакцинацією (поліо-4,5,6) утримувалася впродовж останніх 5 років. Під час порівняння показників у період пандемії COVID-19 спостерігалось зниження активності вакцинації, і це призвело до поширення поліовірусу.

Ще більш загрозлива ситуація склалася в областях (Закарпатська і Рівненська), де проживають діти, в яких ідентифікований вірус поліомієліту (табл. 2). Рівень вакцинації в цих областях є одним із найнижчих у державі. Водночас, саме в Закарпатській області він є одним із найнижчих, протягом останніх 2 років ще й відстежувалася тенденція до його зниження. Активність вакцинації в Рівненській області (табл. 2) є низькою, однак за останні 2020–2021 рр. намітилося поліпшення показ-

Таблиця 2

Рівень охоплення щеплення від поліомієліту дітей в окремих областях України протягом 2017–2021 рр., %

Вакцина	Закарпатська область					Рівненська область				
	2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
Поліо-3	49,1	69,6	71,4	70,7	68,5	49,7	57,1	63,8	85,6	80,8
Поліо-4	57,9	62,9	77,0	68,9	67,7	51,4	49,2	67,6	72,8	82,1
Поліо-5	82,3	84,4	76,7	69,1	67,8	81,7	77,6	73,9	79,7	85,4
Поліо-6	81,7	79,6	77,5	63,4	75,5	84,4	85,4	74,7	80,0	87,2

ників вакцинації, які ще далекі від необхідних. Отже, серед причин спалаху поліомієліту в Україні (2021–2022 рр.) — низький рівень охоплення дітей плановими / своєчасними щепленнями.

Це співпадає з думкою експертів ЮНІСЕФ, які попереджають про ймовірність появи нових випадків хвороби: нинішній спалах ще не закінчився. Вірус може поширюватися непомітно, а це означає, що не всі діти, інфіковані, будуть проявляти симптоми. Ризик поширення поліомієліту в Україні все ще існує [9,10].

**Поліомієліт** — гостре інфекційне висококонтагіозне захворювання, яке викликається одним із трьох типів вірусу поліомієліту (частіше першого типу), що може призвести до невилькового паралічу або до смерті.

**Етіологія.** Збудник поліомієліту належить до родини *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*, виду *enterovirus C*, який має три серотипи (I, II, III). Гостру паралітичну форму викликають дикі штами поліомієліту або вакцинні штами в разі тривалої персистенції їх серед людей за умови низького рівня специфічного популяційного імунітету. В окремих випадках вакциноасоційований паралітичний поліомієліт виникає в дітей, які отримували оральну поліомієлітну вакцину (ОПВ), або в осіб, які контактували з ними [1].

**Епідеміологія.** Джерелом інфекції є люди, хворі на будь-яку форму поліомієліту, і вірусносії. Основний шлях передачі інфекції — фекально-оральний, але можливий і повітряно-крапельний. Факторами передачі є забруднені продукти харчування, вода, предмети побуту і навіть виділення з носоглотки. Вірус виділяється зі слизу носоглотки вже за 30–40 годин після зараження, а з третьої доби захворювання — із випорожненнями. У носоглотці вірус зберігається протягом 1–2 тижнів, кишкове носійство більш тривале — протягом 1–1,5 місяця. Найбільш контагіозним є початковий період захворювання — перший тиж-

день; а загалом пацієнт є заразним, поки вірус виділяється з калом. У дітей, вакцинованих ОПВ, вірус наявний у ротоглотці до 2 тижнів і протягом тривалого періоду виділяється з калом (інколи понад 2 місяці). Захворювання носить сезонний характер (літньо-осінній). У несприятливій епідемічній обстановці частіше хворіють діти віком 2–4 роки, рідше — дорослі.

**Інкубаційний період.** При паралітичній формі триває від 7 до 21 доби; при непаралітичній формі — від 3 до 6 діб.

**Клінічна картина.** У 70% випадків захворювання має безсимптомний перебіг, але його носій становить небезпеку для інших людей зі слабшим імунітетом. У 25% випадків поліомієліт має неспецифічні симптоми. Симптоми захворювання зумовлені проникненням вірусу в рухові нейрони передніх рогів спинного мозку або мозкового стовбура з подальшим розвитком у них дистрофічно-некротичного процесу, що проявляється розривом рефлекторної дуги і виникненням на периферії парезу чи паралічу тієї групи м'язів, яку іннервували нейрони, що загинули. Початкові симптоми захворювання зумовлені віремією і проявляються підвищенням температури тіла до 38–39°C, головним болем, болем у горлі або диспептичними розладами (болем у животі, проносом, закрепом). Після короткочасної апірексії (1–3 доби) відзначається повторне підвищення температури тіла, яке супроводжується такими загально-мозковими симптомами, як головний біль, блювання, затьмарення свідомості, адинамія, тремор кінцівок або посмикування окремих груп м'язів, а також симптомами подразнення корінців (ригідністю м'язів потилиці, Лесажа, Брудзинського, Керніга, болем у різних ділянках тіла). Характерна різка болючість при пальпації по ходу нервових стовбурів або в тих м'язах, де пізніше виникнуть паралічі. Здебільшого параліч асиметричний, проксимальні м'язи уражені більше за дистальні. До проце-

су можуть залучатися черепно-мозкові нерви (бульбарний поліомієліт) і дихальні м'язи.

Зазвичай у перші дні, частіше — до 5-ї доби захворювання, рідше — на 8–14-ту добу, виникає гострий млявий периферичний параліч. Зазвичай він розвивається раптово на тлі нібито поліпшення стану — нормалізації температури тіла і кращого самопочуття. Іноді параліч з'являється вже з першої доби захворювання, без чіткого препаралітичного періоду (ранковий параліч). Слід зауважити, що типові ознаки гострого млявого паралічу при поліомієліті — гіпотонія чи атонія, гіпо- чи арефлексія, гіпо- і атрофія, а також переважно проксимальний характер їх розташування та асиметрія, що зумовлено мозаїчним ураженням рухових нейронів передніх рогів спинного мозку, навіть на рівні одного сегмента. Мозаїчність ураження м'язів у подальшому призводить до розвитку спочатку функціональних, а потім — органічних контрактур. Гострий млявий параліч (або парез) може розвинутися в різних групах м'язів. Залежно від рівня ураження рухових мотонейронів спинного мозку зустрічаються такі різновиди спінального паралічу, як шийний, грудний, поперековий, діафрагмальний. Найтяжчими спінальними формами є випадки з ураженням міжреберних м'язів і діафрагми, які супроводжуються розладом дихання з можливим летальним кінцем.

Бульбарна форма поліомієліту пов'язана з ураженням рухових ядер довгастого мозку (IX, X, XI, XII пари черепно-мозкових нервів). Вона розпочинається гостро, з дуже коротким препаралітичним періодом або без нього. На тлі високої температури з'являються сильний головний біль, блювання, розвиваються неврологічні симптоми, спостерігаються горизонтальний або ротаційний ністагм.

Клінічними проявами бульбарного поліомієліту є розлади ковтання (фарингеальний параліч) і фонації (ларингеальний параліч). Клінічними проявами фарингеального паралічу (при бульбарному поліомієліті) є: порушення ковтання, поперхування, напади кашлю під час пиття, іноді потрапляння рідкої їжі в ніс. Неможливість ковтнути слину, що швидко накопичується в результаті підвищеного слиновиділення, призводить до утрудненого, клетотливого дихання, на губах з'являються бульбашки слини. У разі ларингеального паралічу дитина починає говорити хриплим, глухим голосом або пошепки (дисфонія), слова вимовляє нечіт-

ко, мова не чітка, дизартрична, аж до повної анартрії (при паралічі м'язів язика). Окрім цього, ларингеальний параліч супроводжується інспіраторною задишкою, ціанозом.

При локалізації процесу в ділянці довгастого мозку до бульбарного паралічу нерідко приєднується ураження дихального та судинного центрів. Тоді стан хворого стає загрозливим, оскільки розвивається аритмія дихання, збудження переходить у сопор і кому, похолодання кінцівок, ціаноз, різке посилення потовиділення, колапс.

У разі ураження рухового ядра лицьового нерва (VII пари), який знаходиться в варолієвому мості, що характеризується паралічем м'язів, які іннервуються цими черепними нервами. Частіше проявляється паралічами мимічних м'язів обличчя; рідше уражуються ядра трійчастого нерва (V пара), що проявляється паралічем жувальної мускулатури; а також відвідного нерва (VI пара) з проявами збіжної косоокості. Ураження окремих пар черепно-мозкових нервів та їхніх груп зустрічається рідко. Зазвичай воно поєднується зі спінальними порушеннями. Клінічна картина цієї форми залежить від глибини ураження та ступеня поширення процесу. Проявляється знерухомленням мимічних м'язів на ураженій половині обличчя, незмиканням очної щілини, ксерофтальмією (сухістю очей). Якщо процес поширюється і на середній відділ мосту, то уражується рухове ядро трійчастого нерва (V пара) із виникненням паралічу жувальних м'язів на боці ураження.

Основні діагностичні критерії паралітичних форм поліомієліту:

Епіданамнез: контакт із хворим або вірусом-носієм, переважна захворюваність дітей віком до 4 років, сезонність — літньо-осіння.

Початок захворювання гострий, з появи загальноінфекційних ознак — лихоманки, катаральних і диспептичних явищ.

Розвиток гострого млявого паралічу відбувається протягом перших діб паралітичного періоду з наступним наростанням рухових розладів у перші 2–3 доби.

Характерне асиметричне ураження проксимальних відділів кінцівок, рідше краніальної мускулатури з розвитком адинамії, атонії, арефлексії, атрофії, за відсутності порушення чутливості й тазових розладів.

Типово повільне та нерівномірне відновлення функції уражених м'язів, але не раніше ніж за 2–3 тижні після появи гострого млявого паралічу.

Формування залишкових явищ відбувається протягом 1–1,5 року та характеризується стійкими паралічами, м'язовими атрофіями, контрактурами, кістковими деформаціями, остеопорозом, відставанням у рості ураженої кінцівки.

Підтвердження вірусу у фекаліях, носоглотковому секреті в референс-лабораторії.

**Діагностика** передбачає діагностичну люмбальну пункцію та ідентифікацію збудника. У ході виконання люмбальної пункції ліквор витікає прозорий, безбарвний, у наступному клінічний та біохімічний аналіз його виявляє: клітинно-білкову дисоціацію у вигляді переважно лімфоцитарного плеоцитозу (сотні клітин в 1 мкл), рівень білка і глюкози нормальний або дещо підвищений, рівень хлоридів не змінений. Верифікація поліовірусу проводиться при дослідженні калу, ротоглоткового секрету, при цьому дві проби матеріалу необхідно відібрати протягом 24 годин. У пацієнтів із паралітичною формою матеріал для дослідження відбирають протягом 14 днів після появи симптомів. Усі зразки від хворих на поліомієліт досліджуються в одній з акредитованих ВООЗ лабораторій у рамках Глобальної мережі лабораторій з діагностики поліомієліту. Вона також проводить регулярний скринінг на поліовіруси вакцинального походження.

**Диференційна діагностика.** Звісно, ефективна вакцинальна програма забезпечила успішну профілактику поліомієліту, тому молоде покоління лікарів здебільшого не зустрічалися в практиці з такими хворими. Однак поява клінічної картини гострого млявого паралічу потребує виключення поліомієліту. Спінальну форму поліомієліту диференціюють із гострою постінфекційною полінейропатією, гострим інфекційним мієлітом, дифтерійною нейропатією (табл. 3); полірадикуло-нейропатією, нейропатією лицьового нерва (табл. 4); бульбарну форму — з відповідними формами ботулізму, ентеровірусної інфекції, кліщового енцефаліту (табл. 5).

Передусім у разі підозри на гострий інфекційний мієліт слід диференціювати та виключити поліомієліт. Гострий інфекційний мієліт зумовлений інфекційним агентом або інтоксикацією з розвитком запалення білої та сірої речовини спинного мозку. Характеризується рухово-рефлекторними, тазовими, трофічними та розладами чутливості (табл. 4). Мієліт виникає первинно при таких інфекційних захворюваннях, як ентеровірусна інфекція, поліомієліт,

гострий енцефаломієліт. Однак частіше він розвивається вторинно, після таких гострих інфекційних захворювань, як кір, краснуха, грип, ангіна, кашлюк, скарлатина тощо.

Виділяють кілька періодів: гострий мієліт характеризується наростанням клінічної картини і триває від кількох днів до 2–3 тижнів; у момент стабілізації неврологічних симптомів починається ранній відновний період тривалістю 5–6 місяців, услід за ним настають пізній відновлювальний період і період залишкових явищ.

Основні діагностичні критерії гострого інфекційного мієліту:

Епіданамнез: зв'язок із перенесеною напередодні гострою вірусною інфекцією, хворіють діти різного віку, але частіше дошкільного.

Гострий початок захворювання або з короткочасної продроми, за 1–3 доби з'являються симптоми ураження спинного мозку.

Характерний розвиток парезів або паралічів периферичного чи центрального характеру залежно від рівня ураження спинного мозку.

Порушення поверхневої чи глибокої чутливості є обов'язковою ознакою мієліту.

Типовим є розвиток короткочасних або тривалих тазових розладів.

Трофічні та вазомоторні порушення розвиваються в тяжких і затяжних випадках.

При вогнищевій формі в більшості випадків мієліт перебігає гостро. Починається із загальноінтоксикаційних симптомів — підвищення температури тіла, ознобу, нездужання; рідше виникає на тлі короткочасної продроми, при якій з'являються радикулоневритичний біль, симптоми подразнення корінців спинного мозку та парестезії в ділянці шиї, грудей, живота, кінцівок. За 1–3 доби після початку захворювання з'являються симптоми ураження спинного мозку з пригніченням рефлекторної діяльності нижче за вогнище ураження. При цьому вираженість клінічних проявів мієліту прямо залежить від гостроти процесу, локалізації вогнища та поширеності ураження як у поперек спинного мозку, так і по його довжині [4,5]. Найчастіше запальні вогнища локалізуються в грудних сегментах спинного мозку. При ураженні середньогрудних сегментів спочатку виявляються оболонково-корінцеві симптоми, до яких швидко приєднуються спастичні паралічі нижніх кінцівок із підвищенням сухожильних рефлексів, м'язового тону, появою з перших днів патологічних рефлексів розгинального

Таблиця 3

**Диференційний діагноз спінальної форми поліомієліту, гострої постінфекційної та дифтерійної полінейропатії**

Ознака	Поліомієліт (спінальна форма)	Гостра постінфекційна полінейропатія (синдром Гієна-Барре)	Дифтерійна полінейропатія
Етіологічний фактор	Віруси поліомієліту	Інфекції вірусної або бактеріально-алергічної природи	Екзотоксин коринібактерії дифтерії
Локалізація процесу	Передні роги спинного мозку	Корінці спінального та краніального відділів нервової системи, периферичні нерви	Периферичні нерви
Початок захворювання	Гострий	Підгострий	Підгострий
Інфекційний синдром	Характерний	Передує завжди	Передує
Больовий синдром	Помірний	Виразений	Відсутній або слабкий
Локалізація паралічів	Асиметричні, у проксимальних відділах, при бульбарній формі — ураження ядер черепних нервів	Симетричні, у дистальних відділах, поступово піднімаються вгору, досягаючи черепних нервів	Уражаються окремі нерви кінцівок, починаючи з дистальних відділів
Порушення поверхневої чутливості	Немає	Дистальних відділів за периферичним типом	Дистальних відділів за периферичним типом
Сухожильні рефлексії	Рання гіпо- або арефлексія	Рання гіпо- або арефлексія	Рання гіпо- або арефлексія
М'язовий тонус	Значно знижений	Знижений	Знижений
Атрофії	Ранні, обширні	Пізні, помірні	Пізні, помірні
Початок відновлення рухів	З дистальних відділів, частіше неповне	З проксимальних відділів, частіше повне	З дистальних відділів, частіше повне

Таблиця 4

**Диференційні ознаки гострого паралітичного поліомієліту**

Захворювання	Лихоманка	Клінічні симптоми	Ліквор	Перебіг
Гострий поліомієліт	Характерна	В'ялі паралічі та парези, асиметричні без порушення чутливості та розладів тазових органів, без пролежнів, пірамідних симптомів	Картина серозного менінгіту; лімфоцитарний плеоцитоз (до 200–300 клітин в 1 мкл)	Типові залишкові явища (в'ялі парези і м'язова атрофія)
Гострий мієліт	Часто наявна	Спастичні або в'ялі парези, тазові та трофічні розлади, порушення чутливості за провідниковим типом	Запальні зміни	Часті залишкові зміни
Полі-радикуло-нейропатія	Відсутня	В'ялі парези і паралічі, симетричні з порушенням чутливості	Підвищений вміст білка	Часто одужання, можливі рецидиви та залишкові явища
Ураження лицьового нерва	Не характерна	Периферичний парез мимічної мускулатури, болючість термінальних точок, болючість половини обличчя, слюзотеча, порушення смаку на половині язика	Без змін	Переважно одужання

типу (Бабінського, Оппенгейма, Гордона), а за 10–14 днів, навпаки, рефлексів згинального характеру (Жуковського, Бехтерева, Россолімо) з клонусом стоп і колінних чашок. При тяжких формах мієліту з локалізацією запальних вогнищ у грудних сегментах на початку гострого періоду розвиваються мляві паралічі

зі зниженням тону м'язів та згасанням сухожильних рефлексів у ногах, які потім швидко трансформуються у спастичні. При ураженні шийно-грудних сегментів спинного мозку одночасно розвиваються паралічі у всіх кінцівках (млява верхня та спастична нижня параплегія) зі зміною чутливості, затримкою сечовипускання.

Таблиця 5

**Диференційний діагноз бульбарних форм поліомієліту, ботулізму, ентеровірусної інфекції та кліщового енцефаліту**

Ознака	Бульбарна форма поліомієліту	Бульбарна форма ботулізму	Бульбарна форма ентеровірусної інфекції	Бульбарна форма кліщового енцефаліту
Епіданамнез	Іноді вдається встановити контакт із хворим на поліомієліт або вірусоносієм	Зв'язок захворювання зі вживанням в їжу консервованих продуктів	Контакт із хворим або носієм вірусу	Укус кліща, перебування в ендемічному регіоні
Початок захворювання	Досить гострий, але нерідко відзначається коротка продрома	Гострий, рано виявляються офтальмоплегічний, дизартричний, дисфагічний синдроми	Поступовий, нерідко з продроною	Гострий
Свідомість	Затьмарена, у тяжких випадках - кома	Зберігається	Порушена від сопора до коми	Від затьмарення до коми
Головний біль	Непостійний, короточасний	В окремих хворих	Інтенсивний	Різкий
Судоми та парестезії	В окремих хворих	В окремих хворих	У більшості хворих	Можливі
Пітливість	У ділянці голови	Не характерна	Не характерна	Не характерна
Салівація	Не порушена	Знижена, в окремих хворих підвищена	Не порушена	Не порушена
Парези та паралічі периферичних нервів	Характерна ознака	Відсутні	Часта ознака	Характерна ознака
Бульбарний синдром	Характерний, включаючи дизартрію та дисфагію. Можливі розлади ковтання, іноді скандована мова	Характерний для тяжких форм (афагія, гіпоіфонія). Можуть уражатися всі черепні нерви, крім I, II пар	Характерний, виникає на тлі іншої неврологічної симптоматики	Характерний, виникає на 2-3-му тижні захворювання
Менінгеальний синдром	Відзначається в частини хворих	Не характерний	Характерний	Може бути
Люмбальна пункція	Лімфоцитарно-нейтрофільний плеоцитоз, тиск підвищений, клітинно-білкова дисоціація	В окремих хворих може бути помірний плеоцитоз	Помірний лімфоцитарно-нейтрофільний плеоцитоз, тиск підвищений, вміст білка і глюкози нормальний або підвищений	Лімфоцитарний плеоцитоз, вміст білка підвищений до 2 г/л, рівень глюкози і хлоридів нормальний

При локалізації вогнища вище за шийне потовщення спинного мозку розвивається спастична тетраплегія. Однобічне ураження поперекового потовщення спинного мозку призводить до розвитку синдрому Брун—Секара, коли на боці вогнища розвивається спастичний парез або параліч із порушенням глибокої чутливості, а на протилежному боці — з випаданням больової та тактильної чутливості.

Характерною ознакою вогнищевого мієліту є порушення поверхневої чутливості за провідниковим типом із появою гіпостезії, гіперестезії або анестезії. У разі залучення до процесу задніх стовпів спинного мозку порушується і глибока чутливість із випаданням м'язово-суглобового відчуття, вібраційної та частково тактильної чутливості.

Якщо запальне вогнище захоплює весь діаметр спинного мозку, то, крім виражених спінальних симптомів і порушення чутливості, обов'язковими будуть тазові розлади у вигляді затримки або нетримання сечі і калу. У тяжких і затяжних випадках приєднуються трофічні

порушення (пролежні) та вазомоторні порушення (набряк, ціаноз паралізованих кінцівок, особливо в дистальних відділах).

Дисемінована форма гострого інфекційного мієліту характеризується наявністю множинних великих і дрібних вогнищ запалення у всіх відділах спинного мозку на рівні різних сегментів, що захоплюють як білу, так і сіру речовину спинного мозку. Клінічно ця форма мієліту перебігає з руховими, рефлекторними, чуттєвими та вегетативними порушеннями. Поряд з ознаками центральних парезів і паралічів спостерігаються рухові розлади периферичного характеру, порушення чутливості за провідниковим та сегментарним типом, а також дисоційована форма порушення чутливості. Крім того, при дисемінованій формі мієліту відзначається часта зміна неврологічної симптоматики, перебіг захворювання затяжний, а лихоманка триває довго.

Практичному лікареві слід пам'ятати про схожість симптомів поліомієліту з клінічни-

ми ознаками ботулізму, кліщового енцефаліту (табл. 5), тому важливо детально збирати анамнез, у тому числі епідемічний, особливості вакцинації відповідно до віку, а також у разі мандрівок зважати на ймовірні ризики.

**Лікування** поліомієліту в дітей симптоматичне. І саме тому такою важливою є специфічна профілактика, яка може врятувати життя хворому.

Перебіг поліомієліту в динаміці. Повільне та нерівномірне відновлення функцій уражених м'язів спостерігається за 2–3 тижні після виникнення млявих периферичних паралічів. Легкі парези відновлюються протягом 2–3 місяців, а паралічі зазвичай не відновлюються повністю. Функції м'язів можуть відновлюватися протягом кількох місяців або років. Але в багатьох випадках повністю одужати від поліомієліту неможливо. В 1 з 200 хворих розвиваються деформації хребта і кінцівок, унаслідок яких людина залишається інвалідом на все життя [1,2,8]. Протягом тривалого часу зберігаються атонія, арефлексія, атрофія. Можуть виникати небезпечні ускладнення поліомієліту — пневмонія, ателектази легень, інтерстиціальний міокардит, гостре розширення шлунка, тяжкі шлунково-кишкові розлади з кровотечею, перфорацією, виразками, кишкова непрохідність.

Нерідко у відновному періоді виражені вегетативні розлади, такі як холодні на дотик синюшні кінцівки, порушення процесів потовиділення. Практично повністю відновлюються акт ковтання і фонація у хворих із бульбарною формою поліомієліту, а також повністю або частково відновлюється рухова мускулатура обличчя. Близько 5% хворих помирають переважно від порушення дихання внаслідок паралічу дихальної мускулатури. Серед дорослих, які в дитинстві перенесли паралітичну форму поліомієліту, спостерігається постполіомієлітний синдром (прогресивна м'язова слабкість, біль у м'язах і суглобах) [1].

### Висновки

В умовах зниження активності вакцинальної компанії, високого відсотка безсимптомного перебігу та носіїв вірусу поліомієліту, труднощів диференційної діагностики, відсутності етіопатогенетичної терапії очевидною є загроза поширення цієї небезпечної інфекції серед дитячого населення із серйозними віддаленими наслідками. Єдиним кроком, що кардинально спроможний змінити ситуацію, є запровадження активних дій щодо усунення прогалини в охопленні плановою імунізацією дітей.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Beyker KDzh. (2019). Atlas dytyachykh infektsiynykh khvorob. Chervona knyha. Kyiv:VSV «Medytsyna»: 744. [Бейкер КДж. (2019). Атлас дитячих інфекційних хвороб. Червона книга. Київ: ВСВ «Медицина»: 744].
2. Chernyshova LI. (2015). Stratehichni napryamky profilaktyky poliomiyeilitu (lektsiya). Suchasna pediatriya. 5 (69): 14–17. [Чернишова ЛІ. (2015). Стратегічні напрямки профілактики поліомієліту (лекція). Сучасна педіатрія. 5 (69): 14–17]. doi: 10.15574/SP.2015.69.14.
3. Kuryshko D. (2022). Skalicheni dity. Yak poliomiieelit zahrozhuie Ukraini. BBC News. [Куришко Д. (2022). Скалічені діти. Як поліомієліт загрожує Україні. BBC News]. URL: <https://www.bbc.com/ukrainian/features-59786629>.
4. Messacar K, Benson L, Bove R et al. (2020). Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. The Lancet. 397: 334–346.
5. Mishra P, Meissner HC. (2020). Acute flaccid myelitis: Another troubling emerging infectious disease. URL: <https://publications.aap.org/aapnews/news/7330>.
6. MOZ Ukrainy. (2021). Plan zakhodiv z reahuvannya na spalakh tsyrkuluiiuchoho vaktsynosporidnenooho poliiovirusu typ 2. Nakaz MOZ Ukrainy № 2922 vid 30.12.2021. [МОЗ України. (2021). План заходів з реагування на спалах циркулюючого вакциноспорідненого поліовірусу тип 2. Наказ МОЗ України № 2922 від 30.12.2021]. URL: <https://www.phc.org.ua/news/plan-zakhodiv-dlya-zakhistu-ditey-vid-poliomiyeilitu-v-ukraini-zatverdzheno>.
7. MOZ Ukrainy. (2022). Zahalni dani shchodo okhopennia shcheplenniayu po Ukraini. Tsentri hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. [МОЗ України. (2022). Загальні дані щодо охоплення щепленнями по Україні. Центр громадського здоров'я МОЗ України]. URL: <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/okhopennya-scheplenniayu>.
8. Orenstein WA. (2015). Eradicating Polio: How the World's Pediatricians Can Help Stop This Crippling Illness Forever. Pediatrics. 135 (1): e20143163. doi: 10.1542/peds.2014-3163.
9. UNICEF. (2022). Poliomiieelit povernuvsia v Ukrainu. [ЮНІСЕФ. (2022). Поліомієліт повернувся в Україну]. URL: <https://www.unicef.org/ukraine/stories/polio-has-returned-to-ukraine>.
10. UNICEF. (2022). Ukrainskykh batkiv zaklykaiut vaktsynuvaty vid poliomiieilitu ditei, yakі propustylu shcheplennia. [ЮНІСЕФ. (2022). Українських батьків закликають вакцинувати від поліомієліту дітей, які пропустили щеплення]. URL: <https://www.unicef.org/ukraine/press-releases/polio-briefing>.

### Відомості про авторів:

**Банадига Наталія Василівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії факультету післядипломної освіти Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Адреса: Тернопіль, Майдан Воли, 1; тел. (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>.  
Стаття надійшла до редакції 16.02.2022 р., прийнята до друку 19.04.2022 р.

УДК 615.371:613.956:57.083.3:616.98

**Л.О. Ющенко, В.С. Олійник, О.В. Тихолаз, Г.І. Мантак, В.О. Тихолаз**

## Основні питання вакцинації дітей та підлітків проти COVID-19

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 55-65. doi 10.15574/SP.2022.123.55

**For citation:** Yushchenko LO, Oliynyk VS, Tikholaz OV, Mantak GI, Tikholaz VO. (2022). The main issues of children and adolescents vaccination against COVID-19. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 55-65. doi 10.15574/SP.2022.123.55.

На основі накопичених наукових даних визначено основні принципи специфічної імунопрофілактики COVID-19 у дітей та підлітків. Установлено, що лише дві вакцини — Pfizer-BioNTech (BNT 162b2) «Comirnaty» та Moderna mRNA-1273 «Spikevax» — схвалені ВООЗ для екстреного застосування в дітей і тільки перша з них дозволена до використання в Україні.

За даними результатів клінічних досліджень, обидві вакцини мають доведений профіль безпечності та ефективності. Існуючий на сьогодні аналіз небажаних явищ після вакцинації Pfizer-BioNTech (BNT 162b2) «Comirnaty» та Moderna mRNA-1273 «Spikevax» вказує на сприятливий клінічний перебіг місцевих, системних реакцій та поствакцинального міокардиту з регресом симптомів у всіх пацієнтів. Ризик мультисистемного запального синдрому у дітей після гострої інфекції, можливість інших небажаних наслідків інфекції SARS-CoV-2, імовірність тяжкого захворювання у дітей із супутніми захворюваннями залишаються вагомими причинами для вакцинації дітей та перевищують ризики можливих несприятливих подій після імунізації.

З позиції глобального дефіциту вакцин у світі програми імунізації повинні бути зосереджені на групах з високим ризиком госпіталізації та смерті відповідно до Дорожньої карти з впровадження вакцини від гострої респіраторної хвороби COVID-19. Вакцинація проти COVID-19 дітей з наявними факторами ризику, супутніми захворюваннями, імунодефіцитними станами є пріоритетною. Перш ніж перейти до вакцинації дітей та підлітків із низьким ризиком тяжкого захворювання, слід здійснювати активне виявлення дітей з груп високого ризику та пропонувати їм вакцинацію з обґрунтуванням важливості її проведення.

Незважаючи на широке впровадження вакцинації, потрібно дотримуватися відповідних профілактичних заходів для боротьби з COVID-19, у тому числі фізичного дистанціювання, частого миття рук, носіння масок.

Надзвичайно важливо підтримувати високі рівні охоплення вакцинацією проти інших інфекційних хвороб і не відстрочувати планової вакцинації дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вакцинація, COVID-19, діти.

### The main issues of children and adolescents vaccination against COVID-19

**L.O. Yushchenko, V.S. Oliynyk, O.V. Tikholaz, G.I. Mantak, V.O. Tikholaz**

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The main principles of specific immunoprophylaxis of COVID-19 in children and adolescents were determined based on the accumulated scientific data. It was established that only two vaccines, Pfizer-BioNTech (BNT 162b2) «Comirnaty» and Moderna mRNA-1273 «Spikevax» were approved by the WHO for emergency use in children and only the first of them was approved for use in Ukraine.

Both vaccines have a proven safety and efficacy profile according to the results of clinical trials. The current analysis of side effects associated with Pfizer-BioNTech (BNT 162b2) «Comirnaty» and Moderna mRNA-1273 «Spikevax» vaccination indicates a favorable clinical course of local, systemic reactions and myocarditis following a vaccination with regression of symptoms in all patients. The risk of the multisystem inflammatory syndrome in children following acute infection, the potential for other sequelae of SARS-CoV-2 infection, the risk of severe disease in children with underlying medical conditions, remain compelling reasons for vaccination of children and outweigh possible risks of side effects associated with vaccination.

In the context of the global shortage of vaccines in the world, immunization programs should focus on groups of highest risk of hospitalizations and deaths, according to the Prioritization Roadmap. Children vaccination against COVID-19 with risk factors, comorbidities, immunodeficiency is a priority. Before vaccinating children and adolescents at low risk of serious disease, children from high-risk groups should be actively identified and vaccinated, justifying the importance of their vaccination.

Despite the widespread introduction of vaccination, appropriate preventive measures for fighting COVID-19 should be taken, including physical distancing, frequent handwashing, wearing masks.

It is extremely important to maintain a high level of vaccination coverage against other infectious diseases and not to delay the planned vaccination of children.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** vaccination, COVID-19, children.

### Вступ

Актуальними залишаються сьогодні питання профілактики COVID-19 як серед дорослого, так і серед дитячого населення України. Періодичні спалахи коронавірусної інфекції, переважно в осінньо-зимово-весняний період, які простежуються серед дитячої популяції, змушують розгортати

додаткові ліжка в дитячих інфекційних лікарнях. Часті мутації коронавірусу, висока контагіозність і ризик виникнення ускладнень спонукають до пошуку щоразу нових методів із профілактики та боротьби з коронавірусом.

**Мета** дослідження — визначити основні принципи імунопрофілактики дітей та підлітків проти COVID-19 на основі накопичених наукових даних.



**Захворюваність на COVID-19 серед дитячого населення**

SARS-CoV-2 — це зоонозний коронавірус, ідентифікований у пацієнтів переважно з ураженням верхніх дихальних шляхів наприкінці 2019 р. Через схожість до коронавірусу новий вірус отримав назву SARS-CoV-2. Це є одноланцюговий РНК-вірус, що має понад 70% ідентичності своєї послідовності з SARS-CoV і близько 50% із коронавірусом, відповідальним за близькосхідний респіраторний синдром (MERS-CoV). Цей вірус, відомий не лише респіраторними, але й системними проявами, спричиняє хворобу, яку називають COVID-19. Аббревіатуру розшифровують так: «CO» означає corona (корона), «VI» — virus (вірус) та «D» — disease (захворювання). З моменту появи вірус продовжує еволюціонувати, унаслідок чого на цей момент Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) виділяє п'ять типів SARS-CoV-2, які викликають стурбованість, зокрема, варіанти «альфа», «бета», «гамма», «дельта» і «омікрон», враховуючи їхній вплив на передачу інфекції та тяжкість захворювання. Очікується, що, незважаючи на швидке поширення варіанта «омікрон» в усьому світі, еволюція SARS-CoV-2 продовжиться, і омікрон навряд чи стане останнім типом вірусу, що викликає стурбованість [62].

Статистичні дані свідчать про меншу кількість дітей, які інфікувалися коронавірусом, порівняно з дорослими. Діти сприйнятливі до COVID-19 незалежно від віку та статі. Клінічні прояви в педіатричних пацієнтів зазвичай менш виражені порівняно з дорослими. Однак діти раннього віку, особливо немовлята, вразливі до цієї інфекції [24]. Зазначається, що діти та дорослі мають подібний рівень інфікування, але в дітей, як правило, рідше спостерігаються симптоми, причому менш виражені [42]. Водночас справжній рівень інфікування серед дітей протягом тривалого часу залишався невідомим, оскільки пріоритет у тестуванні надавався дорослим через тяжкий перебіг коронавірусної хвороби [14,38]. Переважання поточних даних все ще вказує на те, що діти мають нижчу сприйнятливості порівняно з дорослими, хоча це потребує подальшого моніторингу та збільшення спроможності до тестування [23,43].

За даними Mayo Clinic, діти становлять близько 19% усіх зареєстрованих випадків COVID-19 у США. З початку вересня

2021 року зареєстровано близько 7,6 млн випадків захворювання серед дітей. А деякі медичні стани, такі як ожиріння, цукровий діабет, астма, вроджені вади серця, генетичні захворювання та ті, що впливають на нервову систему або метаболізм, можуть підвищувати ризик серйозного захворювання дитини на COVID-19. На противагу, деякі автори відзначають досить низькі рівні захворюваності серед пацієнтів дитячого віку (3836) — 1,8% від загальної кількості інфікованих (216305); із них 13,3% госпіталізовані, а 5,4% мають супутні захворювання. У третини (32,4%) випадків захворювання мало легкий перебіг і у 4,3% — тяжкий, особливо в дітей віком до 6 років (10,8%). З 511 госпіталізованих пацієнтів 3,5% потрапили до реанімації, а 4 дитини загинули. Нижчий ризик тяжкості захворювання пов'язаний зі збільшенням віку та календарного часу, тоді як вищий ризик — з наявними супутніми захворюваннями (відношення шансів (ВШ): 2,80; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,74–4,48) [11,13].

Симптоми захворювання COVID-19 у дітей можуть бути різними, від безсимптомних форм із легким перебігом до проявів тяжкого захворювання дихальних шляхів, у тому числі пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому, що призводить до поліорганної недостатності та смерті. Симптоми, пов'язані з коронавірусною інфекцією в дітей, подібні до тих, що спостерігаються в дорослих, і нагадують звичайну застуду [54]. Найчастіше повідомляють про лихоманку, зниження апетиту, кашель, нежить, біль у горлі. Інші симптоми в дітей — нудота та блювання, діарея, задишка, висипання та біль у животі [44]. Більшість дітей з COVID-19 одужують протягом 1–2 тижнів. Однак у деяких дітей симптоми COVID-19 можуть тривати протягом тижнів або місяців [23,52].

Поточна глобальна епідеміологічна ситуація характеризується стрімким домінуванням варіанта «омікрон» в усіх регіонах ВООЗ. Незважаючи на зниження глобальних показників захворюваності, низка регіонів і країн повідомляють про щотижневе зростання кількості нових випадків захворювання, в інших країнах, навпаки, захворюваність знижується [62].

За даними MPIDR COVERAGE, станом на березень 2022 року серед 3,7 млн смертей від COVID-19, зазначених у базі, 0,4% (понад 13 400) припали на осіб віком до 20 років, з

них 58% — на підлітків віком від 10 до 19 років і 42% — на дітей віком від 0 до 9 років [55].

За даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), станом на 26.10.2021 від початку пандемії коронавірусну хворобу COVID-19 в Україні виявили у понад 152 тис. дітей, серед них 42 неповнолітні померли від наслідків хвороби. Наразі на COVID-19 хворіє понад 29 тис. дітей, які в цілому становлять 8% від загальної кількості захворілих на COVID-19.

У США проживає приблизно 28 млн дітей віком від 5 до 11 років, під час пандемії в цій віковій групі зафіксовано майже 2 млн випадків COVID-19. У деяких ситуаціях ускладнення від інфекції можуть призводити до смерті. Станом на середину жовтня 2021 року діти віком від 5 до 11 років зазнали понад 8300 госпіталізацій, пов'язаних із COVID-19, і майже 100 смертей від COVID-19. Фактично, COVID-19 входить до 10 основних причин смерті дітей віком від 5 до 11 років. У дітей, які інфікуються COVID-19, також можуть розвинутися серйозні ускладнення, такі як мультисистемний запальний синдром (MIS-C) — стан, при якому можуть уражатися серце, легені, нирки, мозок, шкіра, очі або органи шлунково-кишкового тракту. Зпочатку пандемії в США зареєстровано понад 2300 випадків MIS-C у дітей віком від 5 до 11 років [16].

Вплив COVID-19 на психічне здоров'я дітей та молоді, за даними Unisef, названий «вершиною айсберга». Новий аналіз вказує на витрати економіки через психічні розлади серед молоді, які оцінюються в майже 390 млрд доларів на рік. Пандемія COVID-19 викликає занепокоєння щодо психічного здоров'я цілого покоління дітей [53].

#### **Специфічна профілактика COVID-19 у дітей вакциною Pfizer-BioNTech (BNT162b2) «Comirnaty»**

2021 рік знаменувався стрімким розробленням і впровадженням вакцин проти COVID-19 як для дорослих, так і для дітей. Лише дві вакцини рекомендовані ВООЗ для екстреного застосування в дітей — мРНК вакцини Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2 «Comirnaty» та Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19 «Spikevax».

Вуперше опублікованому варіанті Проміжних рекомендацій із застосування вакцини Pfizer-BioNTech «Comirnaty», міжнародна

непатентована назва (INN) — Tozinameran, висвітлено інформацію про застосування цієї вакцини в осіб віком від 16 років [61]. Але подальші дослідження включали дітей молодшого віку. Так, за даними клінічних досліджень, проведених серед 2260 підлітків віком від 12 до 15 років, встановлено, що вакцина має сприятливий профіль безпечності та побічних ефектів. З аналізу титрів нейтралізуючих антитіл зроблено висновок про сильнішу відповідь у когорті дітей віком від 12 до 15 років. Серед учасників, які не зустрічалися попередньо з SARS-CoV-2 та були вакциновані, не зафіксовано жодного випадку COVID-19 від початку дослідження та через 7 або більше днів після другої дози. Водночас у групі підлітків, які отримали плацебо, виявлено 16 випадків COVID-19 [29,32].

За результатами клінічних досліджень FDA у США, ЕМА в Європейському регіоні, JCVI у Великій Британії та інших регуляторних органів рекомендовано вакцину Pfizer-BioNTech «Comirnaty» для екстреного використання в дітей віком від 12 років [7,29,35,36]. Аналогічне рішення підтримано в Україні Національною технічною групою експертів із питань імунопрофілактики спочатку для дітей з груп ризику, а за декілька місяців — і для усіх бажаючих, за умови наявності в країні достатньої кількості доз вакцини, та введено в дію Наказом МОЗ України 13.10.2021 № 2234 «Про введення в дію Рішення оперативного штабу Міністерства охорони здоров'я України з реагування на ситуації з поширення інфекційних хвороб, яким можна запобігти шляхом вакцинації від 01 жовтня 2021 року» [45,49].

ВООЗ рекомендовано країнам розглянути питання про вакцинацію дітей віком від 12 до 15 років тоді, коли буде досягнуто високого охоплення двома дозами вакцини у високоріоритетних групах згідно з Дорожньою картою ВООЗ щодо визначення пріоритетів. Дітям віком від 12 до 15 років із супутніми захворюваннями, які зумовлюють вищий ризик серйозного захворювання COVID-19, поряд з іншими групами високого ризику, рекомендовано проводити вакцинацію першочергово [61].

На сьогодні вакцина Pfizer-BioNTech «Comirnaty» (Комірнаті) залишається єдиною в Україні, дозволеною до використання в дітей віком від 12 років. Згідно з інструк-

цією, вакцину після розведення вводять внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз верхньої кінцівки у вигляді двох доз (по 0,3 мл кожна). Рекомендовано вводити другу дозу за 3 тижні після першої. Наразі немає даних щодо можливості взаємозамінності вакцини «Comirnaty» з іншими вакцинами проти COVID-19 для завершення курсу вакцинації. Особи, які отримали першу дозу вакцини «Comirnaty», повинні отримати другу дозу цієї самої вакцини.

За сучасними даними клінічних досліджень, оголошених Pfizer-BioNTech щодо застосування вакцини «Comirnaty», показано високий профіль безпечності в дітей віком 5–11 років. На основі реактогенності та імуногенності вакцини в цій віковій групі для дослідження обрано дозу 0,2 мл (10 мкг). Установлено, що в дітей віком 5–11 років, як і в інших вікових групах, вакцина має прийнятний профіль безпечності. Серйозних побічних явищ, пов'язаних із вакциною, не відмічено. Ефективність вакцини підтверджено за 1 місяць після введення другої дози (ефективність вакцини – 90,7%; 95% ДІ: від 67,7 до 98,3) [56].

Ці результати схвалено рядом країн, які рекомендують вакцинацію проти COVID-19 дітям віком від 5 років [2,27,39]. Водночас деякі країни вакцинацію дітей віком 5–11 років, які не входять до групи підвищеного ризику з тяжкого COVID-19, розглядають як одноразову програму реагування на пандемію та залишають за собою право змінювати рекомендації в міру накопичення нових даних у довгостроковій перспективі. Вакцинація проти COVID-19 не повинна впливати на проведення інших педіатричних програм імунізації, не пов'язаних із COVID-19, саме їм необхідно приділити належну увагу, особливо там, де охоплення вакцинами знизилася через пандемію COVID-19 [37]. Відповідно до Проміжних рекомендацій ВООЗ, переглянутих 21.01.2022, вакцину Pfizer-BioNTech «Comirnaty» для дітей віком 5–11 років призначають по 0,2 мл (10 мкг) внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз. ВООЗ рекомендує вводити другу дозу за 4–8 тижнів після першої, надаючи перевагу інтервалу у 8 тижнів, оскільки довший інтервал між дозами асоціюється з вищою ефективністю вакцини і потенційно меншим ризиком виникнення міокардиту / перикардиту [61].

Результати дослідження вакцини Pfizer-BioNTech «Comirnaty» проти варіанта коронавірусу «омікрон» вивчено з 13.12.2021 по 30.01.2022 серед 852 384 повністю вакцинованих дітей віком 12–17 років і 365 502 дітей віком 5–11 років. Установлено, що ефективність вакцини проти симптоматичних випадків знизилася з 66% (95% ДІ: 64%, 67%) до 5% (95% ДІ: 48%, 54%) для підлітків віком 12–17 років і з 68% (95% ДІ: 63%, 72%) до 12% (95% ДІ: 6%, 16%) для дітей віком 5–11 років. Ефективність вакцини проти госпіталізації також стала дещо нижчою: з 85% (95% ДІ: 63%, 95%) до 73% (95% ДІ: 53%, 87%) для дітей віком 12–17 років і з 100% (95% ДІ: – 189%, 100%) до 48% (95% ДІ: -12%, 75%) для дітей віком 5–11 років. Отже, в епоху омікрона ефективність Pfizer-BioNTech «Comirnaty» проти симптоматичних випадків знизилася для дітей, особливо віком 5–11 років, проте в них зберігався захист від тяжких захворювань і госпіталізації. Ці результати підкреслюють потенційну необхідність вивчення альтернативного дозування вакцини для дітей та постійну важливість багатшарового захисту, у тому числі носіння маски для запобігання передачі інфекції [25]. Дослідження в молодших вікових групах (6 місяців – 2 роки; 2–5 років) із застосуванням вакцини Pfizer-BioNTech «Comirnaty» тривають [51].

Зважаючи на важливість рутинної вакцинації, все ж таки важливо дотримуватися 14-добового інтервалу між введенням вакцини проти COVID-19 і вакцин проти інших інфекційних хвороб, за винятком екстреної вакцинації та проти грипу. Вакцини проти COVID-19 можна вводити одночасно з інактивованою вакциною проти грипу під час одного візиту в різні кінцівки або з будь-яким часовим проміжком [4,49,57].

Застосування однієї і тієї самої вакцини для обох доз у схемі вакцинації (гомологічна схема) є стандартною практикою, заснованою на отриманих результатах про безпечність, імуногенність, ефективність. Цю практику рекомендовано дітям і підліткам. Однак для дорослих ВООЗ підтримано гнучкий підхід до використання різних вакцин проти COVID-19 для різних доз у випадку, якщо неможливо завершити курс тією самою вакциною [61].

Для підлітків віком від 16 до 17 років Pfizer-BioNTech «Comirnaty» проти COVID-19 є єдиною вакциною, зареєстрованою для застосу-

вання в якості бустерної дози [7,61]. Однак у деяких країнах рекомендовано вводити бустерну дозу дітям віком 12–17 років протягом періоду від 3 до 6 місяців після завершення первинної імунізації [8,40]. За рекомендаціями CDC, усі підлітки віком 12–17 років у США мають отримати бустерну дозу виключно вакциною Pfizer-BioNTech «Comirnaty» щонайменше за 5 місяців після завершення первинного курсу вакцинації [15].

На сьогодні на рівні Європейського Союзу введення бустерних доз наразі рекомендовано особам віком від 18 років. За можливості введення бустерної дози підліткам, які закінчили первинний курс вакцинації, слід зважати на користь і ризик бустерної дози в цій віковій групі та переглядати нові дані у міру їх появи. Крім того, необхідно звернути увагу на епідеміологічний стан, національні пріоритети та цілі кампанії вакцинації проти COVID-19. На цьому етапі першочерговість необхідно надавати пріоритетним групам [26].

#### Вакцинація дітей та підлітків з імунодефіцитними станами проти COVID-19

Люди з імунодефіцитними станами мають отримувати додаткову дозу в рамках первинної схеми вакцинації. До них належать особи з такими захворюваннями та станами: активне лікування онкологічних захворювань; трансплантація солідних органів та стовбурових клітин; застосування лікарських засобів, які викликають імуносупресію, помірний або

тяжкий первинний імунодефіцит, нелікована ВІЛ-інфекція тощо. Цей перелік не є вичерпним, клініцисти можуть використовувати власне судження щодо станів або ліків, пов'язаних із серйозною імуносупресією [9,17,50].

Країни, що вже запровадили вакцинацію дітей віком від 5 років, рекомендують усім особам віком від 5 років, які мають вищевказані стани або ж отримують лікування, що призводить до тяжкого імунодефіциту, отримувати 3-тю додаткову дозу в рамках первинної схеми вакцинації проти COVID-19. Інтервал між 1 та 2-ю дозами становить щонайменше 3 тижні, між 2 та 3-ю — щонайменше 4 тижні. Дітям віком від 12 років рекомендують вводити бустерну дозу (тобто за рахунком — 4-ту дозу) щонайменше за 3 місяці після 3-ї дози (табл.) [17,41].

Особи, які на цей момент не мають серйозного імунодефіциту, але почнуть імуносупресивну терапію за 2 тижні або більше після 2-ї дози, не потребують введення 3-ї дози, оскільки можна очікувати, що буде досягнута адекватна відповідь на дві первинні дози. Люди з функціональною або анатомічною аспленією не потребують 3-ї дози в первинній серії вакцинації.

Цікавим є те, що Австралія запровадила введення для дорослих 5-ї додаткової, так званої «зимової» дози для осіб віком від 16 років із тяжким імунодефіцитом. Австралія переходить у зимовий період, та додаткова бустер-

Рекомендовані дози вакцини Pfizer-BioNTech «Comirnaty» для дітей залежно від віку та наявності імунодефіцитних станів

Таблиця

Вакцина	Доза	Вікова група	Кількість доз у первинній серії вакцинації	Бустерна (ревакцинальна доза)	Інтервал між 1 та 2-ю дозами	Інтервал між 2 та 3-ю дозами в первинній серії вакцинації	Інтервал між первинною серією вакцинації та бустерною дозою
Pfizer-BioNTech	0,2 (10 мг)	5–11 років без імуносупресії	2	ні	3 тижні	не застосовується	не застосовується
Pfizer-BioNTech	0,2 (10 мг)	5–11 років із вираженою імуносупресією	3	ні	3 тижні	щонайменше 4 тижні	не застосовується
Pfizer-BioNTech	0,3 (30 мг)	від 12 років без імуносупресії	2	так	4–8 тижнів	не застосовується	щонайменше 5 місяців
Pfizer-BioNTech	0,3 (30 мг)	від 12 років із вираженою імуносупресією	3	так	4 тижні	щонайменше 4 тижні	щонайменше 3 місяці

Примітка: дані таблиці узагальнені на основі світових рекомендацій [9, 19, 20, 41].

на, або «зимова доза» рекомендована людям із підвищеним ризиком тяжких захворювань від COVID-19, які вже отримали першу бустерну дозу. Ця доза доступна за 4 місяці або більше після першої бустерної. Захист від 3 первинних доз з або без бустерної або «зимової дози» в осіб із тяжким імунodefіцитом може все ще бути нижчим, ніж у загальній популяції. Стратегії зменшення ризику, такі як носіння маски та соціальне дистанціювання, слід застосовувати навіть після отримання додаткових доз [9].

Не рекомендують проводити тестування на антитіла для оцінки імунітету до SARS-CoV-2. Немає жодних серологічних аналізів, які дають остаточний корелят імунітету до SARS-CoV-2.

Станом на 30.01.2022 середнє охоплення первинним курсом вакцинації проти COVID-19 в Європейському регіоні серед підлітків віком 15–17 років становило 70,9% (діапазон – 17,9–92,6%), а серед дітей віком 10–14 років – 34,8% (діапазон – 3–63,8%) із великою неоднорідністю в країнах. Більшість підлітків віком 10–17 років у країнах Європи ще не закінчили початковий курс [26]. У Канаді станом на 27.03.2022 вакциновано 39,5% дітей віком від 5 років та 89,45% – від 12 років [48]. У США станом на 30.03.2022 серед дітей віком 5–11 років 9,6 млн отримали принаймні одну дозу вакцини проти COVID-19, що становить 34% дітей цього віку, та 27% завершили повний курс вакцинації. Серед підлітків віком 12–17 років 17 млн отримали одну дозу вакцини проти COVID-19, що становить 67% підлітків цього віку, та 58% завершили повний курс [3].

#### **Специфічна профілактика COVID-19 у дітей вакциною Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19 «Spikevax»**

Проміжні рекомендації з використання Moderna mRNA-1273 «Spikevax», оновлені 23.02.2022, містять дані про можливість застосування цієї вакцини в дітей [60]. Зміни щодо застосування вакцини були внесені після завершення клінічних досліджень із використання вакцини в дітей віком від 12 років. Загалом 3732 учасники брали участь у дослідженні, з них 2489 підлітків отримали Moderna «Spikevax», решта (1243) – плацебо. Серйозних побічних явищ, пов'язаних із вакциною або плацебо, не відзначили. Вакцина мала прийнятний профіль безпечності в підліт-

ків. Імунна відповідь була аналогічною, як і в молодих людей, і вакцина була ефективною для запобігання COVID-19 [1]. Графік вакцинації передбачає введення 2 доз (100 мкг, 0,5 мл кожна) внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз. ВООЗ рекомендує вводити другу дозу за 4–8 тижнів після першої; інтервал 8 тижнів між дозами є кращим, оскільки асоціюється з вищою ефективністю вакцини та меншим ризиком міокардиту [60].

Європейське агентство з контролю за лікарськими засобами (EMA), рекомендує використовувати вакцину Moderna «Spikevax» у дітей віком 6–11 років. Доза «Spikevax» є нижчою, ніж в осіб віком від 12 років (50 мкг, 0,25 мл). Основне дослідження за участю дітей віком 6–11 років свідчить, що імунна відповідь на нижчу дозу є такою, що спостерігається при застосуванні вищої дози (100 мкг) у 18–25-річних, за оцінкою рівня антитіл проти SARS-CoV-2. Докази вказують на те, що ефективність і безпечність вакцини Moderna «Spikevax» у дітей віком 6–11 років подібні до таких у дорослих [28].

Дітям з імуносупресією віком від 6 років рекомендують третю дозу вакцини Moderna «Spikevax» у первинній схемі вакцинації. Цю дозу слід вводити за 2 місяці після другої. Діти, яким виповнилося 12 років після введення першої дози, повинні отримати дозу для підлітків / дорослих (0,5 мл; 100 мкг) вакцини Moderna «Spikevax» для завершення основного курсу вакцинації. Наразі немає опублікованих даних щодо змішаних календарів первинної вакцинації дітей віком до 12 років [10]. Дослідження щодо застосування вакцини Moderna mRNA-1273 «Spikevax» у дітей віком від 6 місяців тривають [21].

На сьогодні немає рекомендацій щодо використання бустерних доз у дітей та підлітків. Лише особам віком від 18 років, які належать до пріоритетних груп відповідно до Дорожньої карти визначення пріоритетів ВООЗ, рекомендують бустерну дозу Moderna «Spikevax» (0,25 мл (50 мкг), тобто половину дози, що використовують у первинній серії) за 4–6 місяців після завершення первинної серії вакцинації [47,63].

#### **Протипоказання до вакцинації Pfizer / BioNTech «Comirnaty» та Moderna «Spikevax»**

Застосування вакцин протипоказане в разі наявності в анамнезі серйозної алергічної реакції на один із компонентів вакцини. Дітям,

які перенесли міокардит або перикардит після першої дози мРНК вакцини (до яких належить Pfizer / BioNTech «Comirnaty» та Moderna «Spikevax») необхідно відкласти введення другої дози в серії щеплень проти COVID-19 до отримання додаткових наукових даних. Особи, у яких в анамнезі є міокардит, не пов'язаний з вакцинацією проти COVID-19, і вони більше не перебувають під наглядом кардіолога, повинні бути вакциновані проти COVID-19. Рекомендовано відтермінувати вакцинацію проти COVID-19 дітей, які перенесли дитячий мультисистемний запальний синдром до отримання додаткових наукових даних [49,60,61].

#### **Місцеві й системні побічні ефекти Pfizer / BioNTech «Comirnaty» та Moderna «Spikevax»**

Більшість реакцій були легкого або середнього ступеня та обмежувалися першими двома днями після вакцинації. Реакції в зоні ін'єкції (біль, почервоніння, набряк і свербіж) виникали приблизно у 65% та 80% (Pfizer / BioNTech «Comirnaty» і Moderna «Spikevax» відповідно) вакцинованих; втрома, головний біль і міалгії — приблизно в половини щеплених; лихоманка, озноб і біль у суглобах — приблизно у 20% і 30–40% вакцинованих відповідно. Отже, серед мРНК-вакцин Pfizer / BioNTech «Comirnaty» асоціюється з дещо нижчими темпами місцевих і системних реакцій порівняно з Moderna «Spikevax». Також відмічаються дещо вищі показники системних реакцій серед підлітків віком 12–15 років, ніж у дітей віком 5–11 років [17].

До рідкісних побічних явищ у разі застосування мРНК-вакцин віднесли анафілаксію. Про це повідомляли після введення Pfizer / BioNTech «Comirnaty» і Moderna «Spikevax» у Великій Британії, США, Японії та інших країнах. Частота цих реакцій становила до 5,1 події на 1 млн при активному нагляді. Однак більшість випадків, які ідентифікували та лікували як анафілаксію, згодом не були підтвержені, і пацієнти продовжували отримувати другу дозу без подальших ускладнень [38,58]. Близько 80% випадків анафілаксії виникали у вакцинованих з алергічними реакціями в анамнезі, а 90% випадків — протягом 30 хв після щеплення [17]. Саме тому вакцини слід вводити лише в умовах, де можна лікувати анафілаксію та спостерігати за вакцинованими принаймні 15 хв після щеплення.

Міокардит є дуже рідкісною побічною подією, про яку повідомляли після отриман-

ня мРНК-вакцин проти COVID-19, особливо в молодих людей та підлітків, у кількох країнах, у тому числі США, Ізраелі, Великій Британії, Канаді та Італії [6,18,46,56]. Він виникав у переважній більшості в осіб чоловічої статі віком 12–29 років, з вищою частотою після другої дози. Існуючі дані свідчать про легкий перебіг і швидкий регрес після початку лікування. За даними CDC, від 05.01.2022 з 18707169 доз, введених дітям віком 12–15 років, було 265 повідомлень про міокардит, 90% з яких — у хлопчиків. Тоді як у групі дітей віком 5–11 років частота міокардиту була значно нижчою, ніж серед 12–15-річних юнаків [17,18,34,56]. Важливо виключити інші потенційні причини міокардиту та перикардиту, у тому числі природну інфекцію від SARS-CoV-2 та інших захворювань вірусної етіології [61].

#### **Результати дослідження та можливості застосування інших вакцин у дітей та підлітків, які ще не схвалені ВООЗ щодо застосування в надзвичайних ситуаціях в осіб віком до 18 років**

Профіль безпечності та ефективності інактивованої вакцини «CoronaVac», виробництва «Sinovac», опубліковані в дітей віком 3–17 років. Дослідники зробили такі висновки: «CoronaVac» добре переносився, був безпечним і викликав гуморальну реакцію в дітей та підлітків віком 3–17 років. Титри нейтралізуючих антитіл, індуковані дозою 3,0 мкг, були вищими за титри, викликані дозою 1,5 мкг. Результати підтвердили застосування дози 3,0 мкг за дворазовою схемою імунізації для подальших досліджень у дітей та підлітків [33]. Подальше вивчення ефективності вакцини «CoronaVac» у дітей віком від 6 місяців триває [22]. Так, 27 дітей віком від 7 місяців до 5 років були щеплені вакциною «CoronaVac» («Sinovac», Китай), інактивованою вакциною SARS-CoV-2, у двох різних містах штату Сан-Паулу, Бразилія. Після чого за цими дітьми спостерігали місцеві педіатри, а зразки сироватки відбирали під час першого відвідування та за 30 днів після вакцинації. За отриманими даними, вакцина «CoronaVac» є безпечною та імуногенною для дітей цієї вікової категорії [31]. Використовуючи популяційну когорту з 490694 дітей віком від 3 до 5 років, автори дослідження оцінили ефективність застосування двох доз вакцини «CoronaVac» з інтервалом у 28 днів. Дослідження прово-

дили з 06.12.2021 до 26.02.2022 під час спалаху варіанта «омікрон» у Чилі. Оцінка ефективності вакцини становила 38,2% (95% ДІ: 36,5–39,9) проти захворювання на COVID-19, 64,6% (95% ДІ: 49,6–75,2) – проти госпіталізації, 69,0% (95% ДІ: 18,6–88,2) – для запобігання потрапляння до відділення інтенсивної допомоги. Отже, захист від тяжких форм залишався на високому рівні [5].

Випробування двох інактивованих вакцин («Sinovac-CoronaVac» і «BBIBP-CoV») для дітей віком від 3 років завершені, і ці продукти схвалені владою Китаю для застосування у віці 3–17 років. Ці вакцини схвалені ВООЗ для екстреного застосування в дорослих, але поки не мають аналогічної рекомендації щодо дітей. Інші країни (Бразилія, Чилі, Малазія) також підтримали кампанію вакцинації дітей вакцинами китайського виробника. «Коваксин», інактивована вакцина з ад'ювантом, розроблена компанією «Bharat», схвалена тільки в Індії для дітей віком 12–17 років. Також в Індії схвалена нова ДНК-вакцина «ZucovD» для осіб віком 12–17 років, однак ця вакцина ще не схвалена ВООЗ для екстреного використання. Декілька вакцин проти COVID-19 проходять випробування також і в молодших вікових групах [59].

Під час розроблення політики та програм імунізації проти COVID-19 країнам слід враховувати переваги імунізації дітей та підлітків для індивідів і населення в їх специфічному епідеміологічному та соціальному контексті. Оскільки діти та підлітки зазвичай мають легший перебіг захворювання порівняно з дорослими (якщо не входять до групи з вищим ризиком тяжкої форми COVID-19), вакцинація дітей та підлітків є менш терміновою порівняно з особами, які належать до пріоритетних груп [26].

Для досягнення глобальних цілей вакцинації проти COVID-19 необхідні узгоджені та скоординовані дії. Враховуючи нинішню глобальну несправедливість у доступі до вакцин, рішення вакцинувати підлітків і дітей має враховувати пріоритети, щоб повністю захистити підгрупи з найвищим ризиком за допомогою серії первинних вакцин, а оскільки ефективність вакцини знижується з часом після вакцинації, то і за допомогою бустерних доз [59].

## Висновки

Аналіз сучасних літературних джерел показує, що лише дві вакцини – Pfizer-BioNTech (BNT162b2) «Comirnaty» та Moderna mRNA-1273 «Spikevax» – схвалені ВООЗ для екстреного застосування в дітей, і тільки перша з них дозволена до використання в Україні. Рішення про впровадження вакцинації дітей проти COVID-19 приймаються регуляторними органами кожної окремої країни на основі наукових, етичних, політичних, епідеміологічних та економічних факторів. Такі рекомендації слід оновлювати в міру накопичення нових даних.

Результати клінічних досліджень, проведених серед дітей та підлітків, показують високу ефективність вакцин щодо симптоматичної хвороби та ризиків госпіталізації. Існуючий на сьогодні аналіз побічних явищ після вакцинації Pfizer-BioNTech (BNT162b2) «Comirnaty» та Moderna mRNA-1273 «Spikevax» вказує на сприятливий клінічний перебіг місцевих, системних реакцій та поствакцинального міокардиту з регресом симптомів у всіх пацієнтів. Враховуючи потенційну захворюваність на COVID-19 навіть у молодих людей, переваги вакцинації перевищують можливі несприятливі ризики.

З позиції глобального дефіциту вакцин у світі необхідно надавати пріоритет у вакцинації саме групам із високим ризиком відповідно до Дорожньої карти з впровадження вакцини від гострої респіраторної хвороби COVID-19. Вакцинація проти COVID-19 дітей з наявними факторами ризику, супутніми захворюваннями, імунодефіцитними станами є пріоритетною. Перш ніж перейти до вакцинації дітей та підлітків із низьким ризиком тяжкого захворювання, слід активно виявляти дітей з груп високого ризику госпіталізації та смерті та пропонувати їм вакцинацію з обґрунтуванням важливості її проведення.

Незважаючи на широке впровадження вакцинації, потрібно дотримуватися відповідних профілактичних заходів, у тому числі фізичного дистанціювання, частого миття рук, носіння масок.

Надзвичайно важливо підтримувати високі рівні охоплення вакцинацією проти інших інфекційних хвороб і не відстрочувати планової вакцинації дітей.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M et al. (2021). Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 385: 2241–2251. doi: 10.1056/NEJMoa2109522.
2. American Academy of Pediatrics. (2021). American Academy of Pediatrics Applauds CDC Advisory Committee's Approval of Safe, Effective COVID-19 Vaccine for Children Ages 5–11. URL: <https://www.aap.org/en/news-room/news-releases/aap/2021/american-academy-of-pediatrics-applauds-cdc-approval-of-safe-effective-covid-19-vaccine-for-children-ages-5-11/>.
3. American Academy of Pediatrics. (2021). Committee on infectious diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2021–2022. *Pediatrics.* 148 (4): e2021053744. doi: 10.1542/peds.2021-053744.
4. American Academy of Pediatrics. (2022). Children and COVID-19 Vaccination Trends. URL: [https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and\\_covid-19-vaccination-trends/](https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and_covid-19-vaccination-trends/).
5. Araos R, Jara A, Undurraga E, Zubizarreta J, Gonzalez C, Acevedo J et al. (2022). Effectiveness of CoronaVac in children 3 to 5 years during the omicron SARS-CoV-2 outbreak. *Nature Portfolio Journal.* doi: 10.21203/rs.3.rs-1440357/v1.
6. ATAGI. (2021). COVID-19 vaccination-Guidance on Myocarditis and Pericarditis after mRNA COVID-19 vaccines. Guideline. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. URL: <https://www.health.gov.au/resources/publications/covid-19-vaccination-guidance-on-myocarditis-and-pericarditis-after-mrna-covid-19-vaccines>.
7. ATAGI. (2022). Clinical recommendations for COVID-19 vaccines. The Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) has made recommendations on the use of COVID-19 vaccines in Australia. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. URL: <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/advice-for-providers/clinical-guidance/clinical-recommendations#Booster-dose-recommendations%2%A0>.
8. ATAGI. (2022). COVID-19 booster vaccine advice. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. URL: <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/getting-your-vaccination/booster-doses#winter-dose>.
9. ATAGI. (2022). ATAGI recommendations on the use of a third primary dose of COVID-19 vaccine in individuals who are severely immunocompromised. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. URL: <https://www.health.gov.au/resources/publications/atagi-recommendations-on-the-use-of-a-third-primary-dose-of-covid-19-vaccine-in-individuals-who-are-severely-immunocompromised>.
10. ATAGI. (2022). ATAGI recommendations on the use of Spikevax (Moderna) COVID-19 vaccine in children aged 6 to 11 years. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. URL: <https://www.health.gov.au/news/atagi-recommendations-on-the-use-of-spikevax-moderna-covid-19-vaccine-in-children-aged-6-to-11-years>.
11. Bellino S, Punzo O, Rota MC, Manso MD, Urdiales AM, Andrianou X et al. (2020). COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics.* 146 (4): e2020009399. doi: 10.1542/peds.2020-009399.
12. Bialek S, Gierke R, Hughes M., McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. (2020). Coronavirus Disease 2019 in Children — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 69 (14): 422–426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4.
13. Castagnoli R, Licari A, Marseglia GL. (2020). Additional Concerns Regarding Children With Coronavirus Disease 2019-Reply. *JAMA Pediatr.* 174 (12): 1218–1219. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2940.
14. CDC. (2020). Information for Pediatric Healthcare Providers. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>.
15. CDC. (2022). COVID-19 Vaccine Boosters. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>.
16. CDC. (2022). COVID-19 Vaccines for Children and Teens. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/children-teens.html>.
17. CDC. (2022). Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#Interchangeability>.
18. CDC. (2022). Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>.
19. CDC. (2022). US COVID-19 Vaccine Product Information. URL: [www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/index.html](http://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/index.html).
20. CDC. (2022). Use of COVID-19 Vaccines in the United States. URL: [www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#primary-series](http://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#primary-series).
21. ClinicalTrials. (2021). A Study to Evaluate Safety and Effectiveness of mRNA-1273 COVID-19 Vaccine in Healthy Children Between 6 Months of Age and Less Than 12 Years of Age. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04796896>.
22. ClinicalTrials. (2021). Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccine, Inactivated in Children and Adolescents. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04992260>.
23. ClinicalTrials. (2022). A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children and Young Adults. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04816643>.
24. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 145 (6): e20200702. URL: <https://pediatrics.aappublications.org/content/145/6/e20200702>. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
25. Dorabawila V, Hoefler D, Bauer UE, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg ES. (2022). Effectiveness of the BNT162b2 vaccine among children 5–11 and 12–17 years in New York after the Emergence of the Omicron Variant. *MedRxiv preprint.* doi: 10.1101/2022.02.25.22271454.
26. ECDPC. (2022). Technical report COVID-19 vaccine effectiveness in adolescents aged 12–17 years and interim public health considerations for administration of a booster dose 8 February 2022. European Centre for Disease Prevention and Control. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-considerations-for-booster-doses-in-adolescents-Feb%202022.pdf>.
27. EMA. (2021). Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11>.



28. EMA. (2022). EMA recommends approval of Spikevax for children aged 6 to 11. The European Medicines Agency's. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-spikevax-children-aged-6-11>.
29. European Medicines Agency. (2021). First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu>.
30. FDA. (2021). Briefing Document EUA amendment request for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for use in children 5 through 11 years of age. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. October 26. URL: <https://www.fda.gov/media/153447/download>.
31. Fernandes EG, López-Lopes GIS, Silva VO, Yamashiro R, Madureira KCR, Gallo JF et al. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in inadvertently vaccinated healthy children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 6 (63): e83. doi: 10.1590/S1678-9946202163083.
32. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S et al. (2021). Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 385: 239–250. doi: 10.1056/NEJMoa2107456.
33. Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z et al. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial *The Lancet*. 21 (12): 1645–1653. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00319-4.
34. Hause AM, Baggs J, Marquez P, Myers TR; Gee J, Su JR et al. (2021). COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5–11 Years — United States. *Morb Mortal Wkly Rep*. 70: 1755–1760. doi: 10.15585/mmwr.mm705152a1.
35. Hopkins TJ. (2021). COVID-19: FDA authorises Pfizer vaccine for children 12–15. *BMJ*: 373. doi: 10.1136/bmj.n1204.
36. JCVI. (2021). JCVI statement on COVID-19 vaccination of children and young people aged 12 to 17 years. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-august-2021-covid-19-vaccination-of-children-and-young-people-aged-12-to-17-years/jcvi-statement-on-covid-19-vaccination-of-children-and-young-people-aged-12-to-17-years-4-august-2021>.
37. JCVI. (2022). JCVI statement on vaccination of children aged 5 to 11 years old. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-update-on-advice-for-covid-19-vaccination-of-children-aged-5-to-11/jcvi-statement-on-vaccination-of-children-aged-5-to-11-years-old>.
38. Kelso JM. (2022). COVID-19: Allergic reactions to SARS-CoV-2 vaccines. *UpToDate*. URL: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-allergic-reactions-to-sars-cov-2-vaccines?sectionName=mRNA%20vaccines&topicRef=129849&anchor=H783000999&source=see\\_link#H783000999](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-allergic-reactions-to-sars-cov-2-vaccines?sectionName=mRNA%20vaccines&topicRef=129849&anchor=H783000999&source=see_link#H783000999).
39. Koch R. (2022). *Epidemiologisches Bulletin* 1. STIKO: 15. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen in Hamburgs Schulen. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/01\\_22.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/01_22.pdf?__blob=publicationFile).
40. Koch R. (2022). *Epidemiologisches Bulletin* 1. Weltlepratat. STIKO: 17. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. SARS-CoV-2-Ausbrüche in KITAS. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/03\\_22.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/03_22.pdf?__blob=publicationFile).
41. Koch R. (2022). *Epidemiologisches Bulletin* 7. STIKO: 18. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Pseudoausbruch mit *Acinetobacter baumannii*. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/07\\_22.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/07_22.pdf?__blob=publicationFile).
42. Laws RL, Chancey RJ, Rabold EM, Chu VT, Lewis NM, Fajans M et al. (2021). Symptoms and Transmission of SARS-CoV-2 Among Children — Utah and Wisconsin. *Pediatrics*. 147 (1): e2020027268. doi: 10.1542/peds.2020-027268.
43. Lee B, Raszka WW. (2021). COVID-19 in Children: Looking Forward, Not Back. *Pediatrics*. 147 (1): e2020029736. doi: 10.1542/peds.2020-029736.
44. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A. (2020). SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review *Eur J Pediatr*. 179 (7): 1029–1046. doi: 10.1007/s00431-020-03684-7.
45. MOZ Ukrainy. (2021). Pro vvedennia v diiu Rishennia operatyvnoho shtabu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy z reahuvannia na sytuatsii z poshyrennia infektsiinykh khvorob, yakym mozna zapobihy shliakhom vaktsynatsii vid 01 zhovtnia 2021 roku. Nakaz MOZ Ukrainy vid 13.10.2021 № 2234. [МОЗ України. (2021). Про введення в дію Рішення оперативного штабу Міністерства охорони здоров'я України з реагування на ситуації з поширення інфекційних хвороб, яким можна запобігти шляхом вакцинації від 01 жовтня 2021 року. Наказ МОЗ України від 13.10.2021 № 2234]. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13102021-2234-pro-vvedennja-v-diju-rishennja-operativnogo-shtabu-ministerstva-okhoroni-zdorovja-ukraini-z-reaguvannja-na-situacii-z-poshyrennja-infektsiinykh-hvorob-jakim-mozhna-zapobigti-shljahom-vakcinacii-vid-01-zhovtnja-2021-roku>.
46. NACI. (2022). COVID-19: Making vaccination decisions for children 5 to 11 years of age. National Advisory Committee on Immunization. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/vaccination-children/making-decisions-5-11-years-age.html>.
47. NACI. (2022). Moderna Spikevax COVID-19 vaccine. National Advisory Committee on Immunization. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/moderna.html#a2>.
48. NACI. (2022). Vaccines for COVID-19. National Advisory Committee on Immunization. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/coronavirus-disease-covid-19/vaccines.html>.
49. NTHEI. (2021). POZYTsia № 27–09/2021–1 (ofitsiina zaiava) Shchodo rekomendatsii MOZ Ukrainy stosovno okremykh pytan vaktsynatsii proty COVID-19 v Ukraini. Natsionalna tekhnichna hrupa ekspertiv z pytan imunoprofilaktyky. [НТГЕІ. (2021). ПОЗИЦІЯ № 27–09/2021–1 (офіційна заява) Щодо рекомендації МОЗ України стосовно окремих питань вакцинації проти COVID-19 в Україні, згідно з протокольним рішенням НТГЕІ від 27.09.2021 року №13. Національна технічна група експертів з питань імунопрофілактики]. URL: [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/2021.10.04\\_Pozytsia\\_NTGEI\\_27.09.2021.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/2021.10.04_Pozytsia_NTGEI_27.09.2021.pdf).
50. NTHEI. (2021). POZYTsia № 18–10/2021–1 (ofitsiina zaiava) Shchodo rekomendatsii MOZ Ukrainy stosovno okremykh pytan vaktsynatsii proty COVID-19 v Ukraini zghidno z protokolnym rishenniam NTHEI vid 18.10.2021

- roku №14. Natsionalna tehnicna hrupa ekspertiv z pytan imunoprofilaktyky. [НТГЕІ. (2021). ПОЗИЦІЯ № 18–10/2021–1 (офіційна заява) Щодо рекомендації МОЗ України стосовно окремих питань вакцинації проти COVID-19 в Україні згідно з протокольним рішенням НТГЕІ від 18.10.2021 року №14. Національна технічна група експертів з питань імунопрофілактики]. URL: [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/2021.10.25\\_Pozytsia\\_NTGEI\\_18.10.2021.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/2021.10.25_Pozytsia_NTGEI_18.10.2021.pdf).
51. Pfizer. (2021). Pfizer and BioNTech Provide Update on Ongoing Studies of COVID-19 Vaccine. URL: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-ongoing-studies-covid-19>.
  52. Ra SH, Lim JS, Kim G, Kim MJ, Jung J, Kim S. (2021). Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *BMJ Thorax*. 76: e3-e3. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215042corr1.
  53. UNICEF. (2021). The State of the World's Children 2021. URL: [https://www.unicef.org/reports/state-worlds-children-2021?utm\\_source=referral&utm\\_medium=media&utm\\_campaign=sowc-web](https://www.unicef.org/reports/state-worlds-children-2021?utm_source=referral&utm_medium=media&utm_campaign=sowc-web).
  54. UNICEF. (2021). Ukraine Coronavirus disease (COVID-19): What parents should know How to protect yourself and your children. URL: <https://www.unicef.org/ukraine/coronavirus>.
  55. UNICEF. (2022). COVID-19 confirmed cases and deaths. URL: <https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/>.
  56. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC et al. (2021). Evaluation of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *NEJM*. doi: 10.1056/NEJMoa2116298.
  57. WHO. (2021). Coadministration of seasonal inactivated influenza and COVID-19 vaccines Interim guidance. URL: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-coadministration-influenza-vaccines](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-coadministration-influenza-vaccines).
  58. WHO. (2021). COVID-19 disease in children and adolescents: Scientific brief. URL: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci\\_BriefChildren\\_and\\_adolescents-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_BriefChildren_and_adolescents-2021.1).
  59. WHO. (2021). Interim statement on COVID-19 vaccination for children and adolescents. URL: <https://www.who.int/news/item/24-11-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccination-for-children-and-adolescents>.
  60. WHO. (2022). Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19>.
  61. WHO. (2022). Interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing Interim guidance Updated 21 January 2022. URL: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines\\_SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines_SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1).
  62. WHO. (2022). Interim Statement on COVID-19 vaccines in the context of the circulation of the Omicron SARS-CoV-2 Variant from the WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC). URL: <https://www.who.int/ru/news/item/11-01-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccines-in-the-context-of-the-circulation-of-the-omicron-sars-cov-2-variant-from-the-who-technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition>.
  63. WHO. (2022). WHO SAGE Roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines>.

#### Відомості про авторів:

**Ющенко Леся Олександрівна** — к. мед. н., доц. каф. пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-0112-8260>.

**Олійник Вікторія Сергіївна** — к. мед. н., доц. каф. пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-6822-4591>.

**Тихолаз Оксана Валеріївна** — к. мед. н., доц. каф. пропедевтики дитячих хвороб з доглядом за дітьми Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-5022-2611>.

**Мантак Галина Іванівна** — к. мед. н., доц. каф. педіатрії № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-5387-8605>.

**Тихолаз Віталій Олександрович** — д. мед. н., проф., зав. каф. анатомії людини Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-07-21.

Стаття надійшла до редакції 28.02.2022 р., прийнята до друку 19.04.2022 р.

УДК 613.22-053.2:616.7

**О.А. Ошлянська<sup>1,2</sup>, О.М. Охотнікова<sup>1</sup>, Л.В. Квашніна<sup>2</sup>**

## До питання про харчування дітей з ревматичними хворобами

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

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 66-72. doi 10.15574/SP.2022.123.66

**For citation:** Oshlianska OA, Okhotnikova OM, Kvashnina LV. (2022). On the question of nutrition of children with rheumatic diseases. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 66-72. doi 10.15574/SP.2022.123.66.

Наведено дані останніх досліджень щодо впливу активних компонентів продуктів харчування та різновидів дієти на перебіг ревматичних захворювань. Обговорено основні актуальні рекомендації з харчування пацієнтів. Показано, що харчування не чинить доведеного безпосереднього впливу на перебіг ревматичних захворювань у дітей, саме тому без стандартизованої медикаментозної терапії не можна призначати будь-яку дієту, але завдяки збільшенню різноманіття продуктів харчування та їх загальній гармонізації рекомендована лікарем дієта здатна суттєво поліпшити якість життя дитини, зменшити прояви коморбідних станів або небажаних ефектів лікування. У дітей з ревматичною патологією, які мають ураження вісцеральних органів (серця, печінки, нирок), слід застосовувати дієту згідно з гайдлайнами лікування відповідних патологічних станів. Аналогічно, лише пацієнтам, у яких доведений дефіцит вітамінів (у тому числі вітаміну D), потрібно призначати необхідні препарати з урахуванням відповідних настанов. У разі поєднання таких порушень доцільна індивідуалізація харчування із залученням професійного дієтолога.

Пацієнти дитячого віку з ревматичними захворюваннями та їхні батьки мають отримати від лікаря інформацію стосовно важливості здорового харчування, яке відповідає віковим потребам і включає різноманітні страви з великою кількістю зернових продуктів, овочів і фруктів, низьким вмістом насичених жирів, помірним вмістом цукру, однак повне вилучення будь-яких продуктів із раціону є недоцільним.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** дієта, діти, ревматичні хвороби.

### On the question of nutrition of children with rheumatic diseases

**O.A. Oshlianska<sup>1,2</sup>, O.M. Okhotnikova<sup>1</sup>, L.V. Kvashnina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The article presents data from recent studies on the influence of active components of food and diet on the course of rheumatic diseases, it was discussed the main current recommendations for patient nutrition.

It has been shown that nutrition does not have a proven direct effect on the course of rheumatic diseases in children, which is why without standardized drug therapy can not prescribe any diet, but by increasing the variety of foods and their overall harmonization, the doctor's recommended diet reduce the manifestations of comorbid conditions or side effects of treatment. In children with rheumatic pathology who have lesions of the visceral organs (heart, liver, kidneys), the diet should be used in accordance with the guidelines for the treatment of relevant pathological conditions. Similarly, only patients with a proven deficiency of vitamins (including vitamin D) should be prescribed the necessary drugs in accordance with the relevant guidelines. In the case of a combination of such disorders, it is advisable to individualize the diet with the involvement of a professional nutritionist. Pediatric patients with rheumatic diseases and their parents should be informed by a physician about the importance of a healthy diet that meets the age requirements and includes a variety of foods high in grains, fruits and vegetables, low in saturated fat, moderate in sugar, but complete removal of any -what foods from the diet is impractical.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** diet, children, rheumatic diseases.

З огляду на відомий з давніх часів вислів Гіпократу «Ми є те, що ми їмо» лікарі упродовж багатьох років вбачають можливість використання рекомендацій з харчування для поліпшення стану пацієнтів із різними захворюваннями. Протягом тисячоліть розроблена множина систем лікувальних дієт, ефективність більшості яких не відповідає сучасним вимогам доказової медицини. Проте дієта є коротким і простим шляхом, що потенційно дає змогу впливати на перебіг хвороби та підвищити якість життя хворого. Питання харчуван-

ня дітей з ревматичними захворюваннями також постійно привертає увагу лікарів і науковців, оскільки їжа може мати синергічну дію з медикаментозним лікуванням завдяки потенційному імунотропному впливу та протизапальним властивостям окремих її компонентів. Крім того, мультифокальна ревматична патологія може призводити до одночасного залучення різноманітних органів до патологічного процесу при ревматичних захворюваннях у дітей, а важливою складовою лікування цих коморбідних станів є дієта, передусім це стосується ура-

ження органів серцево-судинної системи, нирок і шлунково-кишкового тракту. Також у практичній ревматології в дітей широко застосовують потенціал лікувальної дії харчування в разі вторинних порушень метаболізму (наприклад, при стероїд-індукованому діабеті, вторинних порушеннях кальцій-фосфорного обміну тощо), які є частими ускладненнями при ревматичних хворобах.

Найбільше приваблює практикуючих ревматологів ідея спроможності певних композицій компонентів продуктів харчування регулювати активацію біологічно активних речовин в організмі хворої на ревматичну патологію дитини. Загальновідомо, що споживання пацієнтом свинини, помідорів, шпинату та цитрусових може викликати активацію *прозапальних цитокінів* [2]. Також усі пасльонові містять соланін, тому здатні провокувати запальні явища в кишечнику. Незважаючи на це, деякі дослідники показують, що вживання томатного напою хворими на ревматоїдний артрит може сприяти зниженню викиду фактора некрозу пухлин  $\alpha$  і чинити протизапальний ефект завдяки високому вмісту в томатах антиоксиданту лікопіну [21]. Картопля містить такі важливі для дітей з ревматичними хворобами поживні речовини, як калій і харчові волокна, тому рекомендувати її вилучення з раціону слід із великою обережністю.

Крім того, *вазоактивні аміни* цитрусових (М. Naugen, 1999) здатні посилювати ефекти катехоламінів, а кава та алкоголь є класичними гістамінолібераторами (R.J. Prineas, 1980) [21]. Це наводить на думку про доцільність зменшення кількості їх споживання хворими на ревматичну патологію для послаблення клінічних проявів запалення. Однак подальші поглиблені дослідження показали, що в разі вживання надмірної кількості кави спостерігається не стільки негативний вплив кофеїну, скільки небажані ефекти інших речовин, які містяться в каві [21].

Водночас кава містить *антиоксиданти*, які завдяки протиблювотній дії можуть бути корисними пацієнтам, які отримують цитотоксичні медикаментозні засоби базисної терапії (О.М. Малавія, 2017). Так, E. Benito-García у 2006 р. показав у хворих на ревматичні хвороби ефективність застосування 1 чайної ложки сублімованої розчинної кави для зниження проявів диспепсичних ефектів метотрексату за відсутності зниження терапев-

тичного ефекту самого препарату [2]. Проте, враховуючи сечогінну дію кави, її застосування з такою метою, безумовно, не слід рекомендувати хворим із синдромом Шегрена.

Антиоксиданти містяться не лише в каві, але й у значній кількості інших продуктів харчування, переважно рослинного походження, і застосовуються в профілактиці атерогенезу та окисного стресу [33]. Оскільки наявність окисного стресу як патологічного механізму доведена у хворих на ревматичні захворювання попередніми дослідженнями [28], неодноразово розглядали можливість застосування харчових продуктів і харчових добавок із властивостями антиоксидантів у таких хворих. Показано, що щоденне вживання дієтичних добавок, які містять селен, цинк, вітаміни А, С і Е, зменшує активність захворювання. А результати рандомізованого, подвійного, сліпого, плацебо контрольованого, клінічного дослідження в дорослих хворих на активний ревматоїдний артрит довели, що вживання порошку імбиру щодня протягом 12 тижнів сприяє зниженню активності запалення завдяки модуляції фенотипів Т-лімфоцитів (за оцінкою зміни експресії генів FoxP3 і генів ROR- $\gamma$ t) [1].

Доведено, що потужний антиоксидант епігалокатехін-3-галат, який міститься в зеленому чаї, впливає не лише на серцево-судинну систему, але й інгібує індуковану інтерлейкіном-1 продукцію інтерлейкіна-6 синовіальними фібробластами, що запобігає руйнуванню кісток і хрящів металопротеїназами, безпосередньо поліпшуючи перебіг запальних уражень суглобів [1]. Вживання чорного чаю завдяки протизапальній дії його флавоноїдів інгібує індуцибельну синтетазу оксиду азоту та циклооксигеназу-2, знижуючи агрегацію й активацію лейкоцитів і тромбоцитів [25].

Питання оптимальної кількості *молочних продуктів* у раціоні дітей, хворих на ревматичні захворювання, залишається відкритим.

Так, проведене у хворих на ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак дослідження ефективності застосування сиров'ячаної веганської дієти [2], яка включала напій з пророщеного насіння пшениці, ферментований протягом 48 годин за допомогою свіжозрізаної трави пшениці, показало суттєву втрату маси тіла пацієнтами протягом короткого терміну. Більшість пацієнтів самостійно припинили таке харчування протягом першого року.

Інше дослідження EPIC-Norfolk показало позитивний, хоча й статистично незначущий зв'язок між споживанням молока та розвитком ревматоїдного артриту, тоді як проспективно, шведське, когортне дослідження, навпаки, вказало на відсутність такого зв'язку. Тому експерти припустили, що основний механізм розвитку ураження суглобів не аутоімунний, а алергічний, при цьому захисний ефект молока міг бути пов'язаний із вмістом у ньому вітаміну D та кальцію, що зменшує вираженість остеопорозу та больового синдрому, а також із наявністю імунотропних складових [26]. У дітей аналогічні дослідження не проводили, але експерти одноставні щодо відсутності необхідності обмеження кількості молочних продуктів у дітей, оскільки ризики несприятливих подій у зростаючому організмі за недостатності компонентів молочних продуктів у раціоні харчування переважають над їх потенційними ушкоджуючими ризиками.

Загальновідомим спірним питанням у педіатрії взагалі та дитячій ревматології зокрема залишається допустима кількість вживаного хворою дитиною *цукру*. Доведено, що високе споживання солодких напоїв підвищує ризик розвитку ревматоїдного артриту в молодих дорослих і підлітків [22]. Проте інше дослідження показало, що вплив на системне запалення залежить не стільки від абсолютної кількості вживаних вуглеводів, скільки від загального глікемічного індексу продуктів харчування, оскільки дієта з високим споживанням клітковини знижує швидкість всмоктування вуглеводів і сприяє зниженню синтезу гострофазових протеїнів і прозапальних цитокінів [31]. Незважаючи на відсутність випробувань, експерти погоджуються з необхідністю жорсткого контролю кількості простих вуглеводів, які вживає дитина, у разі лікування системними кортикостероїдами [29].

Так само рекомендують дітям із ревматичною патологією вживати *сіль* не вище за межу вікової фізіологічної потреби, оскільки надмірне споживання солі може посилювати експресію сироваткової глюкокортикоїдкінази-1. Виняток становлять випадки ревматичних захворювань у дітей з хронічною хворобою нирок, при яких може розглядатися її суттєве обмеження [32].

Застосування *пробіотиків* у хворих на ревматичні захворювання також показало суперечливі результати. Робоча гіпотеза ефективності їх призначення полягала в тому, що основним кінцевим продуктом катаболізму клітковини мікробіотою кишечника є коротколанцюгові жирні кислоти, які, впливаючи на макрофаги та дендритні клітини, проникність епітелію та слизової оболонки, чинять протизапальну дію. Доведено, що зміни мікробіоти тонкого кишечника (зокрема, збільшення кількості *Colinsella sp.*, *Prevotella copri* та зменшення вмісту *Faecalibacterium*) спричиняють розвиток ревматоїдного артриту. Як відомо, зростання чисельності *Prevotella copri* в кишечнику людини пов'язане з дієтою з високим вмістом клітковини, а *Bacteroidetes* — з дієтою, багатою на жири й тваринні білки. Тому одне рандомізоване, плацебо контрольоване, клінічне дослідження, у якому 60 пацієнтам із ревматоїдним артритом призначали додатково *Lactobacillus casei* протягом 8 тижнів, виявило зменшення клінічних проявів захворювання та вмісту прозапальних цитокінів у крові, хоча стійкість цього ефекту не оцінювалася. Проте інше рандомізоване, клінічне, перехресне дослідження ADIRA, у якому хворим запропонували протизапальну дієту (риба 3–4 рази на тиждень, вегетаріанські страви з бобовими 1–2 рази на тиждень, картопля, цільнозернові каші, овочі, йогурт для соусів, спеції) з додаванням 5 разів на тиждень *Lactobacillus plantarum*, навпаки, не підтвердило переваг щодо очікуваної нормалізації ліпідного статусу та активності ревматоїдного артриту [11]. Враховуючи потенційний розвиток генералізованої інфекції в разі застосування пробіотиків пацієнтами, які отримують цитостатичну терапію [18], рекомендації щодо їх рутинного використання в дітей з ревматичними хворобами залишаються сумнівними.

Частим запитанням лікарів-педіатрів і батьків хворих на ревматичні захворювання дітей є доцільність обмеження кількості вживання *м'яса*. Це пов'язано з тим, що у хворих на ревматичні хвороби внаслідок хронічного системного запального процесу в організмі зростає ризик розвитку атеросклерозу [12]. Для його профілактики традиційно призначають харчування з додаванням додаткової кількості вівса, ячменю, коричневого рису, хліба грубого помелу, горіхів та насіння льо-

ну, гарбуза, рослинних олій, овочів, особливо капусти та коренеплодів, авокадо, бобових, жирної морської риби та соєвих продуктів, при цьому обмежують кількість м'ясних страв. Деякі дослідження показали, що за надмірного споживання червоного м'яса запалення може посилюватися завдяки особливостям його жирового складу та великій кількості нітритів (таких як триметиламін-N-оксид) [4]. Проте м'ясо є першочерговим джерелом необхідного для процесів росту білка, потреба в якому зростає у хронічно хворої дитини. Проведене протягом 5 років у Китаї багаточентрове дослідження серед 968 пацієнтів із ревматоїдним артритом і 1037 здорових осіб показало, що зменшення кількості м'яса в раціоні хворих на ревматоїдний артрит не впливало на перебіг захворювання [15]. Також в одному з досліджень оцінювали харчові звички жінок із ревматоїдним артритом, які відрізнялися від звичок жінок без цього захворювання [11]. Найважливішою відмінністю було саме те, що багато хворих жінок вилучали червоне м'ясо з раціону, недостатньо споживали горіхів і насіння, не їли жирних продуктів і жирних молочних продуктів, при тому, що частота споживання морепродуктів була однаковою в обох групах [11]. Зазначені результати вказаних досліджень свідчили, що обмеження споживання м'яса, молочних продуктів та жирів не спроможне упередити розвиток чи поліпшити перебіг аутоімунних захворювань.

Найбільше обговорюють необхідність додавання хворим на ревматичні захворювання дітям продуктів із великим вмістом вітаміну D. Як відомо [5], вітамін D *in vitro* виявляє антипроліферативні, антибактеріальні та протизапальні властивості. Крім того, імуномодуючі ефекти 1,25(OH)<sub>2</sub>D опосередковані його рецептором, який експресується імунними клітинами, що призводить до здатності вітаміну D модулювати фенотип Т-клітин *in vivo*, пригнічуючи функціональну активність прозапальних Т-хелперних лімфоцитів 1 та 17-го типу [5]. Незважаючи на це, рандомізоване, контрольоване дослідження «Women's Health Initiative», в якому представили метаналіз 200 тис. суб'єктів і оцінили зв'язок між низьким споживанням вітаміну D і ризиком розвитку ревматоїдного артриту, не довело, що корекція дефіциту вітаміну D може зупинити його розвиток або прогресування [7]. Проблемою проведення глобальних досліджень щодо

вітаміну D залишається недостатня стандартизованість оцінки кількості вживання вітаміну D. Отже, незалежно від наявності та активності ревматичного захворювання в дитини призначати їй вітамін D слід або у вікових профілактичних дозах, або в разі виявлення його дефіциту/недостатності в дозі, що відповідає актуальним рекомендаціям [14].

Найбільш ретельно вивчали вплив факторів харчування на імунні та запальні реакції в організмі людини. Так, за даними S.M. Proudman (2015) та E.M. Duffy (2004), максимальний імуноотропний вплив чинить підвищене вживання риби та рослинної олії, яке у хворих на ревматичні захворювання дає змогу знизити загальну активність та поліпшити неврологічні симптоми. Датське, проспективне, популяційне, когортне дослідження підтвердило зниження ризику розвитку ревматоїдного артриту на 49% в осіб, які споживали щонайменше 30 г жирної риби на добу (>8 г жиру на 100 г риби), проте популяційне дослідження «випадок-контроль» «Епідеміологічне розслідування ревматоїдного артриту» (EIRA, за участю 4000 учасників) не підтвердило цих результатів [9,12,20,24]. Безумовно, залишаються актуальними обмеження щодо поширення рекомендацій зі збільшення вживання риби та морепродуктів, що обумовлене значною поширеністю харчової алергії на ці продукти [19].

Враховуючи потенційну можливість перекресного реагування аутоантитіл із харчовими антигенами (Cerk, 2021), автори спробували застосовувати *безглютену дієту* у хворих на системний червоний вовчак і ревматоїдний артрит [3,34], при цьому виявили початкове зниження активності запалення, проте протягом наступного року у хворих відмітили збільшення ризику розвитку серцево-судинних подій.

Деякі автори (Shield, 1979; M. Haugen <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1802495/> та інш., 1991) на значній кількості оцінених випадків (721 дорослий пацієнт) виявили короткотерміновий позитивний вплив *голодування* на перебіг активних ревматичних захворювань, який пояснювався блокуванням інфламасомних ефектів [6,13,16]. Проте в пацієнтів дитячого віку повне голодування не рекомендоване.

Враховуючи вищезазначене, висунута гіпотеза щодо застосування *середземноморської*

дієти як найбільш орієнтованої на зменшення запалення. Зазвичай вона включає овочі, нерафіновані злаки, фрукти, бобові, рибу та оливкову олію, помірне споживання яєць, птиці, молочних продуктів, низьке споживання рафінованого цукру та червоного м'яса, що формує співвідношення омега-3 поліненасичених жирних кислот до омега-6 поліненасичених жирних кислот приблизно 1:7. Пряма протизапальна дія одного з її провідних компонентів — оливкової олії екстра віджиму — пов'язана зі зниженням рівня тромбоксану 2 і лейкотрієну В<sub>4</sub> [23].

Проте одні автори під час спостереження в середньому 7,7 р. не виявили впливу середземноморської дієти на ризик розвитку ревматоїдного артриту, інші автори показали симптоматичне поліпшення перебігу ревматоїдного артриту та зниження ризику його розвитку на 35% [10,27].

Найбільш вагомим результатом серед усіх досліджень стосовно харчування пацієнтів із ревматичними хворобами останніми роками, на нашу думку, було дослідження, яке показало, що найбільш значущим щодо зменшення ризику розвитку ревматичних хвороб є загальна якість дієти за альтернативним індексом здорового харчування (АНЕІ-2010), оскільки доведено, що особи з найвищим квантилем АНЕІ-2010 мають на третину менші ризики їх розвитку [30].

На початку 2022 р. Французьке ревматологічне товариство опублікувало узагальнюючі рекомендації щодо харчування пацієнтів із ревматичними хворобами [8]. Основні принципи:

А. Рекомендації щодо харчування пацієнта не є заміною його фармакологічного лікування NA NA 9,9 (0,3) 9,8 (0,5).

В. Рекомендації щодо харчування пацієнтів із ревматичними хворобами мають базуватися на даних наукової літератури NA NA 9,5 (1,0) 9,2 (1,2).

С. Підтримка харчування має бути частиною загального догляду за пацієнтами з хронічними ревматичними захворюваннями NA NA 9,4 (1,2) 9,0 (1,3).

Д. Дотримання дієтичних звичок може допомогти пацієнтам брати активну участь у загальному лікуванні ревматичного захворювання NA NA 9,2 (0,9) 8,9 (1,4).

Е. Рекомендації щодо харчування пацієнтів із ревматичними захворюваннями мають вра-

ховувати внутрішньо- і позасуглобові ефекти харчування, особливо кардіометаболічні та кісткові NA NA 9,7 (0,8) 9,5 (0,9).

ґ. Рекомендації щодо харчування мають враховувати культурні та соціально-економічні особливості пацієнта NA NA 9,3 (1,0) 9,1 (1,2).

Г. Поради щодо харчування є невід'ємними від заохочування хворих до виконання фізичних вправ NA NA 9,4 (1,0) 9,1 (1,4).

Н. Якщо існують інші рекомендації щодо харчування, специфічні для ревматичного захворювання, інших захворювань або супутнього лікування, які потребують спеціальної дієти, то ті рекомендації слід продовжувати (наприклад, недоїдання, ожиріння, саркопенія, остеопороз тощо) NA NA 9,4 (0,9) 9,0 (1,5).

Самі зазначені рекомендації пропонують:

1. Пацієнтам із зайвою вагою слід запропонувати підтримку зниження ваги С 9,6 (0,6) 8,5 (1,5).

2. Безглютонову дієту не слід пропонувати за відсутності підтвердженої у хворого целиакії С 9,8 (0,5) 9,1 (1,3).

3. Голодні або веганські дієти не слід пропонувати D 9,7 (0,6) 9,1 (1,8).

4. Вилучення молочних продуктів не слід пропонувати С 9,6 (0,7) 9,2 (1,3).

5. Харчові добавки поліненасичених жирних кислот, переважно омега-3 (у дозі понад 2 г на добу), можна запропонувати для полегшення симптомів ревматичних хвороб А 8,9 (1,8) 7,9 (2,0).

6. Пацієнтам можна запропонувати дієту середземноморського типу С 8,8 (2,1) 8,5 (1,7).

7. Для контролю активності ревматичних захворювань немає показань для додаткового призначення вітамінів (В<sub>9</sub>, D, Е, К) або мікроелементів (селен і/або цинк) Б (0,9) 8,4 (2,1).

8. Хворим на ревматичні хвороби не рекомендують призначати пробіотики Б 9,4 (0,6) 8,6 (1,8).

9. Певні добавки (шафран, кориця, часник, імбир, сезамін, гранат концентрат) можуть чинити сприятливий вплив на активність захворювання, але дані дуже обмежені, щоб запропонувати застосовувати ці рекомендації на практиці.

Безумовно, наведені рекомендації ґрунтуються на дослідженнях, проведених переважно в пацієнтів дорослого віку, проте загальні рекомендації в цілому можуть бути екстрапольовані і на дітей з ревматичними хворобами.

Отже, слід зазначити, що харчування не чинить доведеного безпосереднього впливу на перебіг ревматичних захворювань у дітей, саме тому без стандартизованої медикаментозної терапії не можна призначати будь-яку дієту, але завдяки збільшенню різноманіття продуктів харчування та їх загальній гармонізації рекомендована лікарем дієта здатна суттєво поліпшити якість життя дитини, зменшити прояви коморбідних станів або небажаних ефектів лікування. У дітей з ревматичною патологією, які мають ураження вісцеральних органів (серця, печінки, нирок), слід застосовувати дієту згідно з гайдлайнами лікування відповідних патологічних станів. Аналогічно, лише пацієнтам, у яких доведений дефіцит вітамінів (у тому числі вітаміну D),

потрібно призначати необхідні препарати з урахуванням відповідних настанов [17]. У разі поєднання таких порушень доцільна індивідуалізація харчування із залученням професійного дієтолога.

Пацієнти дитячого віку з ревматичними захворюваннями, а також батьки цих дітей мають отримати від лікаря інформацію стосовно важливості здорового харчування, яке відповідає віковим потребам і включає різноманітні страви з великою кількістю зернових продуктів, овочів і фруктів, низьким вмістом насичених жирів, помірним вмістом цукру, однак повне вилучення будь-яких продуктів є недоцільним [3].

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alghadir AH, Gabr SA, Al-Eisa ES. (2016). Green tea and exercise interventions as nondrug remedies in geriatric patients with rheumatoid arthritis. *J Phys Ther Sci.* 28 (10): 2820–2829.
- Alunno A, Nikiphorou E, Philippou E, Daien C. (2020). Nutrition in RMDs: is it really food for thought? Focus on rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatology.* 4: 10.
- Bruzzese V, Scolieri P, Pepe J. (2021). Efficacy of gluten-free diet in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 18; 72 (4): 213–217. doi: 10.4081/reumatismo.2020.1296.
- Caizhen Li, Li Zhu, Yinming Dai et al. (2022). Diet-Induced High Serum Levels of Trimethylamine-N-oxide Enhance the Cellular Inflammatory Response without Exacerbating Acute Intracerebral Hemorrhage Injury in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 16. Article ID 1599747. doi: 10.1155/2022/1599747.
- Carlberg C. (2014). The physiology of vitamin D—far more than calcium and bone. *Front Physiol.* 5: 335. doi: 10.3389/fphys.2014.00335.
- Cerk B, Panush RS. (2021). Food, Diet, Nutrition & Rheumatic Diseases—Are They Really Related? By MD. URL: <https://www.the-rheumatologist.org/article/food-diet-nutrition-rheumatic-diseases-are-they-really-related/?singlepage=1>.
- Charoenngam N. (2021). Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *Int J Mol Sci.* 22 (19): 10659. doi: 10.3390/ijms221910659.
- Daiena C, Czernichow S, Letarouilly JG et al. (2022). Dietary recommendations of the French Society for Rheumatology for patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 89: 105319.
- Duffy EM et al. (2004). The clinical effect of dietary supplementation with omega-3 fish oils and/or copper in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 31 (8): 1551–6.12.
- Forsyth C, Kouvari M, Cunha NMD. (2018). SYSTEMATIC REVIEW The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatology International.* doi: 10.1007/s00296-017-3912-1.
- Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG et al. (2020). Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Arthritis and Nutrition: Can Food Be Medicine?* 12 (5): 1456. doi: 10.3390/nu12051456.
- Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. (2007). The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun.* 28 (2,3): 69–75. doi: 10.1016/j.jaut.2007.02.004.
- Haugen M, Kjeldsen-Kragh J, Nordvåg BY, Førre O. (1991). Diet and disease symptoms in rheumatic diseases—results of a questionnaire based survey *Clin Rheumatol.* 10 (4): 401–407. doi: 10.1007/BF02206660.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 96 (7): 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- Jiayang Jin, Jing Li, Yuzhou Gan et al. (2021). Red meat intake is associated with early onset of rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 11: 5681. doi: 10.1038/s41598-021-85035-6.
- Khanna S, Jaiswal KS, Gupta B. (2017). Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary Interventions. *Front Nutr.* doi: 10.3389/fnut.2017.00052.
- Kvashnina LV. (2016). Alimentary deficiency of calcium in children and approaches to its correction. *Sovremennaya pediatriya.* 7(79): 26–32. [Квашнина ЛВ. (2016). Алиментарный дефицит кальция и подходы к его коррекции. Современная педиатрия. 7(79): 26–32]. <http://dx.doi.org/10.15574/SP.2016.79.26>.
- Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR et al. (2005). Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics Jan.* 115 (1): 178–181. doi: 10.1542/peds.2004-2137.
- Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C et al. (2016). Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 117 (3): 264–272.e4. doi: 10.1016/j.anai.2016.07.015.



20. Nguyen Y, Salliot C, Gelot A et al. (2021). Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study *Arthritis and Rheumatology*. 73 (1): 69–77.
21. Panush RS. (1991). Does food cause or cure arthritis? *Rheum Dis Clin North Am*. 17 (2): 259–272.
22. Patterson SL et al. (2019). Obesity is Independently Associated With Worse Patient-Reported Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 71 (1): 126–133.
23. Petersson S, Philippou E, Rodomar C et al. (2018). The Mediterranean diet, fish oil supplements and rheumatoid arthritis outcomes: Evidence from clinical trials. *Autoimmun Rev*. 17 (11): 1105–1114.
24. Proudman SM, James MJ, Spargo LD et al. (2015). Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: A randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. *Ann Rheum Dis*. 74 (1): 89–95.
25. Ramadan G, El-Beih NM, Talaat RM, Abd El-Ghffar EA. (2017). Anti-inflammatory activity of green versus black tea aqueous extract in a rat model of human rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 20 (2): 203–213.
26. Shilin DE. (2010). Vitamin-gormon D v klinike XXI veka: pleyotropnyie efekty i laboratornaya otsenka. *Klin. lab. diagnostika*. 12: 17–23. [Шилин ДЕ. (2010). Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка. *Клин. лаб. диагностика*. 12: 17–23].
27. Skwldstam L, Hagfors L, Johansson G. (2003). An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 62 (3): 208–214.
28. Smallwood MJ, Nissim A, Knight AR et al. (2018). Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases *Free Radical Biology and Medicine*. 125: 3–14.
29. Smith EMD, Foster HE, Beresford MW. (2013). Adding to complexity: comorbidity in paediatric rheumatic disease. *Rheumatology*. 52 (1): 22–33.
30. Tedeschi SK, Frits M, Cui J et al. (2017). Diet and rheumatoid arthritis symptoms: Survey results from a rheumatoid arthritis registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 69 (12): 1920–1925.
31. Teh P, Zakhary B, Sandhu VK. (2019). The impact of obesity on SLE disease activity: findings from the Southern California Lupus Registry (SCOLR). *Clin Rheumatol*. 38 (2): 597–600.
32. Vitales–Noyola M, Layseca–Espinosa E, Baranda L et al. (2018). Analysis of Sodium Chloride Intake and Treg/Th17 Lymphocytes in Healthy Individuals and Patients with Rheumatoid Arthritis or Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Immunology Research*. 11. doi: 10.1155/2018/9627806.
33. Voronkov LG, Nasonova TI. (2018). Klinicheskie proyavleniya ateroskleroza v razlichnyih sosudistyyih basseynah i ih lechenie. *Zdorov'ya Ukraїni*. 4 (59): 8–9. [Воронков ЛГ, Насонова ТИ. (2018). Клинические проявления атеросклероза в различных сосудистых бассейнах и их лечение. *Здоров'я України*. 4 (59): 8–9].
34. Wright SA et al. (2008). A randomised interventional trial of omega-3-polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 67 (6): 841–848.

#### Відомості про авторів:

**Ошляньська Олена Анатоліївна** — д.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика, гол.н.с. відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів, керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними хворобами ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>.

**Охотнікова Олена Миколаївна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. <https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>.

**Квашніна Людмила Вікторівна** — д.мед.н., проф., зав. відділенням медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-16. <https://orcid.org/0000-0001-7826-4880>.

Стаття надійшла до редакції 7.01.2022 р., прийнята до друку 18.04.2022 р.

УДК 612:616-098:616.1:616.4

**Ю.В. Марушко, Н.Г. Костинська, Т.В. Гищак, Т.В. Марушко****Біологічна роль хрому і вплив змін його вмісту на перебіг ожиріння та артеріальної гіпертензії в дітей (огляд літератури, власні дослідження)**

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 73-79. doi 10.15574/SP.2022.123.73

**For citation:** Marushko YuV, Kostynska NG, Hyshchak TV, Marushko TV. (2022). The biological role of chromium and the impact of changes in its content on the course of obesity and hypertension in children (literature review, own research). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 73-79. doi 10.15574/SP.2022.123.73.

Вивчення ролі дефіциту деяких мікроелементів в організмі людини не втрачає своєї актуальності протягом десятиріч. Одним із таких мікроелементів є хром. У зв'язку з його здатністю знижувати оксидативний стрес та хронічне запалення в організмі людини значну увагу приділяють вивченню ролі хрому в лікуванні ожиріння та артеріальної гіпертензії. Ряд вчених у дослідженнях показали позитивний ефект від саплементації хрому при цих захворюваннях. Однак залишається велика кількість невивчених питань. Зокрема, більшість досліджень присвячена вивченню ізольованих захворювань, тоді як у багатьох пацієнтів зазвичай наявна коморбідність декількох захворювань. Також поза увагою науковців залишається вивчення ролі цього мікроелемента в дітей. Більшість вчених наголошують на необхідності подальших досліджень у цьому напрямку.

**Мета** — узагальнити дані літератури та результати власних досліджень щодо біологічної ролі хрому і впливу змін його вмісту на перебіг ожиріння та артеріальної гіпертензії в дітей.

**Результати та висновки.** Сьогодні роль хрому в лікуванні та профілактиці ожиріння та артеріальної гіпертензії продовжують вивчати. За даними літературних джерел, у разі зниження рівня хрому в плазмі крові пацієнтів статистично достовірно частіше реєструють ожиріння та артеріальну гіпертензію. За даними систематичних оглядів, саплементация хрому сприяє зниженню маси тіла, а також систолічного та діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з ожирінням та артеріальною гіпертензією. У результаті проведеного дослідження виявлено, що рівень хрому у волоссі дітей шкільного віку за наявності артеріальної гіпертензії в поєднанні з ожирінням статистично достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчий, ніж у здорових однолітків.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** хром, мікроелементи, ожиріння, артеріальна гіпертензія, коморбідність, діти.

**The biological role of chromium and the impact of changes in its content on the course of obesity and hypertension in children (literature review, own research)****Yu. V. Marushko, N. G. Kostynska, T. V. Hyshchak, T. V. Marushko**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The study of the role of certain microelements deficiency in the human body has not lost its relevance for decades. One of these microelements is chromium. Given its ability to reduce oxidative stress and chronic inflammation in the human body, much attention is being paid to studying the role of chromium in the treatment of obesity and hypertension. A number of scientists in their studies have shown a positive effect of chromium supplementation in these diseases. However, a large number of unexplored questions remain. In particular, most of the studies are devoted to the study of isolated diseases, while many patients usually have a comorbidity of several diseases. Also, the study of the role of this microelement in children remains without the attention of scientists. Most scientists note the need for further research in this direction.

**Purpose** — to summarize the literature data and the results of our own studies of the biological role of chromium and the impact of changes in its content on the course of obesity and hypertension in children.

**Results and conclusions.** Today, the role of chromium in the treatment and prevention of obesity and hypertension continues to be studied. According to literature sources, with a decrease in the level of chromium in the blood plasma of patients, obesity and hypertension are statistically significantly more often recorded. In systematic reviews chromium supplementation has been shown to reduce body weight and systolic and diastolic blood pressure in patients with obesity and hypertension. As a result of the study, it was found that the level of chromium in the hair of school-age children with hypertension in combination with obesity is statistically significantly ( $p < 0.01$ ) lower than in healthy peers.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** chromium, microelements, obesity, hypertension, comorbidity, children.

Протягом останніх десятиріч вчені приділяють багато уваги вивченню ролі дефіциту деяких мікроелементів у розвитку та лікуванні різноманітних захворювань. Одним із таких мікроелементів є хром. Понад 60 років у світі вивчають вплив цього мікроелемента на організм людини. На сьогодні в літературі є багато відомостей щодо його властивостей, однак дослідження продовжуються [4,20,22,26,37,42].

У центрі уваги більшості дослідників знаходиться хром (III), оскільки він відіграє важливу роль у профілактиці та лікуванні багатьох захворювань людини [9,14,15].

Основні позитивні ефекти хрому (III) такі: поліпшення обміну ліпідів, оптимізація антропометричних даних пацієнтів (маса тіла, обвід талії) без впливу на м'язову тканину, підвищення толерантності до глюкози, нормалізація артеріального тиску тощо

[9]. Водночас хром (VI) — це потенційно токсичний тяжкий метал, який чинить канцерогенний та мутагенний вплив на людський організм і є серйозним забруднювачем навколишнього середовища [31,36,30].

Враховуючи вищенаведені лікувальні ефекти хрому (III), його вивчення в умовах сьогодення має велике значення для ведення пацієнтів з ожирінням, оскільки останнє є важливою медико-соціальною проблемою. Невпинне зростання рівня поширеності ожиріння серед дорослих і дітей у світі (близько 700 млн дорослих та 124 млн дітей [7]) робить актуальним удосконалення лікувальних і профілактичних заходів цим пацієнтам [40,41].

Ожиріння має не тільки негативні естетичні наслідки, але й тісно пов'язане зі значною кількістю ускладнень, а при коморбідності з іншими хворобами змінює перебіг останніх [41]. Так, все частіше порушують питання про підвищений ризик розвитку та тяжчий перебіг у разі комбінації з ожирінням бронхіальної астми [2,18,24,25], гіпертонічної хвороби [11,19] та іншими.

Ожиріння потребує комплексного підходу до лікувально-реабілітаційних заходів. На сьогодні розроблена значна кількість рекомендацій для зниження надмірної маси тіла [6], проте немає однозначних результатів щодо їх ефективності. Багато з поширених методик схуднення мають тимчасовий лікувальний ефект, оскільки часто під їх дією відбувається втрата організмом рідини, а не жирової тканини [47].

Ряд дослідників використовують препарати хрому в комплексному лікуванні ожиріння. Хоча спосіб дії хрому на організм людини на молекулярному рівні є предметом активних

дискусій, доведеним механізмом його впливу на ожиріння є здатність знижувати оксидативний стрес і хронічне запалення, які вважаються ключовими факторами в патогенезі ожиріння. Крім того, хром підвищує рівень глутатіону (ендогенний антиоксидант), впливає на активність супероксиддисмутази та каталази (антиоксидантні ферменти) [4,15,27].

Як антиоксидант хром має певне значення в лікуванні коморбідності ожиріння та артеріальної гіпертензії [22,23,27].

У разі поєднання артеріальної гіпертензії та ожиріння підвищується ймовірність розвитку кардіоваскулярних ризиків, цукрового діабету II типу тощо [5,22].

Проведені нами раніше дослідження вказують на те, що при коморбідності артеріальної гіпертензії та ожиріння в дітей знижується толерантність до фізичних навантажень і суттєво погіршується якість життя [17].

**Мета** дослідження — узагальнити дані літератури та результати власних досліджень щодо біологічної ролі хрому і впливу змін його вмісту на перебіг ожиріння та артеріальної гіпертензії в дітей.

Хром (Cr) — це хімічний елемент VI В групи четвертого періоду з періодичної системи елементів Д.І. Менделєєва з атомним номером 24 [29].

Хром потрапляє до людського організму з водою, повітрям і продуктами харчування (овочі та фрукти, морепродукти, яйця, дріжджі, м'ясо, бобові). Окремо слід зазначити, що вміст цього хімічного елемента в рослинах та м'ясі значною мірою залежить від його вмісту в ґрунті та воді тієї місцевості, з якої походять зазначені продукти (табл. 1). Певна кількість хрому потрапляє до організму внаслідок обробки їжі за допомогою предметів із нержавіючої сталі [8,29,33–35].

Хром всмоктується переважно в тонкому кишечнику шляхом пасивної дифузії. До тканин доставляється за допомогою трансферину шляхом ендцитозу. Накопичується переважно в печінці, кишечнику, щитоподібній залозі, хрящовій та кістковій тканинах, легенях. Незасвоєний хром виводиться з калом, сечею, потом. У разі посиленних фізичних навантажень, стресу, інфекційних захворювань, цукрового діабету, харчування з великою кількістю вуглеводів відбувається посилене виведення хрому з сечею. Біодоступність із неорганічних сполук становить 0,5–1%,

Таблиця 1  
Вміст хрому в деяких продуктах харчування  
(А. В. Скальний)

Продукт харчування	Вміст хрому (мкг) у 100 г продукту
Пшеничний хліб грубого помелу	49,0
Пшеничний хліб	37,0
Кукурудза	32,0
Жито	25,0
Овес	13,1
Ячмінь	13,0
Картопля	33,0
Цибуля	15,5
Лісовий горіх	14,0
Мигдаль	12,0
Какао	60,0
Чорний чай	110,0

однак при його надходженні у вигляді комплексних сполук (піколінат, хлорид, аспарагінат) зростає до 20–25%. Клінічні прояви дефіциту хрому в організмі дорослої людини з'являються при надходженні його менше 20 мкг/добу. Поріг токсичності становить 5 мкг/добу [18,24,32,33,44].

Добова потреба хрому залежить від віку, статі та збільшується під час вагітності й лактації в жінок. Рекомендації щодо дієтичного харчування від Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США і Міністерства сільського господарства США (2005 р.) наведено в таблиці 2.

У середньому в організмі дорослої людини міститься близько 6 г хрому. Найвища концентрація цього мікроелемента спостерігається в печінці (0,2 мкг/кг), нирках (0,6 мкг/кг), м'язах (0,024–0,84 мкг/кг) і нігтях (6,2 мкг/кг). У клінічній практиці та наукових дослідженнях рівень хрому зазвичай визначається в сироватці крові (норма – 0,1–0,5 мкг/л), у волоссі (0,2–0,7 мкг/г), у сечі (0,1–1,5 мкг/л) за допомогою мас-спектрометрії [13,28,33]. Літературні джерела вказують на те, що переконливих даних щодо побічних ефектів від споживання надлишку хрому з їжею або біологічними добавками в літературі немає, тому і не визначають верхню допустиму межу його вмісту в організмі людини [44].

За даними літератури, знижений вміст хрому в організмі призводить до розвитку інсулінорезистентності та порушення обміну ліпідів, унаслідок чого можуть розвиватися такі захворювання, як цукровий діабет II типу, ожиріння [12,14]. Показана кореляція дефіциту хрому з підвищенням кардіоваскулярних ризиків [21,50].

Існують дослідження, які вказують на здатність хрому зменшувати вміст прозапальних біомаркерів (фактор некрозу пухлин А, С-реактивний білок, інтерлейкіни, молекула міжклітинної адгезії 1, адипоцитокіни), тому за недостатності хрому в організмі людини підвищується ризик розвитку запальних захворювань та їх тяжчого перебігу [21,44].

Крім того, дослідники вказують на зниження пам'яті та когнітивних властивостей у людей з недостатнім рівнем хрому в організмі [1,18].

Європейська комісія з питань дієтичних продуктів, харчування та алергії дійшла висновку, що механізм дії хрому (III) на організм

Таблиця 2  
**Рекомендації щодо добової потреби хрому (мкг) для людей різного віку і статі від Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США і Міністерства сільського господарства США (2005 р.)\***

Вік	Чоловіки	Жінки	Вагітність	Лактація
0–6 місяців	0,2	0,2		
7–12 місяців	5,5	5,5		
1–3 роки	11	11		
4–8 років	15	15		
9–13 років	25	21		
14–18 років	35	25	29	44
19–50 років	35	25	30	45
Від 50 років	30	20		

Примітка: \* – для немовлят від народження до 12 місяців показники зазначені на середньому споживанні хрому немовлятами, які харчуються переважно жіночим молоком [43].

людини остаточно не визначений, а роль в метаболізмі обґрунтована недостатньо [45,46]. Сьогодні більшість науковців наголошують на необхідності проведення подальших досліджень щодо ролі хрому в лікуванні та профілактиці багатьох захворювань та називають його мікроелементом із вираженою фармакологічною активністю [32,45].

Так, проведено декілька метааналізів літературних джерел із біологічної ролі хрому на базі електронних даних «Pubmed», які містять різну кількість досліджень і пацієнтів [22,26,28,37,39,42,50].

У 2021 р. опубліковано дослідження [20], проведене на самцях щурів, у якому поряд з іншими параметрами вивчали вплив хрому на масу тіла в особин, які мають переддіабет та ожиріння. Усіх досліджуваних тварин за допомогою рандомізації поділили на чотири групи. Перша група (контрольна) отримувала стандартну дієту; друга група – 32% інвертованого цукру; третя група – дотацію хрому (III) хлориду; четверта група – дотацію хрому (III) хлориду в поєднанні з високоінвертованим цукром. Результати дослідження вказують на те, що дотація хрому до раціону щурів разом із поліпшенням метаболізму глюкози позитивно впливає на масу тіла – знижується індекс маси тіла ( $p=0,04$ ) та очеревинний жир ( $p<0,001$ ).

У 2017 р. опубліковано метааналіз, який включав шість рандомізованих клінічних досліджень, проведених серед жінок із синдромом полікістозних яєчників. Істотної різниці в показниках індексу маси тіла до та

після лікування серед пацієнтів, які отримували та не отримували хром, не виявлено [37].

У 2018 р. опубліковано дослідження, у ході якого вивчали рівень хрому в плазмі крові пацієнтів з ожирінням та артеріальною гіпертензією. Дослідження включало 331 пацієнта обох статей віком від 35 до 65 років. Виявлено, що рівень хрому в осіб з ожирінням і/або обводом талії понад 102 см для чоловіків та 88 см для жінок достовірно нижчий, ніж у людей без цих ознак ( $p < 0,05$ ). Також знижений рівень хрому відмічено в пацієнтів із поєднанням цукрового діабету та артеріальної гіпертензії ( $p \leq 0,001$ ). Достовірної кореляції в пацієнтів із цукровим діабетом між ліпідним профілем і рівнем хрому не виявлено [22].

У 2019 р. опубліковано метааналіз, присвячений вивченню впливу саплементації хрому на антропометричних показників в осіб з ожирінням та надмірною масою тіла. Проаналізовано 19 досліджень, придатних для статистичного об'єднання, включено результати 1316 учасників різного віку та статі. Аналіз даних показав деяке поліпшення антропометричних показників серед пацієнтів з ожирінням: зниження маси тіла (середня різниця:  $-0,75$  кг, 95% довірчий інтервал,  $-1,04$ ,  $-0,45$ ,  $p < 0,001$ ), індекс маси тіла (середня різниця:  $-0,40$  кг, 95% довірчий інтервал,  $-0,66$ ,  $-0,13$ ,  $p = 0,003$ ) і відсоток жиру в організмі (середня різниця:  $-0,68$  кг, 95% довірчий інтервал,  $-1,32$ ,  $-0,03$ ,  $p = 0,04$ ) в осіб із зайвою вагою / ожирінням. У контрольній групі змін не виявлено. Найкращі результати спостерігалися в дослідженнях, тривалість яких становила менше 12 тижнів, а доза саплементованого хрому — менше 400 мкг/добу. Однак, на думку авторів, ефект середній, а клінічна значущість хрому як засобу для зниження маси тіла сумнівна. Автори також наголошують на необхідності проведення додаткових досліджень для досконалішого вивчення впливу цього мікроелемента на масу тіла, особливо в пацієнтів із деякими супутніми захворюваннями [42].

У 2021 р. опубліковано дослідження, проведене в Китаї за участю 6754 пацієнтів віком від 18 років. Усіх досліджуваних поділено на дві групи. Перша включала в себе пацієнтів з артеріальною гіпертензією, друга — контрольна. Вивчали дані артеріального тиску та рівень 12 мікроелементів у сироватці крові. Результати дослідження показали, що за наявності артеріальної гіпертензії рівень хрому

в сироватці крові нижчий, ніж у контрольній групі (перша група —  $8,77 \pm 10,12$  мкг/л; друга група —  $10,12 \pm 10,72$  мкг/л). Автори наголошують на необхідності подальших досліджень, які допомогли б встановити наявність або відсутність взаємозв'язку зниження рівня хрому в організмі та розвитку артеріальної гіпертензії [50].

У 2020 р. опубліковано дослідження, метою якого стало вивчення рівня різних мікроелементів у сироватці крові та волоссі пацієнтів з ожирінням та з нормальною масою тіла. Проводили статистичну обробку даних 395 пацієнтів (199 — з нормальною масою тіла, 196 — з ожирінням). Рівень мікроелементів визначали за допомогою мас-спектрометрії з індуктивнозв'язаною плазмою в NexION 300D (PerkinElmer Inc., США). У результаті дослідження встановлено, що рівень хрому в сироватці крові людей з ожирінням на 47% нижчий, ніж в осіб із нормальною масою тіла. У регресійній моделі, скорегованій на вік і стать, рівень хрому у волоссі був обернено пропорційним індексу маси тіла [39].

Отже, у результаті багатьох досліджень показано статистично значущу роль хрому та його змін в організмі людини при ожирінні, артеріальній гіпертензії, інших захворюваннях. Однак окремими дослідниками виявлено тенденцію до змін вмісту хрому в пацієнтів з ожирінням та артеріальною гіпертензією, але достовірних даних не отримано. Такі результати вказують на необхідність подальших досліджень вивчення ролі хрому в перебігу соматичних захворювань.

Нами на базі Дитячої клінічної лікарні № 5 міста Києва проведено дослідження щодо визначення вмісту хрому у волоссі дітей. Обстежено 63 дитини віком від 8 до 18 років, які спостерігались у лікаря з приводу ожиріння, артеріальної гіпертензії або їх поєднання. Усім дітям проведено вимір антропометричних показників (маса тіла, зріст, індекс маси тіла), добовий моніторинг артеріального тиску (апарат «Meditech АВРМ-04», Угорщина), аналіз прикореневої частини волосся на вміст хрому за допомогою рентгенфлуоресцентної спектрометрії в лабораторії НТЦ «Віріа» (МВВ № 081/12-4502-00 від 21.07.00, атестований Українським державним НВЦ стандартизації, метрології та сертифікації Укр ЦМС) на аналізаторі «ElvaX-med». Усіх дітей поділено на три групи: до першої

залучено дітей ( $n=40$ ) з нормальною масою тіла та нормальним артеріальним тиском; до другої ( $n=10$ ) – з ожирінням та нормальним артеріальним тиском; до третьої ( $n=13$ ) – з ожирінням у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Статистичну обробку даних проведено в програмі «MedStat» (Ю.Є. Лях, В.Г. Гур'янов). Розподіл отриманих результатів на нормальність перевірено за допомогою критерію Шапіро–Уїлка, закон розподілу для всіх досліджуваних груп не відрізнявся від нормального. Результати дослідження наведено у вигляді середнього значення ( $\bar{X}$ ) та середнього квадратичного відхилення (SD). Порівняння середніх значень у трьох незалежних групах проведено за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу, по-стеріорні порівняння – за критерієм Шеффе [10]. Для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп як критичний рівень значущості ( $p$ ) прийнято  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано відповідно до міжнародних принципів проведення клінічних досліджень GCP, GLP. Протокол дослідження затверджено на засіданні Комісії з питань біоетичної експертизи при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (№ 127 від 2 грудня 2019 року).

Вміст хрому у волоссі дітей першої досліджуваної групи (здорові діти) становив  $0,28 \pm 0,12$  мкг/г ( $\bar{X} \pm SD$ ), що відповідає нормі. У другій досліджуваній групі рівень хрому був дещо нижчим і становив  $0,24 \pm 0,08$  мкг/г, однак достовірної різниці між результатами в першій та другій групах не виявлено ( $p=0,59$ ). Рівень хрому в дітей третьої групи становив  $0,17 \pm 0,05$  мкг/г, що статистично відрізнялося від показників у першій досліджуваній групі ( $p < 0,01$ ). Отримані результати вказують на те, що за наявності ожиріння в пацієнтів спостерігається тенденція до зменшення вмісту хрому у волоссі. При коморбідності артеріальної гіпертензії з ожирінням рівень хрому в організмі пацієнтів достовірно нижчий, ніж у здорових дітей. Однак достовірності між показниками вмісту хрому в дітей другої та третьої груп не виявлено. Це підкреслює з найбільшою вірогідністю, що саме при ожирінні відбуваються зміни вмісту хрому.

Ряд досліджень присвячено застосуванню препаратів хрому в терапії ожиріння. На користь застосування хрому в лікуванні

ожиріння свідчать результати метааналізу, опублікованого у 2021 р. [38]. Авторами проаналізовано 38 досліджень (41 лікувальна група, 7605 учасників), доступних на ресурсах «PubMed» / «Medline», «Scopus», «Web of sciences», «Google Scholar» та бібліотеці Кокрейна, опублікованих до серпня 2020 року. Виявлено, що хром значно знижує рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності. Однак антропометричні дані пацієнтів не були в полі зору дослідників.

У 2021 р. опубліковано метааналіз 11 досліджень за участю 637 учасників дорослого віку. Вивчали вплив саплементації хрому на артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Оцінка отриманих результатів показала зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску в пацієнтів, які отримували дотацію хрому (середня різниця систолічного артеріального тиску – 2,51 мм рт. ст.; 95% довірчий інтервал – від 4,97 до -0,05,  $p=0,04$ ; середня різниця діастолічного артеріального тиску – 2,51 мм рт. ст.; 95% довірчий інтервал – від 1,96 до -0,12,  $p=0,026$ ). Антропометричні дані не були в полі зору дослідників [16].

Отже, незважаючи на значну кількість проведених досліджень, на сьогодні продовжують вивчати роль хрому в організмі людини. Більшість літературних джерел вказують на лікувальні властивості хрому при ожирінні. Водночас окремі дослідники не виявили такого позитивного впливу [37,38,42,47].

Також недостатньо досліджень, які б вивчали роль цього мікроелемента при коморбідності ожиріння з артеріальною гіпертензією та при ізольованій артеріальній гіпертензії [16]. Звертає на себе увагу те, що майже всі дослідження проведені серед дорослого населення. У літературних джерелах є поодинокі повідомлення щодо впливу дефіциту хрому на розвиток когнітивних порушень у дітей різних вікових груп [13,18,49]. Вивчали рівень хрому в організмі дітей, які отримували хіміотерапію з метою лікування гострого лімфобластного лейкозу [3]. Також проводили дослідження щодо рівня хрому в дітей різного віку, які отримують парентеральне харчування [48]. Однак масштабних досліджень, які б вивчали ефект від саплементації хрому в дітей при ожирінні, артеріальній гіпертензії або їх поєднанні, не проводили.

## Висновки

Сьогодні роль хрому в лікуванні й профілактиці ожиріння та артеріальної гіпертензії продовжують вивчати. За даними літературних джерел, у разі зниження рівня хрому в плазмі крові пацієнтів статистично достовірно частіше реєструють ожиріння та артеріальну гіпертензію.

За даними систематичних оглядів, саплементация хрому сприяє зниженню маси тіла, а

також систолічного і діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з ожирінням та артеріальною гіпертензією.

У результаті проведеного дослідження виявлено, що рівень хрому у волоссі дітей шкільного віку за наявності артеріальної гіпертензії в поєднанні з ожирінням статистично достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчий, ніж у здорових одноклітків.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Akhtar A, Dhaliwal J, Saroj P et al. (2020). Chromium picolinate attenuates cognitive deficit in ICV-STZ rat paradigm of sporadic Alzheimer's-like dementia via targeting neuroinflammatory and IRS-1/PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  pathway. *Inflammo pharmacology*. 28 (2): 385–400. doi: 10.1007/s10787-019-00681-7.
- Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. (2019). Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes*. 14 (9). doi: 10.1111/ijpo.12532.
- Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. (2020). Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients*. 12 (6): 1864. doi: 10.3390/nu12061864.
- Dworzański W, Sembratowicz I, Cholewińska E et al. (2021). Effects of Different Chromium Compounds on Hematology and Inflammatory Cytokines in Rats Fed High-Fat Diet. *Front Immunol*. 12: 614000. doi: 10.3389/fimmu.2021.614000.
- Dzhuryak VS, Bondarchuk IV, Sydoruk LP et al. (2017). The risk of chronic kidney disease and diabetes mellitus in patients with arterial hypertension. *Simeina medytsyna*. 2: 51–54.
- Gabel K, Hoddy KK, Varady KA. (2019). Safety of 8-h time restricted feeding in adults with obesity. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolism*. 44 (1): 107–109. doi: 10.1139/apnm-2018-0389.
- Garwood P. (2017). Tenfold increase in childhood and adolescent obesity in four decades: new study by Imperial College London and WHO. World Health Organization. URL: <http://surl.li/bvubw>.
- Guarneri F, Costa C, Cannavò SP et al. (2017). Release of nickel and chromium in common foods during cooking in 18/10 (grade 316) stainless steel pots. *Contact Dermatitis*. 76 (1): 40–48. doi: 10.1111/cod.12692.
- Heshmati J, Omani-Samani R, Vesali S et al. (2018). The Effects of Supplementation with Chromium on Insulin Resistance Indices in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Horm Metab Res*. 50 (3): 193–200. doi: 10.1055/s-0044-101835.
- Hurianov VH, Liakh Yule, Parii VD. (2018). Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezultativ medychnykh doslidzhen u paketi EZR. Kyiv: Vistka: 208.
- Hyshchak TV, Marushko YuV. (2016). Adaptation phase in children with primary hypertension. *Sovremennaya pediatriya*. 7 (79): 88–93. doi: 10.15574/SP.2016.79.88.
- Imanparast F, Javaheri J, Kamankesh F et al. (2020). The effects of chromium and vitamin D<sub>3</sub> co-supplementation on insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha in type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 45 (5): 471–477. doi: 10.1139/apnm-2019-0113.
- Islam GMR, Rahman MM, Hasan MI et al. (2022). Hair, serum and urine chromium levels in children with cognitive defects: A systematic review and meta-analysis of case control studies. *Chemosphere*. 291 (2): 133017. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.133017.
- Khodavirdipour A, Haddadi F, Keshavarzi S. (2020). Chromium Supplementation; Negotiation with Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia and Depression. *J Diabetes Metab Disord*. 19 (1): 585–595. doi: 10.1007/s40200-020-00501-8.
- Kooshki F, Tutunchi H, Vajdi M et al. (2021). A Comprehensive insight into the effect of chromium supplementation on oxidative stress indices in diabetes mellitus: A systematic review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 48 (3): 291–309. doi: 10.1111/1440-1681.13462.
- Lari A, Fatahi S, Sohoul MH et al. (2021). F The Impact of Chromium Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 28 (4): 333–342. doi: 10.1007/s40292-021-00456-8.
- Marushko Y, Hyshchak T, Marushko T, Onufriev O, Zlobynets A, Khomych O. (2020). Health-related quality of life in pediatric patients with high-normal blood pressure and primary arterial hypertension. *Family Medicine & Primary Care Review*. 22 (4): 291–296. doi: 10.5114/fmpcr.2020.100433.
- Marushko Yu, Tarynska O. (2014). The level of chrome in children's hair. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2: 47–49.
- Marushko Y, Kostynska N, Hyshchak T. (2021). Exercise tolerance of school-age children with hypertension, considering body weight. *Zaporozhye Medical Journal*. 23, 4 (127): 509–515.
- Molz P, Molz WA, Dallemole DR et al. (2021). Potential Ameliorative Effects of Chromium Supplementation on Glucose Metabolism, Obesity, and Genomic Stability in Prediabetic Rat Model. *Biol Trace Elem Res*. 199 (5): 1893–1899. doi: 10.1007/s12011-020-02299-1.
- Moradi F, Maleki V, Saleh-Ghadimi S et al. (2019). Potential roles of chromium on inflammatory biomarkers in diabetes: A Systematic. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 46 (11): 975–983. doi: 10.1111/1440-1681.13144.
- Netyazhenko VZ, Bazhenova NM. (2020). The effect of obesity on the state of platelet-plasma hemostasis in patients with essential hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *Simeina medytsyna*. 4: 56–62.
- Ngala RA, Awe MA, Nsiah P. (2018). The effects of plasma chromium on lipid profile, glucose metabolism

- and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. A case — control study. *PLoS One*. 13: 7. doi: 10.1371/journal.pone.0197977.
24. Novokshanova AL. (2018). *Byokhymyia dlia tekhnolohov v 2 ch. Chast 2. 2-e yzd. Uchebnyk y praktykum dlia bakalavryata*. Moskva: 302.
25. Nyambuya TM, Djudla PV, Mxinwa V, Nkambule BB. (2020). Obesity-related asthma in children is characterized by T-helper 1 rather than T-helper 2 immune response: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 125 (4): 425–432. doi: 10.1016/j.anaai.2020.06.020.
26. Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. (2013). Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev*. 14 (6): 496–507. doi: 10.1111/obr.12026.
27. Psarova V. (2019). Activity of the System of Oxidative Stress as Antioxidant Protection in Hypertension with Different Classes of Obesity. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 4 (4): 124–129.
28. Psarova V. (2019). Dependence of the activity of the system of oxidative stress — antioxidant protection on insulin resistance in patients with essential hypertension and obesity. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 7 (4): 323–328. doi: 10.21272/eumj.
29. Reutina SV. (2009). The role of chromium in the person's organism. *RUDN Journal of Ecology and Life Safety*. 4: 50–55.
30. Sadogurska KV, Kaplunenko VG, Chekman IS. (2014). Chromium and nanochromium: properties, prospects of application in medical practice. *Ukrainian medical journal*. 1 (99): 14–16.
31. Shahid M, Shamshada S, Rafiq M et al. (2017). Chromium speciation, bioavailability, uptake, toxicity and detoxification in soil-plant system: A review. *Chemosphere*. 178: 513–533. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.03.074.
32. Skalnyi A, Zaitseva Y, Tynkov A. (2018). *Mykrotlementy y sport. Personalizovannaia korrektsiia elementnoho statusa*. Moskva: 288.
33. Skalnyi AV, Rudakov YA, Notova SV et al. (2005). *Byoelementolohyia: osnovnye poniatiia y termyny termynolohycheskyi slovar*. Orenburh: 50.
34. Skalnyi AV. (2004). *Khymycheskye elementy v fyziolohyy y ekolohyicheloveka*. Moskva: 216.
35. Spears JW, Lloyd KE, Krafka K. (2017). Chromium concentrations in ruminant feed ingredients. *J Dairy Sci*. 100 (5): 3584–3590. doi: 10.3168/jds.2016-12153.
36. Tang X, Huang Y, Li Y et al. (2021). Study on detoxification and removal mechanisms of hexavalent chromium by microorganisms. *Ecotoxicol Environ Saf*. 208: 111699. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111699.
37. Tang XL, Sun Z, Gong L. (2018). Chromium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 44 (1): 134–143. doi: 10.1111/jog.13462.
38. Tarrahi MJ, Tarrahi MA, Rafiee M et al. (2021). The effects of chromium supplementation on lipid profile in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 164: 105308. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105308.
39. Tinkov AA, Skalnaya MG, Ajsuvakova OP et al. (2021). Selenium, Zinc, Chromium, and Vanadium Levels in Serum, Hair, and Urine Samples of Obese Adults Assessed by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Biol Trace Elem Res*. 199 (2): 490–499. doi: 10.1007/s12011-020-02177-w.
40. Tkachenko VI, Bagro TO. (2020). The impact of stress on pathogenetic mechanisms of obesity (Systematic review). *Family Medicine*. 4: 88–91. doi: 10.37987/1997-9894.2016.1-2(197-8).203418.
41. Tkachenko VI, Bahro TO, Vydyborets' NV et al. (2016). Metabolic syndrome: diagnostics and prevention in family doctor practice. *Medicine of Ukraine*. 1–2 (197–198): 42–45.
42. Tsang C, Taghizadeh M, Aghabagheri E et al. (2019). A meta-analysis of the effect of chromium supplementation on anthropometric indices of subjects with overweight or obesity. *Clin Obes*. 9: 4. doi: 10.1111/cob.12313.
43. Tulasiand G, Jayantha Rao K. (2014). Essentiality of chromium for human health and dietary nutrition. *Journal of Entomology and Zoology Studies*. 2 (1): 107–108.
44. Vincent JB, Lukaski HC. (2018). Chromium. *Adv Nutr*. 9 (4): 505–506. doi: 10.1093/advances/nmx021.
45. Vincent JB. (2017). New Evidence against Chromium as an Essential Trace Element. *J Nutr*. 147 (12): 2212–2219. doi: 10.3945/jn.117.255901.
46. Vincent JB. (2019). Effects of chromium supplementation on body composition, human and animal health, and insulin and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 22 (6): 483–489. doi: 10.1097/MCO.0000000000000604.
47. Willoughby D, Hewlings S, Kalman D. (2018). Body Composition Changes in Weight Loss: Strategies and Supplementation for Maintaining Lean Body Mass, a Brief Review. *Nutrients*. 10 (12): 1876. doi: 10.3390/nu10121876.
48. Zemrani B, McCallum Z, Bines JE. (2018). Trace Element Provision in Parenteral Nutrition in Children: One Size Does Not Fit All. *Nutrients*. 10 (11): 1819. doi: 10.3390/nu10111819.
49. Zhang J, Lin J, Zhao X et al. (2022). Trace Element Changes in the Plasma of Autism Spectrum Disorder Children and the Positive Correlation Between Chromium and Vanadium. *Biol Trace Elem Res*. doi: 10.1007/s12011-021-03082-6.
50. Zhang Z, Zhao S, Wu H et al. (2022). Cross-sectional study: Relationship between serum trace elements and hypertension. *J Trace Elem Med Biol*. 69: 126893. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126893.

**Відомості про авторів:**

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

**Костинська Наталія Георгіївна** — PhD-аспірант каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-1922-3381>.

**Гишак Тетяна Віталіївна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії післядипломної освіти, НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Тараса Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

**Марушко Тетяна Вікторівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <http://orcid.org/0000-0002-0442-2695>.

Стаття надійшла до редакції 03.01.2022 р., прийнята до друку 18.04.2022 р.



**О.Р. Боярчук**

## Сучасні підходи до лікування вроджених нейтропеній

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 80-84. doi 10.15574/SP.2022.123.80

**For citation:** Boyarchuk OR. (2022). Modern approaches to the treatment of congenital neutropenia. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 80-84. doi 10.15574/SP.2022.123.80.

Нейтропенії часто зустрічаються в практиці як лікарів первинної ланки, так і лікарів-спеціалістів. Вроджені нейтропенії є рідкісними захворюваннями, вони можуть бути як ізольованими самостійними захворюваннями, так і супроводжувати низку інших вроджених помилок імунітету. Клінічний перебіг нейтропеній може коливатися від безсимптомного при легкій формі до життєзагрозливих інфекцій при тяжкій формі. Лікування вроджених нейтропеній до сьогодні залишається проблематичним. Найбільш поширеним і доступним методом лікування тяжких вроджених нейтропеній є гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, хоча він кардинально не лікує захворювання та не попереджає розвитку злоякісного перетворення. З іншого боку, застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора в правильно підібраних дозах дає змогу поліпшити клінічний перебіг хвороби, якість життя пацієнтів, уникати тяжких септичних ускладнень. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин є ефективним методом лікування тяжких вроджених нейтропеній, які не відповідають на терапію гранулоцитарним фактором. Сучасні методи генетичної корекції відкривають нові перспективи в лікуванні пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вроджені нейтропенії, лікування, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

### Modern approaches to the treatment of congenital neutropenia

**O.R. Boyarchuk**

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Neutropenia is common in the practice of both primary care physicians and physicians of sub-speciality. Congenital neutropenia are rare diseases; they can be both isolated independent diseases and accompany a number of other inborn errors of immunity. The clinical course of neutropenia can range from asymptomatic in patients with mild neutropenia to life-threatening infections in cases of severe neutropenia. Treatment of congenital neutropenia remains disputable to this day. The most common and accessible method of treatment of severe congenital neutropenia is granulocyte colony-stimulating factor, although it does not cure the disease and does not prevent the development of malignant transformation. On the other hand, the use of granulocyte colony-stimulating factor in the correct doses can improve the clinical course of the disease, the quality of life of patients, avoid severe septic complications. Hematopoietic stem cell transplant is an effective treatment for severe congenital neutropenia that does not respond to granulocyte colony-stimulating factor therapy. Modern methods of genetic therapy open new perspectives in the treatment of patients with severe congenital neutropenia.

No conflict of interests was declared by the author.

**Key words:** congenital neutropenia, treatment, Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF).

Нейтропенії в дітей досить часто зустрічаються в практиці як лікарів первинної ланки, так і лікарів-спеціалістів, діагностуються в разі зменшення абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) <1500/мкл, а в дітей першого року життя – <1000/мкл [12,14]. Рівень нейтрофілів <500/мкл вказує на тяжкий ступінь нейтропенії [12].

Загалом нейтропенії поділяють на транзиторні (гострі) або хронічні (персистуючі) [2], а також на вроджені (первинні) і набуті (вторинні) [4,12]. При первинних нейтропеніях спостерігаються вроджені помилки імунітету, які призводять до порушення дозрівання мієлоїдних і стовбурових клітин. При вторинних нейтропеніях на кількість нейтрофілів впливають зовнішні фактори.

Серед причин вторинних нейтропеній виділяють такі:

- віруси (цитомегаловірус, Епштейн–Бар вірус, ВІЛ, грип, вірусні гепатити, парвовірус В19, епідемічний паротит, віруси кори та краснухи) [12,28];

- бактеріальні інфекції (кашлюк, туберкульоз, черевний тиф, паратиф);
- найпростіші (*Plasmodium vivax*, *P. falciparum*) [28];
- лікарські засоби (антимікробні – пеніциліни, триметроприн/сульфаметоксазол; антиконвульсанти – карбамазепін, вальпроат; антипсихотичні – клозапін, оланзапін, фенотіазін; інші);
- захворювання крові (гострий лейкоз, мієлодиспластичний синдром – МДС);
- системні захворювання сполучної тканини;
- дефіцит певних нутрієнтів (вітаміну В<sub>12</sub>, фолатів, міді) [28].

Вроджені нейтропенії є гетерогенними захворюваннями, що включають низку генетичних захворювань (понад 20 генетичних дефектів) із групи вроджених дефектів кількості і/або функції фагоцитів [34]. Вроджені нейтропенії є рідкісними захворюваннями, їх поширеність становить близько 10 випадків на 1 млн населення [17]. Вроджені нейтропенії можуть бути ізольованими (тяжкі вроджені

нейтропенії, циклічні нейтропенії) або синдромом при низці інших вроджених помилок імунітету (синдром Чедіа—Гіаші, синдром Коена, синдром Грисчеллі 2-го типу, синдром Германського—Пудлака 2-го типу, гіпер-IgM синдром, WHIM-синдром, гіпоплазія хрящів і волосся, імунно-кісткова дисплазія Шимке, вроджений дискератоз, анемія Фанконі, синдром Швахмана—Даймонда, хвороба накопичення глікогену типу 1b, синдром Барта, синдром Пірсона) [12,28].

Найчастішими причинами вроджених нейтропеній є генетичні мутації в ELANE (дефіцит еластази), HAX1 (HAX1 дефіцит або хвороба Костмана), GFI1 (GFI 1 дефіциту), TAZ (синдром Барта), VPS13B (синдром Коена) [4,16,18]. Декілька генів (SBDS, DNAJC21, EFL1) відіграють роль у розвитку синдрому Швахмана—Даймонда [34]. Протягом останніх років описано новий варіант вроджених нейтропеній, спричинений мутаціями в гені SRP54 із симптомами, подібними до синдрому Швахмана—Даймонда [3]. Цей тип нейтропеній став другою за поширеністю причиною вроджених нейтропеній із затримкою дозрівання у французькому реєстрі вроджених нейтропеній [3]. Серед інших причин вроджених нейтропеній виділяють певні метаболічні захворювання та синдром недостатності кісткового мозку [33]. Не слід забувати про автоімунні нейтропенії, пов'язані з циркулюючими антинейтрофільними антитілами, які призводять до руйнування нейтрофілів [14]. Серед автоімунних нейтропеній виділяють алоімунну нейтропенію новонароджених. Вона розвивається через трансплacentарну передачу материнських антитіл та їх взаємодію з антигенами нейтрофілів плода.

Проте в чверті дітей з вродженими нейтропеніями генетичні дефекти так і не вдається визначити [3].

Клінічний перебіг нейтропеній залежить від ступеня тяжкості: від безсимптомного при легких формах до життєзагрозливих інфекцій при тяжких формах [7,12]. При тяжких вроджених нейтропеніях гарячка та рецидивні інфекції спостерігаються з першого року життя дітей [6,10,32]. Зазвичай це тяжкі бактеріальні інфекції, у тому числі сепсис, спричинені *S. aureus*, *Pseudomonas*, *E. coli* [32]. Характерною клінічною ознакою є ураження слизових оболонок та шкіри, що супроводжується рецидивними афтозними стоматитами,

гінгівітами [1,12]. При окремих варіантах спостерігаються неврологічні порушення, затримка психомоторного розвитку, порушення функції підшлункової залози [3,12,38].

Проте, незважаючи на ранній дебют клінічних симптомів і можливість діагностики за допомогою загального аналізу крові, зокрема визначення АКН, розпізнавання хвороби досить часто буває із запізненням [7,8], що потребує підвищення настороженості лікарів, медичної спільноти щодо діагностики нейтропеній у дітей [9,20].

Лікування вроджених нейтропеній також залишається проблематичним. При повторних стоматитах, хронічному гінгівіті важливе значення має гігієна ротової порожнини [12,13,33]. У разі виникнення інфекцій призначають антибактеріальну терапію [11,13,14,31]. Проте антибактеріальна терапія, незважаючи на важливу роль у лікуванні інфекцій, має симптоматичне значення, вона не впливає на рівень нейтрофілів, зниження яких є причиною тяжких інфекцій. А саме рівень нейтрофілів впливає на тяжкість інфекційного процесу. Тому основним завданням лікування є підвищення рівня нейтрофілів.

Саме з цією метою в дітей з вродженими нейтропеніями застосовують гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF) — глікопротеїн, який стимулює вироблення нейтрофілів у кістковому мозку та їх викид у кров [5,38].

G-CSF не лікує хвороби, проте підвищення рівня нейтрофілів  $\geq 1000$ /мкл зменшує кількість і тяжкість інфекцій, знижує потребу в застосуванні антибіотиків, поліпшує якість життя дитини та підвищує шанси на виживання [31,33].

Дозування та режим введення G-CSF часто є предметом дискусії. Доза G-CSF для досягнення нормального рівня циркулюючих нейтрофілів і для запобігання розвитку гарячки та інфекцій може відрізнитися в різних пацієнтів [1]. Це залежить від типу вродженої нейтропенії та її тяжкості.

Зазвичай рекомендують дози 1–3 мкг/кг/добу щодня або через добу [13,14]. Інструкції до препарату рекомендують при хронічних тяжких нейтропеніях: 1,2 мкг/кг — при ідіопатичних нейтропеніях; 2,1 мкг/кг — при циклічних нейтропеніях; 6,0 мкг/кг — при спадкових нейтропеніях. Проте нейтропенії, спричинені різними мутаціями, дають різні

відповіді на лікування і потребують індивідуального підбору доз лікування. Зокрема, при синдромі Костмана, асоційованому з мутацією в *НАХ1*, зазвичай ефективною є доза 5 мкг/кг/добу [14]. Пацієнтам, які не відповідають на лікування, рекомендують підвищити дозу до 8–10 мкг/кг/добу.

Рекомендують і різні режими введення: тривалі (регулярні) і переривчасті (з перервами). Постійне довготривале лікування G-CSF зазвичай призначають щодоби або через добу в низьких дозах [14]. У більшості (90%) випадків лікування є ефективним, проте важливим є прихильність пацієнта до повторних підшкірних ін'єкцій [14,33].

Переривчасту терапію G-CSF, або ін'єкції G-CSF, лише в період нейтропеній найчастіше призначають за циклічного перебігу, таку схему вважають складнішою і менш ефективною [14].

Були спроби лікування вроджених нейтропеній пролонгованими формами G-CSF, зокрема пегфілграстимом, який можна застосовувати 1 раз на 1 або 2 тижні [2]. У пацієнтів із вродженими нейтропеніями його призначали за різними схемами: від 2 ін'єкцій кожні 7 днів до 1 ін'єкції кожні 30 днів [2]. Проте препарат не набув широкого застосування у зв'язку з частими побічними ефектами та іноді з низькою ефективністю [2].

Окремі наукові роботи показують, що лікування вітаміном В<sub>3</sub> поліпшує відповідь на G-CSF у пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями [15].

Однією з причин низької прихильності до лікування G-CSF є побічні ефекти [14]. Найчастіше спостерігається біль у кістках і біль голови [28]. Серед інших побічних ефектів — спленомегалія, тромбоцитопенія, остеопенія, остеопорози, васкуліти, шкірні висипання [33]. Найбільш суттєвою пересторогою є ризик виникнення гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) або МДС [21,23,33]. Хоча питання розвитку онкопатології в разі застосування G-CSF на сьогодні ставиться під сумнів, оскільки низка тяжких вроджених нейтропеній також мають підвищений ризик розвитку малігнізації [32]. Тому питання впливу терапії G-CSF на розвиток певних онкологічних захворювань є суперечливим [33]. Пацієнти з циклічними нейтропеніями, асоційованими з мутацією в гені *ELANE*, пацієнти з синдромом Швахмана—Даймонда мають надзвичайно низький ри-

зик розвитку мієлоїдних пухлин [14,25]. Тоді як ризик розвитку МДС, ГМЛ у пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями, спричиненими мутацією в гені *ELANE*, і в пацієнтів із синдромом Костмана становить 20–30% [22,30]. Збільшення дози G-CSF до 8–10 мкг/кг/добу при поганій відповіді на нижчі дози також корелює з підвищеним ризиком розвитку ГМЛ [14]. Тому в лікуванні нейтропеній G-CSF рекомендують проводити загальний аналіз крові кілька разів на рік та періодичну оцінку кісткового мозку, принаймні 1 раз на рік, щоб не пропустити розвитку МДС або ГМЛ [14,32].

Окрім того, 10% пацієнтів із вродженими нейтропеніями не відповідають на терапію G-CSF, що спонукає до пошуку інших альтернативних методів лікування [13,33]. Трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) на сьогодні також розглядають як метод лікування тяжких нейтропеній, які не відповідають на лікування G-CSF, та для пацієнтів, у яких розвинулись ГМЛ/МДС [19,33]. Враховуючи низку ризиків, асоційованих з ТГСК, а також імовірні труднощі з пошуком донора, метод не розглядають як рутинний для всіх пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями. Хоча останніми роками кондиціонування зниженої інтенсивності і проведення ТГСК до розвитку злоякісного новоутворення збільшили шанси на позитивний результат при ТГСК [19,29]. Набуті мутації в генах *CSF3R* і *RUNX1* мають високий ризик розвитку онкопроцесів, і такі пацієнти є насамперед кандидатами для ТГСК [32,33].

Останніми роками ведуть пошуки й інших методів лікування, які б були ефективними в лікуванні вроджених нейтропеній, не мали тяжких побічних наслідків і попереджали розвиток малігнізації [33,35].

У разі тяжких вроджених нейтропеній, асоційованих із мутацією в гені *ELANE*, розробляють методи, які базуються на інгібіторах нейтрофільної еластази, що призводить до зменшення апоптозу та підвищення виживання нейтрофілів [24].

Останніми роками розробляють методи генної інженерії, зокрема CRISPR/Cas9 генні технології, спрямовані на повне одужання та попередження розвитку малігнізації [27,29,36].

Іншим перспективним напрямком є генетична корекція на основі індукованих плю-

рипотентних стовбурових клітин [26,37]. У пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями, спричиненими мутацією в гені NAX1, виявили поліпшення дефектного гранулопоезу [37].

### Висновки

Отже, G-CSF на сьогодні є найбільш поширеним і доступним методом лікування тяжких вроджених нейтропеній, особливо в країнах із низьким доступом до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, хоча він кардинально не лікує вроджених нейтропеній та не попереджає розвитку злоякісно-

го перетворення. З іншого боку, застосування G-CSF у правильно підібраних дозах дає змогу поліпшити клінічний перебіг хвороби, підвищити якість життя пацієнтів, уникнути тяжких септичних ускладнень. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин є ефективним методом лікування тяжких вроджених нейтропеній, які не відповідають на терапію G-CSF. Сучасні методи генетичної корекції відкривають нові перспективи в лікуванні пацієнтів із тяжкими вродженими нейтропеніями.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Badolato R, Fontana S, Notarangelo LD, Savoldi G. (2004). Congenital neutropenia: advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 4 (6): 513–521.
- Beaupain B, Leblanc T, Reman et al. (2009). Is pegfilgrastim safe and effective in congenital neutropenia? An analysis of the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer*. 53 (6): 1068–1073.
- Bellanné-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C et al. (2018). Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman–Diamond-like syndrome. *Blood*. 132 (12): 1318–1331.
- Berliner N, Horwitz M, Loughran TP. (2004). Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 63–79.
- Boxer LA. (2012). How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 174–182. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.174.
- Boyarchuk O, Balatska N, Chornomydz I. (2019). Evaluation of warning signs of primary immunodeficiencies. *Pediatrics Polska — Polish Journal of Paediatrics*. 94 (6): 337–341.
- Boyarchuk O, Dmytrash L. (2019). Clinical Manifestations in the Patients with Primary Immunodeficiencies: Data from One Regional Center. *Turkish Journal of Immunology*. 7 (3): 113–119.
- Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. (2019). Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. *Archives of the Balkan Medical Union*. 54 (1): 11–19.
- Boyarchuk O, Lewandowicz-Uszyńska A, Kinash M, Haliyash N, Sahal I, Kovalchuk T. (2018). Physicians' awareness concerning primary immunodeficiencies in the Ternopil Region of Ukraine. *Pediatrics Polska*. 93 (3): 221–228.
- Boyarchuk O, Volokha A, Hariyan T et al. (2019). The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. *Immunol Res*. 67 (4–5): 390–397.
- Boyarchuk O. (2021). Azithromycin and Co-Trimoxazole in Antimicrobial Prophylaxis: Special Emphasis on Primary Immunodeficiencies in Children. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 20 (3): 530–538.
- Chernyshova L, Volokha A, Kostyuchenko L et al. (2013). Дитяча імунологія. Київ: Медуцсына: 720. [Чернишова Л, Волоха А, Костюченко Л та ін. (2013). Дитяча імунологія. Київ: Медицина: 720].
- Dale DC, Cottle TE, Fier CJ et al. (2003). Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *American Journal of Hematology*. 72: 82–93.
- Dale DC. (2017). How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol*. 178 (3): 351–363.
- Deordieva E, Shvets O, Voronin K et al. (2021). Nicotinamide (vitamin B<sub>3</sub>) treatment improves response to G-CSF in severe congenital neutropenia patients. *Br J Haematol*. 192 (4): 788–792.
- Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. (2017). Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol*. 179 (4): 557–574. doi: 10.1111/bjh.14887.
- Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanné-Chantelot C. (2013). Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 27 (1): 1–17.
- Fadeel B, Garwicz D, Carlsson G, Sandstedt B, Nordenskjöld M. (2021). Kostmann disease and other forms of severe congenital neutropenia. *Acta Paediatr*. 110 (11): 2912–2920. doi: 10.1111/apa.16005.
- Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A et al. (2015). Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 126: 1885–1892.
- Hariyan T, Kinash M, Kovalenko R, Boyarchuk O. (2020). Evaluation of awareness about primary immunodeficiencies among physicians before and after implementation of the educational program: A longitudinal study. *PLoS One*. 15 (5): e0233342.
- James RM, Kinsey SE. (2006). The investigation and management of chronic neutropenia in children. *Arch Dis Child*. 91 (10): 852–858.
- Lebel A, Yacobovich J, Krasnov T et al. (2015). Genetic analysis and clinical picture of severe congenital neutropenia in Israel. *Pediatric Blood and Cancer*. 62: 103–108.
- Link DC. (2019). Mechanisms of leukemic transformation in congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 26 (1): 34–40. doi: 10.1097/MOH.0000000000000479.
- Makaryan V, Kelley ML, Fletcher B, Bolyard AA, Aprikyan AA, Dale DC. (2017). Elastase inhibitors as potential therapies

- for ELANE-associated neutropenia. *Journal of leukocyte biology*. 102 (4): 1143–1151.
25. Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA et al. (2015). The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Current Opinion in Hematology*. 22: 3–11.
26. Morishima T, Watanabe K, Niwa A et al. (2014). Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis. *Haematologica*. 99 (1): 19–27.
27. Nasri M, Ritter M, Mir P et al. (2020). CRISPR/Cas9-mediated ELANE knockout enables neutrophilic maturation of primary hematopoietic stem and progenitor cells and induced pluripotent stem cells of severe congenital neutropenia patients. *Haematologica*. 105 (3): 598–609.
28. Newburger PE, Dale DC. (2013). Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Seminars in hematology*. 50 (3): 198–206.
29. Osone S, Imamura T, Fukushima–Nakase Y et al. (2016). Case reports of severe congenital neutropenia treated with unrelated cord blood transplantation with reduced-intensity conditioning. *Journal of Pediatric Hematology-Oncology*. 38: 49–52.
30. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA et al. (2010). Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *British Journal of Haematology*. 150: 196–199.
31. Salehi T, Fazlollahi MR, Maddah M et al. (2012). Prevention and control of infections in patients with severe congenital neutropenia; a follow up study. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 11 (1): 51–56.
32. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. (2017). Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 3: 17032.
33. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. (2019). Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 133: 149–162.
34. Tangye SG, Al–Herz W, Bousfiha A et al. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 40 (1): 24–64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x.
35. Touw IP. (2022). Congenital neutropenia: disease models guiding new treatment strategies. *Curr Opin Hematol*. 29 (1): 27–33.
36. Tran NT, Graf R, Wulf–Goldenberg A et al. (2020). CRISPR–Cas9–Mediated ELANE Mutation Correction in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells to Treat Severe Congenital Neutropenia. *Mol Ther*. 28 (12): 2621–2634.
37. Tulpule A, Kelley JM, Lensch MW et al. (2013). Pluripotent stem cell models of Shwachman–Diamond syndrome reveal a common mechanism for pancreatic and hematopoietic dysfunction. *Cell Stem Cell*. 12 (6): 727–736.
38. Walkovich K, Connelly JA. (2019). Congenital Neutropenia and Rare Functional Phagocyte Disorders in Children. *Hematol Oncol Clin North Am*. 33 (3): 533–551. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.004.

**Відомості про авторів:**

**Боярчук Оксана Романівна** – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. +38(0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.  
Стаття надійшла до редакції 03.01.2022 р., прийнята до друку 18.04.2022 р.

УДК 616.411-007.61+616-008.9-053.2

**О.І. Дорош<sup>1,2</sup>, М.І. Душар<sup>3</sup>, Ю.С. Масинник<sup>4</sup>, М.В. Стегніцька<sup>1</sup>**

## Тирозинемія типу I у дитини: з досвіду гематолога

<sup>1</sup>КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

<sup>3</sup>ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

<sup>4</sup>Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 85-93. doi 10.15574/SP.2022.123.85

**For citation:** Dorosh OI, Dushar MI, Masynnyk YuS, Stegnitskaya MV. (2022). Tyrosinemia type 1 in a child, experience of a hematologist. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 85-93. doi 10.15574/SP.2022.123.85.

Тирозинемія є рідкісним метаболічним захворюванням, яке виникає внаслідок порушення метаболізму амінокислот і може перебігати під «масками» різних захворювань, дебютуючи в дітей різного віку геморагічним синдромом, гепатолієнальним синдромом, гіпоглікемією, рахітоподібним захворюванням, периферичною нейропатією, змінами в гемограмі тощо.

**Клінічний випадок.** Описано захворювання в дівчинки віком 1 рік 7 місяців, що супроводжувалося рецидивними носовими кровотечами, які стали причиною звернення до гематолога. Під час огляду виявлено гепатомегалію з порушенням функції печінки (гіпопротеїнемія, тривала резистентна гіпоглікемія, коагулопатія) із розвитком хронічної печінкової недостатності, асцитом та спленомегалією з ознаками гіперспленізму, асцит, нефромегалію. Проведено диференційну діагностику між онкогематологічним процесом, мієлодиспластичним синдромом і метаболічним захворюванням. Верифіковано тирозинемію типу 1 (hereditary infantile tyrosinemia — HT-1) за сукупністю клінічних і біохімічних, молекулярно-генетичних досліджень. Верифікацію захворювання виконано на підставі спектрометрії амінокислот, ацилкарнітинів, сукциналацетатів і молекулярно-генетичного дослідження. Молекулярно-генетичними дослідженнями, проведеними в лабораторії «INVITAE» (США), виявлено два патогенні варіанти, ідентифіковані в FAH-гені с.1069G>T (p.Glu357\*) та с.554-1G>T, які асоціюються з аутосомно-рецесивною тирозинемією.

Звернуто увагу на важливість диференційної діагностики цього орфанного захворювання. Детально описано спосіб патогенетичної терапії HT-1 із застосуванням зареєстрованого в Україні лікарського препарату Нітізину (орфадину), спеціальної дієти з низьким вмістом фенілаланіну / тирозину, що мають виражену позитивну клінічну дію та запобігають формуванню непоправних інвалідизуючих розладів. Наголошено на необхідності ранньої діагностики HT-1 та підтримано ініціативу МОЗ України щодо планового неонатального скринінгу орфанних захворювань, до переліку яких входить HT-1, оскільки вчасно розпочате лікування поліпшує якість життя пацієнтів. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гепатоспленомегалія, нефромегалія, тирозинемія тип 1, діти.

### Tyrosinemia type 1 in a child, experience of a hematologist. Clinical case

**O.I. Dorosh<sup>1,2</sup>, M.I. Dushar<sup>3</sup>, Yu.S. Masynnyk<sup>4</sup>, M.V. Stegnitskaya<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>CNE of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

<sup>3</sup>SI «Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine», Lviv

<sup>4</sup>Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

Tyrosinemia is a rare metabolic disease resulting from a metabolic disorder of amino acids, which can occur under the «masks» of various diseases, debut as a hemorrhagic syndrome in children of all age groups, hepatolienal syndrome, hypoglycemia, rickets-like disease, peripheral neuropathy.

**Clinical case.** In our publication, we report on a girl at the age of 1 year 7 months who had recurrent nosebleeds, which led to a referral to a hematologist. Examination revealed hepatomegaly with impaired liver function (hypoproteinemia, long-term resistant hypoglycemia, coagulopathy) with the development of chronic liver failure, ascites and splenomegaly with signs of hypersplenism, ascites, and nephromegaly. Differential diagnostics was carried out between oncohematological process, myelodysplastic syndrome (MDS) and metabolic disease. Type 1 tyrosinemia (hereditary infantile tyrosinemia (HT-1)) was verified by a combination of clinical and biochemical, molecular genetic studies. Verification of the disease came from the spectrometry of amino acids, acylcarnitines, succinal acetates and molecular genetic studies. Molecular genetic studies in the INVITAE laboratory, USA revealed two pathogenic variants identified in the FAH gene c.1069G>T (p.Glu357\*) and c.554-1G>T, which are associated with autosomal recessive tyrosinemia. The emphasis in the publication is on the differential diagnosis, the effectiveness of the treatment of this orphan disease. The method of pathogenetic therapy of HT-1 is described in detail, both with the use of the drug nitisinone (orphadin) registered in Ukraine, a special diet with a low content of phenylalanine / tyrosine, which have a pronounced positive clinical effect and prevent the formation of irreversible disabling disorders. We emphasize the need for early diagnosis of HT-1 and support the Ministry of Health of Ukraine in the initiative of routine neonatal screening for orphan diseases, which include HT-1, since timely treatment improves the quality of life in these patients.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** hepatosplenomegaly, nephromegaly, tyrosinemia type 1, children.

## Вступ

**Т**ирозинемія — це рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з дефектом обміну речовин та порушенням метаболізму тирозину, що призводить до накопичення тирозину і похідних та впливає на життєво важливі органи пацієнта. При цьому захворюванні уражуються переважно печінка, нирки, підшлункова залоза, часто спостерігаються неврологічні порушення [2]. Відомі три типи тирозинемії: тип 1 (hereditary infantile tyrosinemia — HT-1) уражує 1 з 100 000 осіб у всьому світі [1,2,8], тип II (синдром Ріхнера—Ханхарта, Richner—Hanhart syndrome) зустрічається в 1 на 250 000 осіб [2,18], а тип III є найбільш рідкісним типом [2]. HT-1 також відома як гепаторенальний тирозиноз, є аутосомно-рецесивним захворюванням, яке спричинене дефіцитом фумарилацетоацетази, що призводить до накопичення токсичних метаболітів фумарилацетоацетату (fumarylacetoacetate — FA), малеїтацетоацетату та сукцинілацетону (succinylacetone — SA), зумовлюючи прогресуюче ураження печінки, синдрому Фанконі та/або рахіту [9,20]. HT-1 може бути гострою (перші кілька днів життя), коли основним проявом хвороби є печінкова недостатність; підгострою (6–12 місяців), коли діти мають переважно ниркові симптоми або рахіт; і хронічною (частіше зустрічається в дорослому віці) [12]. Застосування 2-нітро-4-трифторметилбензоїл-1,3-циклогександіону (2-nitro-4-trifluoromethyl-benzoyl-1,3-cyclohexanedione, NTBC) як методу лікування стало альтернативою трансплантації печінки. NTBC запобігає накопиченню FA та його перетворенню в SA. У вчасно нелікованих дітей із HT-1 зростає ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та підвищується рівень смертності [28].

## Клінічний випадок

Дівчинка віком 1 рік 7 місяців звернулася 30.06.2021 до гематолога зі скаргами на носові кровотечі.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Від батьків пацієнтки отримано інформовану згоду на публікацію цього звіту про випадок і будь-яких супровідних зображень.

Анамнез хвороби: зі слів матері, близько 2 місяців тому з'явилися періодичні носові кровотечі, протягом останніх 4–5 діб — із наростан-

ням. За результатами аналізу крові в дитини виявлено анемію та тромбоцитопенію. Анамнез життя: дитина від I патологічної вагітності, передчасне старіння плаценти на 22-му тижні, 1 артерія, мати перебувала на підтримці. Маса тіла при народженні — 3100 г, дитина розвивалася добре. Анамнез алергологічний не обтяжений. Перенесених захворювань не було. У ранньому віці діагностовано непереносимість лактози (генотип С/С). Профілактичні щеплення — за календарем. Спадковий анамнез не обтяжений. Дані об'єктивного обстеження: стан тяжкий на момент госпіталізації до відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Шкірні покриви блідо-жовті із сіруватим відтінком, чисті. Судинна мальформація — на чолі та переніссі. Гіпотрофія II ст. Маса тіла — 9,8 кг ( $\sigma=5$ ), зріст — 79,5 см ( $\sigma=25$ ). Стигми дизембріогенезу: високе піднебіння, аномальне сповільнене прорізування зубів. Осалгії (-). Периферичні лімфовузли не збільшені. Над легеньми — пуерильне дихання, частота дихання — 24/хв. Тони серця звучні, частота серцевих скорочень — 126/хв. Артеріальний тиск — 90/50 мм рт. ст. Живіт м'який, не болючий, збільшений у розмірах, печінка — +2,5 см, селезінка — +3,0 см з-під краю реберної дуги. Кістково-суглобова система: вальгусна деформація нижніх кінцівок. Обвід голови — 44 см ( $\sigma=25$ ). Менінгеальні симптоми відсутні. Випорожнення сформовані. Психоемоційний розвиток відповідає віку. Загальний аналіз крові (ЗАК): еритроцити (Er) —  $3,47 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін (Гб) — 101 г/л, лейкоцити (Le) —  $9,36 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитарна формула: паличкоядерні нейтрофіли (п) — 1%, сегментоядерні (с) — 2%, базофільні (б) — 0%, еозинофільні (е) — 1%, лімфоцити (л) — 49%, моноцити (м) — 26%, тромбоцити (Тр) — 82 Г/л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 5 мм/год. Біохімічний аналіз крові (БАК): аланінамінотрансфераза — 33,4 МО/л, аспаратамінотрансфераза — 81,2 МО/л, гамма-глутамілтрансфераза — 64,8 МО/л, загальний білірубін — 44,3 мкмоль/л, прямий — 25,2 мкмоль/л, амілаза — 31,2 мг/сл, загальний білок — 58,5 г/л, альбумін — 43,6 г/л, калій — 3,6 ммоль/л, натрій — 139,9 ммоль/л, сечовина — 1,9 ммоль/л, креатинін — 26,0 мкмоль/л, феритин — 36,2 нг/мл, залізо сироватки крові — 8,7 мкмоль/л, глюкоза — 5,59 ммоль/л, С-реактивний білок — <6,0 мг/л, креатинкіназа — 76,0 МО/л, лужна

фосфатаза (ЛФ) — 5077,0 МО/л, кальцій — 2,26 ммоль/л, кальцій іонізований — 1,35 ммоль/л, фосфор — 0,69 ммоль/л, паратгормон — 9,41 пмоль/л, 25-ОН-D — >150 нг/мл, магній — 0,87 ммоль/л, холестерин — 2,81 ммоль/л, тригліцериди — 0,78 ммоль/л, сечова кислота — 76,0 мкмоль/л, альфа-фетопротеїн (АФП) — 33762,0 МО/мл, фолієва кислота — 9,8 нг/мл, вітамін В<sub>12</sub> — 437,0 пмоль/л, церулоплазмін — 9,0 мг/дл, альфа-1-антитрипсин — 187,0 мг/дл, тиреотропний гормон — 5,63 мкМО/мл. Клітинний та гуморальний імунітет — у нормі (IgA — 120,8 мг/100 мл, IgM — 73,9 мг/100 мл, IgG — 781,7 мг/100 мл, IgE — 18,2 Мо/л; CD3 — 56%, CD4 — 30%, CD8 — 19,0%, CD19 — 23,0%, CD16/56 — 10%, хелпери/супресори — 1,5%). Коагулограма: активованій частковий тромбoplastиновий час медіана (Med) 51,2 (мінімум (Min) 27,3 — максимум (Max) 58,8) сек., протромбіновий час Med 25,4 (Min 19,0 — Max >120,0) сек., протромбіновий індекс Med 50,5 (Min 42,0 — Max 66,0) %, фібриноген Med 2,1 (Min 1,55 — Max 2,58) г/л, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ, INR) Med 1,85 (Min 1,58 — Max 2,50).

З метою заперечення гемобластозу та мієлодиспластичного синдрому виконано аспіраційну та трепанаційну біопсію кісткового мозку. Мієлограма: пунктат нормоклітинний, присутні усі паростки гемопоєзу, неопластичним процесом не уражений. Еритропоєз — 14,0%, л — 32,7%, мієлоцити (мц) — 4,0%, метамієлоцити (мтмц) — 0,3%, п — 16,0%, с — 27,0%, е — 0,7%, б — 0,3%, м — 2,7%, бласти — 2,3%. Полімеразно-ланцюгові реакції дослідження експресії MLL гена з детекцією в системі мікročіпового електрофорезу «MultiNAMCE-202» (Shimandzu) — не виявлена. Молекулярно-генетичне дослідження кісткового мозку MLL-гена: t(4;11)(q21;q23) MLL/AF4, t(11;19)(q23;p13.3) MLL/ENL, t(6;11)(q27;q23) MLL/AF6, t(9;11)(p21-22;q23) MLL/AF9, t(10;11)(p11-13;q23) MLL/AF10, t(11;19)(q23;p13.1) MLL/ELL не виявлено. Молекулярно-генетичне ПЛР дослідження кісткового мозку експресії онкогенів із детекцією в реальному часі: t(8;21)(q22;q22) AML1/ETO, inv(16)(p13;q22) CBFB/MYH11 type A,E,D, t(9;22)(q34;q11) BCL/ABL — не виявлено. Молекулярно-цитогенетичне дослідження кісткового мозку: не виявлено MLL-гена, картина гібридизації nuc ish (MLLx2) [100]; не виявлено делеції 7–7q, картина гібридизації

nuc ish (D7Z1x)(7qterx2) [100]; не виявлено делеції 5p, 5q, картина гібридизації nuc ish 5p15.2(D5S23,D5S721x2)5q33-34(CSF1Rx2) [100]; не виявлено делеції 17p13.1, картина гібридизації nuc ish 17p131(TP53x2) [100]; не виявлено делеції t(8;21)(q22;q22), картина гібридизації nuc ish 8q21.3(RUNX1T1x2)21q22(RUNX1x2) [100]. Патогістологічне дослідження трепанобіоптатів (07.07.2021): кістковий мозок відповідає віковій нормі. Морфологічних ознак хвороби накопичення в межах досліджуваних трепанобіоптатів не виявлено. Тим самим заперечено лейкемію та мієлодиспластичний синдром. Аналізи сечі: загальний: колір солом'яно-жовта, прозора, реакція кисла, білок не виявлений, проба (пр.) Сулковича +, лейкоцити 0–1 у полі зору, слиз +. Вміст феніланіну в сечі — 1,0 мг/дл (норма — 0,1–3,0), рН сечі — 6,5, гіперамоноацидурия (+), гомогентезинова кислота (-) (негат.), пр. Бенедикта (+), пр. Фелінга (-), динітрофенілгідазин (ДНФГ) (-), пр. Сулковича (++) , пр. Гайнеса (++) . Вірусологічні дослідження Cito-test Hbs Ag (-), anti-HCV (-) та Covid Ag негативні в матері та дитини. Кал на копрограму: колір жовтий, консистенція м'яка, запах звичайний, пр. Грегерса (+), пр. Трібуле (-), клітковина (++) , крохмальні зерна (++) , неперетравлені м'язові волокна (-), перетравлені м'язові волокна (-), жир нейтральний (+), жирні кислоти (+), мила (-), йодофільна флора (-), слиз (+), кишковий епітелій (-), лейкоцити (-), еозинофіли (-), кристали Шарко–Лейдена (-), кристали білірубину (-), яйця глистів не виявлені, найпростіші не виявлені. Зішкріби на гострики № 3 не виявлені. Електрокардіографія (ЕКГ): метаболічні порушення в міокарді. Гіпоксія міокарда, перевантаження передньобочкових відділів лівого шлуночка (ЛШ). Ехокардіографія (Ехо-КГ) (30.06.2021): фракція викиду міокарда (ФВ) — 66%, відкрите овальне вікно — 4–4,5 мм, дилатація лівих камер, ущільнений і потовщений міокард ЛШ. Структура і функція клапанів не порушена. Відносна мітральна недостатність. Функціонує овальне вікно (можливий дефект міжпередсердної перетинки). Систолічна і діастолічна функція ЛШ добра. Невелика кількість надлишкової рідини в перикарді. (13.07.2021) ФВ — 68%. Помірна дилатація лівого передсердя. Динамічна недостатність мітрального клапана. Ультразвукова діагностика (УЗД): печінка не збільшена в розмірах, нижній край права частка +20 мм, ліва +50 мм із-під ре-



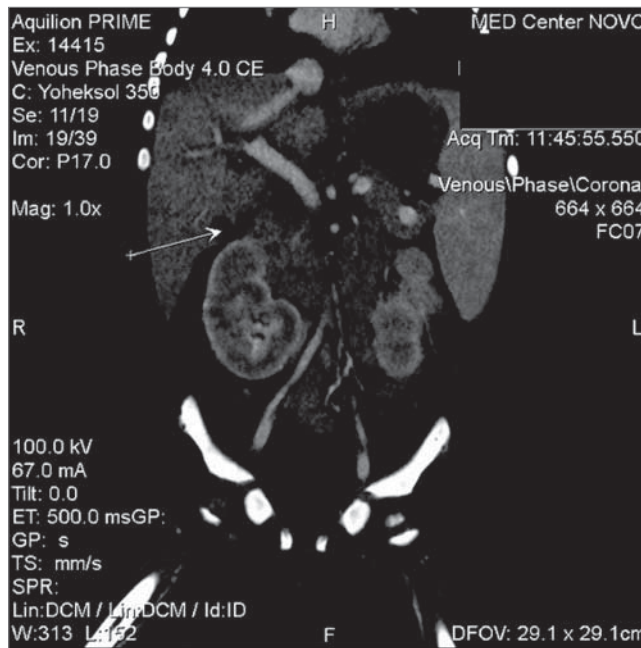
берної дуги, ехогенність паренхіми звичайна, структура дрібнозерниста, неоднорідна. Строма печінки не ущільнена, не потовщена. Підшлункова залоза — контур чіткий, не потовщена, структурно незмінена. Селезінка збільшена, нижній край +25 мм із-під реберної дуги. У паренхімі печінки множинні нечітко виражені гіперехогенні включення округлої форми діаметром 10–12 мм. Жовчний міхур скорочений після вживання їжі. Сечовий міхур акустично прозорий. Стінки не потовщені. Нирки розташовані типово, збільшені в розмірах: ліва — 110x50x46 мм, права — 96x43x43 мм. Товщина паренхіми зліва — 20 мм, справа — 18 мм, ехогенність паренхіми підвищена, кортико-медулярна диференціація збережена. Чашково-мискова система — без ознак дилатації. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. УЗД-ознаки багатовогнищевих ураження печінки. Збільшення розмірів нирок, спленомегалія. Стінки кишечника не потовщені. Рентгенографія органів грудної клітки та черепа в 2 проекціях: легеневі поля — без змін; синуси вільні; серцева тінь — серце розширене в поперечному розмірі. Тінь верхнього середостіння дещо розширена (найімовірніше, за рахунок вилочкової залози). Кістки черепа — без патологічних змін. Кислотно-лужна рівновага крові (рН 7,365) — у межах норми.

Дитині проведено диференційну діагностику між метаболічним захворюванням і неопластичним процесом. Забезпечено ряд консультацій. Оториноларинголог (30.06.2021): хронічний риноаденоїдит, загострення; двобічний середній катаральний отит; аденоїди II ст. Гастроентеролог (01.07.2021): диференціація між глікогенозом, метаболічним захворюванням та захворюванням печінки. Офтальмолог (01.07.2021): рухи очних яблук — у повному обсязі; оптичні середовища прозорі; очне дно — у межах норми. Ендокринолог (01.07.2021): вальгусна деформація нижніх кінцівок; рівень фосфору у крові низький; діагноз — «Фосфат-діабет (?). Гіпофосфатемічний рахіт (?). Рекомендовано: контролювати кальцій фосфор, ЛФ у динаміці». Невролог (01.07.2021): вогнищевих змін центральної нервової системи не виявлено. Генетик (01.07.2021): підозра на метаболічні захворювання (гіпофосфатемія? тирозинемія? та інші циліопатії).

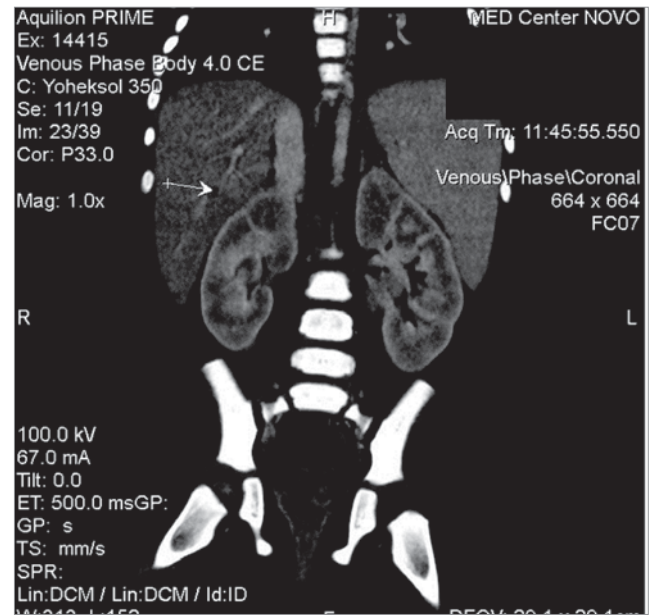
Комп'ютерна томографія (КТ) із контрастом (07.07.2021): під час обстеження головно-

го мозку видимих утворів, вогнищевих змін, деформацій не виявлено. Серединні структури не зміщені. Розміри шлуночкової системи — у межах норми. Контури стовбура мозку чіткі, без деформації. Субарахноїдальні конвексимальні простори вільні. Мозочок звичайних розмірів, гомогенної щільності. Турецьке сидло звичайних розмірів і форми. Пневматизація додаткових пазух носа відповідно до віку. Піраміди скроневих кісток зі збереженою пневматизацією, комірочки соскоподібних відростків — без патологічних включень. Кістки черепа — без патологічних змін. Дифузних і вогнищевих змін у паренхімі легень не виявлено. Пневматизація легень збережена. Судинний малюнок звичайний. Корені легень не змінені, без патологічних включень. Просвіт трахеї і бронхів збережений. Органи середостіння не зміщені, контури судин чіткі, патологічних утворів, збільшених лімфатичних вузлів у середостінні не виявлено, у передньому середостінні — вилочкова залоза. Плевральні листки вісцеральної та міжчасткової плеври не потовщені, у плевральних порожнинах патологічний вміст не візуалізується. Діафрагма розташована типово. М'які тканини грудної клітки — без особливостей. Печінка звичайних розмірів — 126x73x108 мм, із горбистими чіткими контурами, паренхіма печінки неоднорідної щільності та структури, в артеріальну, венозну, відтерміновану фази візуалізуються множинні (більше — у правій частині) гіподенсивні неоднорідні, часом кістоподібні, вогнищеві утворення з нечіткими контурами, найбільшими розмірами (12x8 мм) по медіальному краю V сегмента (рис. 1).

Внутрішньопечінкові та позапечінкові протоки не розширені. Жовчний міхур: контури чіткі, вміст однорідної щільності, ознаки перивезикального набряку. Селезінка розташована типово, збільшена в розмірах — 100x37x107 мм, контури чіткі. Підшлункова залоза не потовщена, звичайних розмірів, однорідної щільності, без видимих вогнищевих змін, протока залози не розширена. Нирки розташовані типово, збільшені (права — 50x41x80 мм, ліва — 48x45x108 мм), контури нирок чіткі, паренхіма потовщена до 24 мм, кортико-медулярна диференціація не чітка, порушена, перфузія знижена, порожниста система не деформована, не розширена. Екскреторна функція нирок збережена. Сечоводи не розширені, без патологічних включень. Наднирники розташовані типово, звичайної форми, не потовщені,



**Рис. 1.** Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини. У паренхімі печінки наявні гіперехогенні вclusions



**Рис. 2.** Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини. Множинні вогнищеві утвори в паренхімі печінки, спленомегалія, збільшення розмірів і порушення перфузії паренхіми нирок

без видимих патологічних утворів. Лімфатичні вузли заочеревинного простору преаортально та парааортально справа, а також перипортально утворюють конгломерат протяжністю дещо вище від рівня відходження черевного стовбура до рівня ниркових артерій, розмірами 25x18 мм. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. М'які тканини черевної стінки — без особливостей. Контури сечового міхура чіткі, стінки не потовщені, патологічних утворів у порожнині сечового міхура не виявлено. Помірна кількість рідинного вмісту в дугласовому просторі товщиною до 9 мм. Жирова клітковина параректальної та сіднично-прямокишкової ямки — без особливостей. Видимі відділи кишечника — без особливостей. Збільшених лімфатичних вузлів у порожнині таза не виявлено. Кістки на рівні сканування — без видимих ознак деструкції. Висновок «Багатовогнищеве ураження печінки. Заочеревинна лімфаденопатія. Спленомегалія. Збільшення розмірів та зниження перфузії паренхіми обох нирок» (рис. 2). Патологічних змін голови, органів грудної клітки та порожнини таза не виявлено.

У динаміці в дівчинки відзначено наростання розмірів живота за рахунок гепато- (+8 см) і спленомегалії (нижній край селезінки сягає краю клубової кістки). У дитини із гепатоспленомегалією, нефромегалією, множинними утворами в паренхімі печінки, заочеревинною лімфаденопатією, у гемограмі тромбоци-

топенією (як прояв гіперспленізму), прямою гіпербілірубінемією, високим значенням ЛФ, АФП, гіпоглікемією (коливання глюкози крові — 1,34–1,9–2,2–3,6 ммоль/л), з приводу якої дитина перебувала на цілодобовій інфузії 10% розчину глюкози, гіпопротеїнемією, вторинною коагулопатією, у динаміці наростанням проявів печінкової недостатності, наростанням гепатолієнального синдрому, проведено диференційну діагностику між метаболічним і неопластичним процесом, не виключено можливість поєднання двох процесів одночасно. З метою диференціації було заплановано провести біопсію печінки та нирок, проте у зв'язку з вторинною коагулопатією та високим ризиком кровотечі інвазивні втручання відтерміновані. За тяжкістю стану дитині призначено переливання свіжозамороженої плазми № 10, еритромасу № 1, канавіт, транексамову кислоту. Проведено великий спектр обстежень на виявлення метаболічних захворювань. Враховуючи небезпеку інвазивних маніпуляцій для життя дитини, вирішено обмежитися консервативними методами дослідження до стабілізації стану. 09.07.2021 взято кров для молекулярно-генетичних досліджень на метаболічні захворювання в лабораторії «INVITAE», США. Визначення рівнів фенілаланіну, уринолізис, на спектрометрію амінокислот, ацилкарнітинів, сукциналацетатів. Ензиматична активність бета-глюкоцереброзидази — у межах

норми (14,4 ммоль/л/г). Діагноз Хвороби Гоше та Фабрі не підтверджено (09.07.2021). Скеровано до генетичної лабораторії «ОХМАТДИТ», м. Київ. За результатами (13.07.2021) дослідження в наданому зразку крові виявлено порушення вмісту метіоніну, тирозину, сукцинілацетону, що може свідчити на користь тирозинемії. Результати молекулярно-генетичних досліджень у лабораторії «INVITAE», США (16.08.2021): виявлено два патогенні варіанти, ідентифіковані в FAN-гені с.1069G>T (p.Glu357\*) та с.554-1G>T, які асоціюються з аутосомно-рецесивною тирозинемією, і один патогенний FESN-ген с.315-48T>C (інтронічний) гетерозиготний (із низькою пенетрантністю) варіант, що асоціюється з аутосомно-рецесивною еритропоетичною протопорфірією.

Для подальшого лікування 20.07.2021 дитину переведено до Центру орфанних захворювань НДСКЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ. На час переведення констатовано наростання гепато(+8 см із-під краю реберної дуги) і спленомегалії (розміри селезінки сягали крила здухвинної кістки). Додатково виконано обстеження: нейроеластаза — 4,39 нг/мл (норма — <15,7 нг/мл), АФП — 10184,6 МО/мл (норма — <8,1 МО/мл), тироксин вільний — 0,976 нг/мл (норма — 0,96–1,99 нг/мл), тиреотропний гормон — 1,7 мкМО/мл (норма — 0,7–5,97 мкМО/мл), С-пептид — 0,659 нг/мл (норма — 1,1–4,4 нг/мл), кортизол — 94,53 нмоль/л (норма — 171,0–536,0 нмоль/л). З 21.07.2021 скориговано дієтотерапію із введенням лікувальної суміші «Comida Туго» та розпочато спеціальне лікування нітизиноном 2 мг/кг по 10 мг х2, з 23.07.2021 дозу зменшено до 10 мг на добу. На тлі лікування стан поліпшився, зменшився гепатолієнальний синдром, нормалізувалися показники глюкози, відсутні носові кровотечі. Однак на тлі лікування нітизиноном 10 мг на добу з 09.08.2021 погіршилися коагулологічні показники, а також цитопенія, у зв'язку з чим дозу препарату збільшено до 15 мг на добу з клінічним лабораторним ефектом. Дитина продовжує специфічну ферментотерапію та дієтотерапію з позитивним ефектом, додає в масі тіла. ЗАК (03.01.2022): Ер —  $4,51 \times 10^{12}$ /л, Гб — 130 г/л, Ле —  $8,08 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: п — 8%, с — 26%, б — 0%, е — 1%, л — 58%, м — 7%, Тр — 108 Г/л, ШОЕ — 5 мм/год. Унормувалися показники коагулограми, глікемії, рівень 25-ОН-D — 45 нг/мл.

## Обговорення

Тирозинемія тип I (НТ-1) — рідкісне спадкове захворювання, спричинене порушенням амінокислотного обміну, пов'язане з дефектом обміну речовин і порушенням метаболізму тирозину, що призводить до печінкової недостатності із супутніми захворюваннями нирок і нервової системи [1,5,20,21]. Клінічні симптоми зазвичай починаються до 2-річного віку. У більшості дітей ознаки гострої печінкової недостатності та ниркової дисфункції дебютують у віці до 6 місяців. НТ-1 можна запідозрити в немовлят, коли в них спостерігається гостра печінкова недостатність уже у віці кількох тижнів [4]. У частини дітей відмічається неонатальна гіпоглікемія без інших ознак порушення функції печінки, яка може швидко зникати. У хворих на НТ-1 у будь-якому віці констатують неврологічні кризи [4,8]. Це викликано дегенерацією аксонів, вторинною демієлінізацією і, можливо, безпосередньою нейронною / синаптичною дисфункцією центральної нервової системи. Основними ознаками неврологічного кризу є біль, погано локалізований у ногах, іноді — у животі, осьовий і розгинальний гіпертонус, міотонія (іноді призводить до необхідності проведення штучної вентиляції легень), гіпонатріємія (яка іноді пов'язана із судомами) та артеріальна гіпертензія. У багатьох осіб епізоди ураження нервової системи передують або супроводжуються блюванням або картиною, схожою на кишкову непрохідність [8]. Високий рівень тирозину пов'язують із захворюванням рогики. Сучасна гіпотеза полягає в тому, що тирозин кристалізується в епітеліальних клітинах рогики, порушуючи їхні лізосоми й ініціюючи запальну відповідь. Офтальмологічні ураження при тирозинемії проявляються такими симптомами: сльозотеча, світлобоязнь, почервоніння та біль. Під час огляду виявляють центральні дендритні ерозії рогики [19].

У частини хворих на НТ-1 спостерігають ізольовану коагулопатію або інші ознаки дисфункції печінки, захворювання ниркових каналців, гіпофосфатемічний рахіт і відставання в розвитку. Тяжкість захворювання наростає від печінкової дисфункції та недостатності протягом перших місяців життя до хронічного захворювання з цирозом печінки. Коагулопатія є ранньою ознакою, яка проявляється навіть без інших клінічних ознак порушення функції печінки [4,5]. У дітей із НТ-1 існує високий

ризик розвитку ГЦК, що в частини пацієнтів може бути першим клінічним проявом, з приводу якого пацієнт звернувся до лікаря [5,7]. У 37% хворих, які в минулому пережили руйнівні ускладнення НТ-1, виникають гепатоми, що часто трансформуються в ГЦК [29]. Постійний моніторинг АФП рекомендують як обов'язковий скринінговий тест для пацієнтів з НТ-1, оскільки є корисним індикатором розвитку ГЦК [6]. Проте підвищений рівень АФП не є діагностичним критерієм для верифікації НТ-1 [6,33]. Лікарям слід бути обережними при інтерпретації підвищених рівнів АФП у дітей раннього віку, оскільки це зазвичай нормально для здорових новонароджених і є залишком АФП, основного циркулюючого білка у крові плода [6]. АФП швидко знижується після народження, а значення, які спостерігаються в дітей, хворих на НТ-1, часто перевищують у 10 разів показники у здорових новонароджених (<1 міс.).

На сьогодні існує ефективне медикаментозне лікування НТ-1 із застосуванням 2-[2-нітро-4-трифторметилбензоїл]-1,3-циклогександионом (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione, NTBC, нітизинон). Лікування має бути безперервним [10,16,24,28]. За результатами дослідження пацієнтів популяції Квебеку із НТ-1 встановлено, що в жодного з них не розвинулася гостра неврологічна декомпенсація за умови дотримання терапії NTBC [16]. Окрім медикаментозної підтримки, обов'язковою є специфічна дієтотерапія з обмеженням амінокислот фенілаланіну і тирозину [8]. Необхідно довічно застосовувати низькобілкову дієту, а в гострому періоді — безбілкову, до нормалізації вмісту сукцинілацетону в сечі та/або в крові. Повідомляється про надійні докази, що підтверджують зв'язок NTBC та дієтотерапії з помітним зниженням частоти ГЦК (у <1% дітей, якщо терапія розпочата до 1-го року, у 7% хворих — у віці від 1 до 2 років, у 21% осіб — віком від 2 до 7 років, у 35% — від 7 років життя) [8,30].

Окрім гіпофосфатемічного рахіту та артеріальної гіпертензії, які можуть виникнути на початку процесу захворювання, віддалені ускладнення включають гломерулосклероз, нефрокальциноз та хронічну ниркову недостатність [20,24,28]. У пацієнтів із НТ-1 ряд вчених спостерігає розвиток гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМ) [3,22,25]. Вважається, що її розвиток пов'язують з інгібуванням порфобіліногенсинтази міокарда, що призводить до підвищення

рівня  $\delta$ -амінолевулінової кислоти, яка може бути кардіотоксичною. Серцева токсичність самої гіпертирозинемії не відома. Припускається, що ураження печінки може спричинити збільшення серцевого викиду, тим самим провокувати розвиток ГКМ. Про кардіоміопатію йдеться переважно в запущених випадках із хронічним захворюванням печінки, а також у дітей молодшого віку з гострим перебігом хвороби. ГКМ може бути рідкісною знахідкою у ранньодіагностованих випадках, яких лікують за допомогою NTBC. У більшості випадків діагноз ГКМ встановлюють шляхом рутинного обстеження серця за допомогою Ехо-КГ та ЕКГ або під час автопсії. За результатами Ехо-ЕГ виявляється двошлуночкова гіпертрофія і/або гіпертрофія міжшлуночкової перегородки [22]. N. Andre та співавт. (2005) спостерігали повне зникнення ГКМ після початку лікування NTBC [3]. Пацієнти з НТ-1, які не отримують NTBC, можуть мати гіперплазію острівцевих клітин підшлункової залози. У більшості хворих такі зміни були патологічною знахідкою під час розтину. Вважається, що епізоди гіпоглікемії в дітей із НТ-1 виникають внаслідок порушення функції печінки або гіперінсулінізму [8]. Без патогенетичного лікування та дієтотерапії прогноз НТ-1 є несприятливим [34]. При гострому перебігу діти можуть померти від печінкової недостатності у віці до 1 року (середній вік — 6–8 міс.). При хронічній формі у 40% хворих розвивається ГЦК, цироз печінки [29,33]. Без лікування та дієтотерапії тривалість життя хворих не перевищує в середньому 15 років [5].

Отже, для досягнення оптимальних довгострокових результатів потрібне раннє виявлення хворих на НТ-1 дітей із застосуванням неонатального скринінгу на орфанні захворювання [1,23,27,31]. Такий скринінг запроваджено наказом МОЗ України «Про забезпечення розширення неонатальних скринінгових програм для новонароджених для створення нової системи неонатального масового скринінгу в Україні» [23]. На час верифікації діагнозу НТ-1 у нашої пацієнтки не було державної програми раннього неонатального скринінгу хвороби. Тому з огляду на наявність гепатоспленомегалії, нефромегалії, множинних утворів у паренхімі печінки (схожі утвори в паренхімі печінки при НТ-1 описано в публікації H.N. Ozcan та співавт. (2019) [26]), заочеревинної лімфаденопатії, асцити, проявів геморагічного характеру — рецидивних носових кровотеч, анемії, нейтропенії, моноцитозу,

тромбоцитопенії, прямої гіпербілірубінемії, високих значень ЛФ, АФП, гіпоглікемії, гіпопротеїнемії, вторинної коагулопатії, наростання в динаміці проявів печінкової недостатності та гепатолієнального синдрому, проведено диференційну діагностику між метаболічним і неопластичним процесом, не виключена можливість поєднання двох процесів. Рахітоподібні зміни скелета (вальгусна деформація нижніх кінцівок) потребували виключення гіпофосфатазії, при якій низький рівень ЛФ та фосфору в сироватці [15]. У наведеному клінічному випадку встановлено низький показник фосфору та значне підвищення значення ЛФ, не виявлено дефіциту вітаміну D (нутритивного та генетично обумовленого), а навпаки, відмічено суттєве підвищення цього показника. Верифікацію НТ-1 у нашої пацієнтки проведено відповідно до усіх міжнародних стандартів на підставі спектрометрії амінокислот, ацилкарнітинів, сукциналацетатів і молекулярно-генетичного дослідження, яке полягає у виявленні мутацій у гені FAH, що кодує фумарилацетоацетатгідролазу [1,2,5,8,9,11]. Нами виявлено два патогенні варіанти в FAH-гені c.1069G>T (p.Glu357\*) та c.554-1G>T, які асоціюються з аутомно-рецесивною тирозинемією. Наведений клінічний

випадок НТ-1 показує ефективність патогенетичної терапії NTBC та специфічної дієтотерапії з обмеженням амінокислот фенілаланіну і тирозину.

Отже, якщо коректно і вчасно верифікувати діагноз НТ-1 та своєчасно розпочати належне медичне лікування, абсолютна більшість (якщо не всі) дітей із НТ-1 мають шанси на якісне життя, без тяжких ускладнень із порушенням життєво важливих функцій організму.

## Висновки

Рання неонатальна сучасна діагностика НТ-1, яку ініціює МОЗ України, матиме високу ефективність у своєчасному виявленні тирозинемії й інших тяжких орфанних захворювань. Це дасть змогу вчасно призначити специфічну патогенетичну терапію та значно поліпшити прогноз і перебіг хвороби, також запобігти розвитку ускладнень і віддалених наслідків патології. Сподіваємося, що рекомендації, надані в статті, дозволять ще ширшому колу медичних працівників впевнено підійти до діагностики й лікування цього захворювання та досягти добрих результатів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Äärelä L, Hiltunen P, Soini T, Vuorela N, Huhtala H, Nevalainen PI, Heikinheimo M, Kivelä L, Kurppa K. (2020). Type 1 tyrosinemia in Finland: a nationwide study. *Orphanet J Rare Dis.* 15 (1): 281.
2. Aktuglu Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E. (2015). Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. *Pediatr Int.* 57: 281–289.
3. Andre N, Roquelaure B, Jubin V, Ovaert C. (2005). Successful treatment of severe cardiomyopathy with NTBC in a child with tyrosinaemia type I. *J Inher Metab Dis.* 28: 103–106.
4. Bay A, Karaoglu O, Sivasli E, Leblebisatan G, Keskin M. (2012). An infant with prolonged circumcision bleeding and unexplained coagulopathy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 28: 181–183.
5. Baydakova GV, Ivanova TA, Mikhaylova SV, Saydaeva DK, Dzhudinova LL, Akhlakova AI, Gamzatova AI, Bychkov IO, Zakharova EY. (2019). The Unique Spectrum of Mutations in Patients with Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Different Regions of the Russian Federation. *JIMD Rep.* 45: 89–93.
6. Blohm ME, Vesterling-Horner D, Calaminus G, Gobel U. (1998). Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol.* 15: 135–142.
7. Castilloux J, Laberge AM, Martin SR, Lallier M, Marchand V. (2007). «Silent» tyrosinemia presenting as hepatocellular carcinoma in a 10-year-old girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 44: 375–377.
8. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, Waisbren SE, Guzsav-Calikoglu M, Wasserstein MP, Coakley K, Scott CR. (2017). Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 19: 12.
9. Couce ML, Dalmau J, del Toro M. (2011). Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int.* 53: 985–989.
10. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Aldámiz-Echevarría L, Vitoria I, Navas V, Martín-Hernández E, García-Volpe C, Pintos G, Peña-Quintana L, Hernández T, Gil D, Sánchez-Valverde F, Bueno M, Roca I, López-Ruzafa E, Díaz-Fernández C. (2019). Evolution of tyrosinemia type 1 disease in patients treated with nitisinone in Spain. *Medicine (Baltimore).* 98 (39): e17303.
11. Dou LM, Fang LJ, Wang XH, Lu W, Chen R, Li LT, Zhao J, Wang JS. (2013). Mutation analysis of FAH gene in patients with tyrosinemia type 1. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 51 (4): 302–307.
12. El-Karakasy H, Fahmy M, El-Raziky M. (2011). Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: clinical study of 22 cases. *World J Pediatr.* 7: 224–231.
13. Gale GB, O'Connor DM, Chu JY. (1988). Normal values of alpha-fetoprotein in neonates and infants. *Pediatrics.* 82: 138.
14. González-Lamuño D, Sánchez-Pintos P, Andrade F, Couce ML, Aldámiz-Echevarría L. (2021). Treatment adherence in tyrosinemia type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 16 (1): 256.
15. Kulikova KS, Kalinchenko NYu, Sibileva EN, Vasil'eva EV, Petrov VM, Tul'pakov AN. (2015). Hypophosphatasia: the clinical description of 3 cases of the disease with the molecular-genetic verification of the diagnosis. *Problems of Endocrinology.* 61 (3): 37–42. doi: 10.14341/probl201561337-42.
16. Larochelle J, Alvarez F, Bussiès JF et al. (2012). Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab.* 107: 49–54.
17. Megdadi NA, Almigdad AK, Alakil MO, Alqiam SM, Rababah SG, Dwiari MA. (2021). Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Jordan: A Retrospective Study. *Int J Pediatr.* 2021: 3327277.
18. Meissner T, Betz RC, Pasternack SM, Eigelshoven S, Ruzicka T, Kruse R et al. (2008). Richner-Hanhart syndrome detected by expanded newborn screening. *Pediatr Dermatol.* 25: 378–380.

19. Michalski A, Leonard JV, Taylor DS. (1988). The eye and inherited metabolic disease: a review. *J R Soc Med.* 81: 286–290.
20. Mirani S, Poojari V, Shetty NS, Shah I. (2021). Outcome of Tyrosinemia Type 1 in Indian Children. *J Clin Exp Hepatol.* 11 (1): 9–13.
21. Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. (2014). Hypertyrosinemia. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York, NY: McGraw-Hill. URL: <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&sectionid=62673883>.
22. Mohamed S, Kambal MA, Al Jurayyan NA et al. (2013). Tyrosinemia type 1: a rare and forgotten cause of reversible hypertrophic cardiomyopathy in infancy. *BMC Res Notes.* 6: 362.
23. МОЗ України. (2021). Про забезпечення розширення неонатальних скринінгових програм для новонароджених для створення нової системи неонатального масового скринінгу в Україні. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 01.10.2021 № 2142.* [МОЗ України. (2021). Про забезпечення розширення неонатальних скринінгових програм для новонароджених для створення нової системи неонатального масового скринінгу в Україні. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01.10.2021 № 2142]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1403-21#Text>.
24. Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F. (2015). Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int.* 57: 37–40.
25. Neto JS, Leite KMR, Porta A et al. (2014). HCC prevalence and histopathological findings in liver explants of patients with hereditary tyrosinemia type 1. *Pediatr Blood Cancer.* 61: 1584–1589.
26. Ozcan HN, Karcaaltincaba M, Pektas E, Sivri HS, Oguz B, Dursun A, Tokatli A, Coskun T, Haliloglu M. (2019). Imaging liver nodules in tyrosinemia type-1: A retrospective review of 16 cases in a tertiary pediatric hospital. *Eur J Radiol.* 116: 41–46.
27. Rafati M, Mohamadhashem F, Hoseini A, Ramandi SD, Ghaffari SR. (2016). Prenatal Diagnosis of Tyrosinemia Type 1 Using Next Generation Sequencing. *Fetal Pediatr Pathol.* 35 (4): 282–285.
28. Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fernández E, de la Parra A. (2012). Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC). *Rev Med Chil.* 140 (2): 169–175.
29. Schady DA, Roy A, Finegold MJ. (2015). Liver tumors in children with metabolic disorders. *Transl Pediatr.* 4: 290–303.
30. Schlune A, Thimm E, Herebian D, Spiekerkoetter U. (2012). Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I. *J Inher Metab Dis.* 35: 831–836.
31. Tang Y, Kong Y. (2021). Hereditary tyrosinemia type: newborn screening, diagnosis and treatment. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 50 (4): 514–523.
32. Van Ginkel WG, Pennings JP, van Spronsen FJ. (2017). Liver Cancer in Tyrosinemia Type 1. *Adv Exp Med Biol.* 959: 101–109.
33. Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, van Maldegem BT, Wijburg FA. (2005). Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 40: 90–93.
34. Van Spronsen FJ, van Rijn M, Meyer U, Das AM. (2017). Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I. *Adv Exp Med Biol.* 959: 197–204.

#### 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 кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>; Scopus Author ID: 23027201900; Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020.

**Душар Марія Іванівна** — мол. н. с. відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», лікар генетик. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31а. <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>.

**Масинник Юстина Степанівна** — лікар-радіолог Центру медичних інновацій "NOVO". Адреса: м. Львів, вул. Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-9801-4926>.

**Стегніцька Мар'яна Василівна** — лікар-педіатр, дієтолог відділення педіатрії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».

Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Дитячий центр здоров'я імені А. Мазуренко. Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9393-1207>.

Стаття надійшла до редакції 28.01.2022 р., прийнята до друку 19.04.2022 р.

УДК 616.98.578.834.1-0.6:626.146.4-00,5.6-053.2

**О.Р. Боярчук<sup>1</sup>, С.О. Никитюк<sup>1</sup>, З.Я. Борис<sup>2</sup>, С.С. Левенець<sup>1</sup>, О.Р. Шило<sup>2</sup>**

## Клінічний випадок тромбозу вен печінки в дитини з COVID-19

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

<sup>2</sup>КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 94-99. doi 10.15574/SP.2022.123.94

**For citation:** Boyarchuk OR, Nykytyuk SO, Borys ZYa, Levenets SS, Shylo OR. (2022). Hepatic vein thrombosis in a child with COVID-19: clinical case Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 94-99. doi 10.15574/SP.2022.123.94.

Схильність до венозної тромбоемболії характерна для SARS-CoV-2-інфекції, оскільки саме тромбозапалення є однією з провідних ланок патогенезу COVID-19 та причиною життєзагрозливих станів та смерті.

Наведено **клінічний випадок** тромбозу вен печінки в дівчинки віком 1 рік 9 місяців із COVID-19, який відповідав критеріям MIS-C. Дівчинку госпіталізовано до лікарні в першу добу хвороби зі скаргами на повторне блювання, підвищення температури тіла до 38,5–39°C, виражену слабкість, відмову від їжі та пиття, незначне покашлювання. Тяжкість зумовлена гіпертермічним та інтоксикаційним синдромом. Відмічено прояви гострого фарингіту. У перші доби виявлено лейкоцитоз із нейтрофіліозом, помірну лімфопенію, підвищений рівень С-реактивного протеїну, гіпоальбумінемію, прискорення швидкості осідання еритроцитів. На момент госпіталізації встановлено, що швидкий антигенний тест та полімеразна ланцюгова реакція на SARS-CoV-2 негативні. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлено мікротромбоз вен печінки із запальними змінами судин, незначну кількість вільної рідини в ділянці органів малого таза. За даними ехокардіографії встановлено наявність рідини в порожнині перикарда. Рівень D-димера був підвищеним до 943 нг/мл. У подальшому COVID-19 підтверджено серологічним методом.

**Висновки.** Отже, тромбози вен внутрішніх органів, незважаючи на їх рідкість у дитячому віці, можуть зустрічатися при COVID-19 і MIS-C та вказують на тромбозапалення, що потребує настороженості щодо можливого їх розвитку й проведення правильного діагностичного алгоритму. Визначення рівня D-димера та планове ультразвукове дослідження органів черевної порожнини дає змогу своєчасно діагностувати тромботичні події в судинах внутрішніх органів у пацієнтів із COVID-19 та проводити адекватне лікування.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** COVID-19, тромбоз вен печінки, тромбозапалення, мультисистемний запальний синдром (MIS-C).

### Hepatic vein thrombosis in a child with COVID-19: clinical case

**O.R. Boyarchuk<sup>1</sup>, S.O. Nykytyuk<sup>1</sup>, Z.Ya. Borys<sup>2</sup>, S.S. Levenets<sup>1</sup>, O.R. Shylo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Predisposition to venous thromboembolism is characteristic of SARS-CoV-2 infection, as thromboinflammation is one of the leading parts in the pathogenesis of COVID-19 and the cause of life-threatening conditions and death.

We presented a **clinical case** of hepatic vein thrombosis in a 1-year-9-month-old girl with COVID-19 who met the MIS-C criteria. The girl was admitted to the hospital on the first day of the disease with complaints of repeated vomiting, fever up to 38.5–39°C, severe weakness, refusal to eat and drink, a slight cough. The severity of the patient's condition was due to fever and intoxication syndrome. There were manifestations of acute pharyngitis. In the first days we observed leukocytosis with neutrophilia, moderate lymphopenia, elevated levels of C-reactive protein, hypoalbuminemia, accelerated ESR. On admission a rapid antigen test and PCR for SARS-CoV-2 were negative. Abdominal ultrasound revealed microthrombosis of the hepatic veins with inflammatory changes in the vessels, a small amount of free fluid in the abdominal cavity. Echocardiography detected the presence of fluid in the pericardial cavity. The level of D-dimer was increased to 943 ng/ml. Subsequently, COVID-19 was confirmed by serological testing.

**Conclusions.** Thus, thrombosis of the veins of the internal organs, despite their rarity in childhood, can occur in COVID-19 and MIS-C and indicate thromboinflammation, which requires caution about their possible development and the correct diagnostic algorithm. Determination of the level of D-dimer and Doppler ultrasound examination of the abdominal cavity allows the diagnosis of thrombotic events in splanchnic organs in patients with COVID-19 and provide adequate treatment.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** COVID-19, hepatic vein thrombosis, thromboinflammation, multisystem inflammatory syndrome (MIS-C).

### Вступ

**П**андемія, викликана новим тяжким гострим респіраторним синдромом, асоційованим із коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), уразила все населення світу, у тому числі дітей різного віку [1,2,9]. Перші повідомлення про COVID-19 у дітей вказували

на переважно легкий перебіг, за винятком мультисистемного запального синдрому (MIS-C), асоційованого з SARS-CoV-2, який може мати тяжкий, життєзагрозливий перебіг і синдром гіперзапалення [1,14,16]. Проте подальші дослідження показали, що COVID-19 і в дітей може мати тяжкий перебіг і довготривалі наслідки [1,5,7]. Більше того, SARS-CoV-2-інфек-

ція уражує не тільки легені, але й інші органи і системи організму, що зумовлює тяжкість стану пацієнтів та може загрожувати життю [10,15]. Ураження різних органів і систем при COVID-19 може спостерігатися і в пацієнтів, які не відповідають критеріям MIS-C.

Однією з особливостей SARS-CoV-2-інфекції є схильність до венозної тромбоемболії, оскільки саме тромбозапалення є однією з провідних ланок патогенезу COVID-19 та причиною життєзагрозливих станів і смерті [15]. Під тромбозапаленням розуміють низку тромботичних і запальних реакцій, викликаних гуморальною ланкою вродженої імунної системи (системи комплементу, коагуляційної та фібринолітичної систем), які в подальшому призводять до активації ендотеліальних клітин, лейкоцитів і тромбоцитів [6].

Про високу частоту тромбозів вен у дорослих пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19, повідомляли ще на початку пандемії [15]. Є низка публікацій, які стосуються тромбозів після вакцинації від COVID-19 [11,12]. Проте лише поодинокі дослідження інформують про тромбози в дитячого населення, переважно в госпіталізованих дітей та підлітків із COVID-19 або MIS-C [18,20]. Повідомлення про тромбози в дітей з COVID-19 або MIS-C стосуються переважно венозного тромбозу церебрального синуса, тромбоемболії легеневої артерії, тромбів верхньої порожнистої вени, тромбозу клубової вени, тромбозу стегнової вени [4,20].

Нижче наведено клінічний випадок тромбозу вен печінки в дівчинки віком 1 рік 9 місяців із COVID-19, який відповідав критеріям MIS-C.

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

### Клінічний випадок

Дівчинка, віком 1 рік 9 місяців, госпіталізована до приймального відділення обласної дитячої лікарні пізно увечері зі скаргами на повторне блювання, підвищення температури тіла до 38,5–39°C, виражену слабкість, відмову від їжі та пиття, незначне покашлювання.

Відомо, що дитина захворіла гостро в добу госпіталізації вранці. Дитина народилася від першої вагітності, перших пологів, із масою тіла при народженні — 2860 г. Затримка моторного розвитку: дитина почала сидіти в рік,

на час огляду самотійно не ходила; затримка психомовленнєвого розвитку. Генетичний анамнез — без особливостей. Контакт з хворими на COVID-19 мама не відмічала.

Загальний стан дівчинки — середньої тяжкості, за рахунок інтоксикаційного та гіпертермічного синдромів. Блідість шкірних покривів, гіперемія слизової зіву. Язик обкладений білим нальотом. Дихання через ніс вільне. Частота дихання — 28 за хвилину. Аускультативно над легенями — жорстке дихання. Сатурація кисню — 98–99%. Частота серцевих скорочень — 130 ударів за хвилину. Аускультативно — тахікардія, тони звучні, нижній систолічний шум на верхівці серця. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка на 1 см виступала з-під краю правої реберної дуги, м'яка, еластична. Селезінка не пальпувалася. Випорожнення були двічі за останню добу, з домішками слизу.

У загальному аналізі крові на момент госпіталізації визначено лейкоцитоз із нейтрофіліозом (табл. 1). Рівень С-реактивного протеїну (СРП) — 44,2 мг/л (референтне значення — <5 мг/л). У біохімічному аналізі крові встановлено гіпоальбумінемію (34,28 г/л). У коагулограмі на другу добу госпіталізації значущих змін не виявлено (табл. 2).

Швидкий антигенний тест і полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на SARS-CoV-2 на наступну добу госпіталізації — негативні.

Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини від 16.03.2021 (2-га доба госпіталізації) виявлено збільшення печінки (права доля — 82 мм), підвищення її ехогенності, неоднорідну строкату структуру; дрібні гіперехогенні включення з хаотичним рівноспрямованим рухом у просвіті вен печінки, щільні стінки судин печінки; розміри та ехогенність селезінки — у нормі; незначна кількість вільної рідини в ділянці органів малого таза.

За результатами ехокардіографії відмічено наявність рідини в порожнині перикарда на всьому протязі до 3 мм. Скоротливість міокарда та фракція викиду — добрі. Для виключення міокардиту визначено рівень креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази, відхилень не відмічено. На рентгенограмі органів грудної клітки патологічних змін не виявлено.

Клінічна симптоматика, зокрема, виражений гіпертермічний та інтоксикаційний синдроми, диспепсичний синдром, лейкоцитоз із нейтрофіліозом, зсувом лейкоцитарної формули вліво, прискорення швидкості осідання



Таблиця 1

Показники загального аналізу крові

Дата	Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	Hb, г/л	Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, %						
						паличко- ядерні	сегменто-я- дерні	нейтрофіли, 10 <sup>9</sup> /л	лімфоцити	лімфоцити, 10 <sup>9</sup> /л	моноцити	еозинофіли
14.03.2021	4,22	135	22,5	-	3	<b>6</b>	<b>76</b>	18,45	15	3,38	2	1
16.03.2021	4,34	124	13,2	180	<b>18</b>	<b>13</b>	<b>69</b>	9,24	13	1,71	4	1
17.03.2021	3,85	118	15,65	164	<b>23</b>	<b>26</b>	<b>53</b>	12,36	16	2,50	5	0
22.03.2021	4,46	121	5,23	194	15	3	36	2,04	49	2,56	11	1
29.03.2021	4,60	129	6,87	298	10	1	21	1,51	64	4,39	11	3

Таблиця 2

Показники коагулограми

Дата	АЧТЧ	Фібриноген	Протром- біновий час	МНВ	Протромбін	D-димер
Референтні значення	24-36 с	2,0–4,0 г/л	9–16 с	0,85–1,23	60–130%	<250 нг/мл
16.03.21	24,5	3,50	10,7	0,97	122,3	
17.03.21	26,1	<b>5,88</b>	14,5	<b>1,23</b>	120,9	<b>943</b>
25.03.21	25,8	3,30	9,4	<b>0,85</b>	<b>152,1</b>	<b>465</b>
29.03.21	22,7	3,30	9,1	<b>0,83</b>	<b>160,6</b>	<b>350</b>
31.03.21	25,4	3,80	11,8	0,95	109,8	121

еритроцитів (ШОЕ), підвищений рівень СРП, мікротромбоз вен печінки, наявність рідини в перикарді та органах малого таза, свідчила про ймовірність гострої респіраторної хвороби COVID-19. Проте тести на SARS-CoV-2-інфекцію в перші доби хвороби були негативними, а також батьки заперечували контакти дитини з хворими на COVID-19.

Помірно виражений диспепсичний синдром, виражені запальні зміни в аналізах крові не виключали гострої кишкової інфекції. За результатами посіву калу виявлено кишкову паличку 10<sup>6</sup> КУО/мл та гриби роду *Candida* 10<sup>3</sup> КУО/мл. У копрограмі — поодинокі лейкоцити і еритроцити в полі зору, невелика кількість грибів.

Проведено диференційну діагностику з гематологічними захворюваннями, що перебігають із тромбозами. Призначено обстеження для виключення тромбофілії (вовчаковий антикоагулянт, кардіоліпін, β2-глікопротеїд I, гомоцистеїн), отримані результати — у межах норми.

Повторні серологічні тести з визначенням рівнів IgM та IgG до SARS-CoV-2 у мами і дитини були негативними. Проте на 4-ту добу госпіталізації в батька відмічено ознаки респіраторної інфекції та підтверджено SARS-CoV-2 методом ПЛР.

Дитині призначено антибактеріальну терапію цефотаксимом, амікацином, протигрибкову терапію, антикоагулянтну терапію гепарином із розрахунку 100 мг/кг/добу за 4 введення та дезінтоксикаційну терапію.

У результаті проведеного лікування стан дівчинки поліпшувався поступово. Дитина стала активнішою, проте спостерігалися підвищення температури тіла до фебрильних цифр протягом 8 діб госпіталізації. На 4-ту добу захворювання СРП зріс до 92,3 мг/мл, на 10-ту добу від початку хвороби і лікування він знизився до 8,23 мг/мл і лише на момент виписки дитини (на 16-ту добу) нормалізувався (1,8 мг/мл). Динаміку показників загального аналізу крові наведено в таблиці 1.

Враховуючи виявлений тромбоз вен печінки, проведено повторну коагулограму з визначенням рівня D-димера (табл. 2) і виявлено значне його підвищення майже у 4 рази порівняно з нормою та зростання рівня фібриногену.

У подальшому на тлі антикоагулянтної терапії гепарином рівень D-димера поступово знижувався. На 4-ту добу госпіталізації при повторному ультразвуковому дослідженні печінки не виявлено явищ тромбозу, однак відмічено ущільнення стінок печінкових судин. Вільної рідини в ділянці органів малого таза не було.

Таблиця 3

Визначення випадків MIS-C [8]

Критерії	РСПСН	CDC	ВООЗ
Вік	Усі діти (вік не визначений)	<21 років	0–19 років
Гарячка	Постійна гарячка ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ )	Температура $>38,0^{\circ}\text{C}$ протягом $>24$ год або суб'єктивна лихоманка $>24$ год	Гарячка $\geq 3$ діб
Клінічні симптоми	Обидва з такого: 1) <b>одно- або поліорганна дисфункція</b> ; і 2) <b>додаткові ознаки</b>	Обидва з такого: 1) <b>тяжке захворювання (госпіталізація)</b> ; і 2) <b><math>&gt;2</math> органів і систем залучені</b>	Щонайменше 2 з такого: 1) висип, кон'юнктивіт, <b>запалення</b> шкіри і <b>слизових</b> ; 2) гіпотензія або шок; 3) залучення серця; 4) коагулопатія; 5) гострі гастроінтестинальні симптоми
Запалення	Усі 3 з такого: 1) <b>нейтрофілія</b> ; та 2) <b>підвищений СРП</b> ; та 3) <b>лімфопенія</b>	Лабораторне підтвердження запалення, включаючи, але не обмежуючись, 1 або більше з такого: 1. $\uparrow$ <b>СРП</b> ; 2. $\uparrow$ <b>ШОЕ</b> ; 3. $\uparrow$ фібриноген; 4. $\uparrow$ прокальцитонін; 5. $\uparrow$ <b>D-димер</b> ; 6. $\uparrow$ феритин; 7. $\uparrow$ ЛДГ; 8. $\uparrow$ ІЛ-6; 9. <b>нейтрофілія</b> ; 10. <b>лімфопенія</b> ; 11. <b>гіпоальбумінемія</b>	Підвищені маркери запалення, включаючи будь-який з наступних: 1. $\uparrow$ <b>ШОЕ</b> ; 2. $\uparrow$ <b>СРП</b> ; 3. $\uparrow$ прокальцитонін
Зв'язок з SARS-CoV-2	Позитивний або <b>негативний за ПЛР</b>	Поточні або попередні дані про таке: 1) позитивний за ПЛР; 2) <b>позитивний за серологією</b> ; 3) позитивний за тестом на антиген; або 4) контакт із COVID-19 протягом попередніх 4 тижнів	Такі докази COVID-19: 1) позитивний за ПЛР; 2) позитивний за тестом на антиген; 3) <b>позитивний за серологією</b> ; або 4) імовірний контакт із COVID-19
Виключення	Інші інфекції	Немає альтернативного діагнозу	Відсутня очевидна мікробна причина

Примітки: ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я; CDC — Центр контролю та профілактики захворювань; РСПСН — Королівський коледж педіатрії та здоров'я дітей.

Для лабораторних параметрів  $\uparrow$  вказує на підвищені рівні.

СРП — С-реактивний протеїн; ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів; ЛДГ — лактатдегідрогеназа; ІЛ-6 — інтерлейкін-6; ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція; COVID-19 — коронавірусна хвороба 2019.

На 15-ту добу встановлено повну нормалізацію ехогенної картини структури печінки та печінкових вен.

На ехокардіографії через 2 тижні виявлено незначну кількість рідини в перикарді (2,2 мм на всьому протязі). Змін із боку коронарних артерій, скоротливої функції міокарда не відмічено.

На 16-й добу госпіталізації дитині проведено повторні серологічні тести для визначення антитіл до SARS-CoV-2. Виявлено підвищення антитіл IgM+IgA до 29,12 при нормі менше 6, тоді як рівень антитіл IgG до SARS-CoV-2 був у межах норми (4,33).

Спостереження за дитиною протягом року не виявило подальших наслідків COVID-19 на здоров'я дитини. На цей час дівчинка ходить, вимовляє слова. У лютому 2022 року повторно перенесла COVID-19 легкого перебігу.

## Обговорення

Пандемія COVID-19 поставила багато викликів перед медичною спільнотою, низка з яких залишиться і в найближчому майбутньому. Аналіз клінічних випадків допомагає визначати проблеми, планувати майбутні дослідження, що може змінити розуміння наслідків хвороби.

Зазвичай розвиток і прогресування COVID-19 пов'язують із пневмонією, тому першочергові обстеження і стандарти лікування стосуються саме її [1]. Однак це твердження є дискусійним, оскільки пневмонія при COVID-19 вторинна і розвивається значно пізніше і не у всіх випадках, особливо в дітей. З точки зору патофізіології, відправною точкою, з якої починається каскад патологічних механізмів при COVID-19, є ураження клітин крові та запалення стінок кровоносних судин,

що призводить до розвитку мікротромбова-скуліту (тромбозапалення) [4,15]. В основі мі-кросудинного ураження та мікроциркуляторно-го тромбозу лежить ендотеліальна дисфункція внаслідок прямої вірусної дії, що призводить до розвитку системних проявів інфекції та поліор-ганної недостатності [15].

Отже, COVID-19 викликає порушення кро-вотоку в мікросудинному руслі та розвиток тромбозу не тільки в легенях, але й у всьому ор-ганізмі. Незважаючи на те, що тромбози в дітей з COVID-19 зустрічаються значно рідше, ніж у дорослих, ігнорування пошкодження ендотелію судин під час лікування пацієнтів із COVID-19 може призвести до подальшого прогресування захворювання та ускладнень [20]. Тому в ліку-ванні хворих на COVID-19 дуже важливо до-тримуватися певних заходів щодо запобігання розвитку тромбоемболічних ускладнень, зокре-ма, визначення та оцінювання лабораторних по-казників, використання шкал для оцінювання венозного тромбоемболічного ризику усклад-нень [15,17].

Особливість наведеного вище клінічного ви-падку полягає в розвитку мікротромбозу вен печінки на тлі захворювання COVID-19 у ди-тини з ураженням верхніх дихальних шляхів. Планове ультразвукове дослідження органів че-ревної порожнини дало змогу вчасно діагносту-вати тромбоз і призначити оптимальну тром-болітичну терапію.

Педіатри мають бути насторожені щодо мож-ливого розвитку тромбоемболічних проявів і підвищувати рівень знань щодо правильного діагностичного алгоритму в таких випадках.

Інша особливість наведеного випадку — це пізніє підтвердження SARS-CoV-2 при віро-гідних клінічних і лабораторних ознаках цієї інфекції. Окрім того, як показано в таблиці 3 (наявні в пацієнтки ознаки виділені напівжир-ним шрифтом), наведений випадок має всі озна-ки MIS-C, незалежно від застосованих критеріїв для його діагностики — Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [19], Центру з кон-тролю та профілактики захворювань (CDC) [3], чи Королівського коледжу педіатрії та здо-ров'я дітей (RCPCH) [13]. Хоча MIS-C часті-ше виникає через 4–6 тижнів після перенесеної коронавірусної хвороби, в окремих випадках може виникати швидше і перебігати з позитив-ною ПЛР або підвищеним рівнем IgM до SARS-CoV-2 [9,14,16]. Щодо критерію вилучення, зокрема наявності іншої інфекції, у тому числі

бактеріальної, у дівчинки виключили кишкову інфекцію, оскільки в дебюті спостерігали блю-вання, наявність слизу в випорожненнях. Проте дані копрограми та посіви калу не були пере-конливими щодо бактеріальної природи гастро-ентериту, тоді як гастроінтестинальні симптоми є характерними як для неускладненого перебігу COVID-19, так і для MIS-C [7,9,10,16].

За даними досліджень, найвищий ризик тромбозу в дітей та підлітків відмічається при MIS-C [18]. Серед пацієнтів із MIS-C тромбо-зи спостерігались у 9 (6,5%) із 138 хворих проти 2,1% у пацієнтів із COVID-19 та 0,7% при без-симптомному SARS-CoV-2 [18]. У пацієнтів із COVID-19 або MIS-C більшість тромбозів (89%) виникала у віці від 12 років, серед яких також переважали пацієнти з MIS-C. Автори зазначають, що 71% тромботичних ускладнень, яких не було на момент госпіталізації, виник-ли, незважаючи на тромбопрофілактику. Вік від 12 років та MIS-C були серед факторів ризи-ку виникнення тромботичних подій у дітей і підлітків із COVID-19 [18]. Окрім того, тром-бози підвищували ризик смертності [21]. Так, у пацієнтів із COVID-19 або MIS-C госпітальна смертність становила 2,3%, а в пацієнтів із тром-ботичними ускладненнями — 28%, що вказує на необхідність розроблення стратегій тромбопро-філактики як у дітей, так і в дорослих [18,21].

Ще однією особливістю описаного клініч-ного випадку є локалізація тромбозу, зокрема, тромбоз вен печінки. За літературними дани-ми, найпоширенішим місцем тромбозу є ле-гені (21%) [20]. Нами не знайдено літератур-них джерел, які б описували випадки тромбозу печінкових вен при COVID-19 у дітей, більше того, тромбоз портальної вени або вен печінки при COVID-19 зустрічається рідко і в дорос-лих. Ризик ішемічного інсульту при інфекції SARS-CoV-2 (0,82%) і тромбозу глибоких вен при MIS-C (4,3%) є нижчим у дітей, ніж у до-рослих [20]. Серед лабораторних методів по-рушення процесів коагуляції найчастіше вико-ристовується рівень D-димера, а препаратом, який застосовується найчастіше, є гепарин (42%) [20]. Наведений клінічний випадок та-кож показує високу чутливість D-димера та ефективність гепарину.

### Висновки

Тромбози вен внутрішніх органів, незважаю-чи на їх рідкість у дитячому віці, можуть зустрі-чатися при COVID-19 і MIS-C та вказують на

тромбоzapалення, що потребує настороженості щодо можливого їх розвитку та проведення правильного діагностичного алгоритму. Визначення рівня D-димера та планове ультразвукове дослідження органів черевної порожнини да-

ють змогу своєчасно діагностувати тромботичні події в судинах внутрішніх органів у пацієнтів із COVID-19 та проводити адекватне лікування.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ashkenazi—Hoffnung L, Shmueli E, Ehrlich S et al. (2021, Dec). Long COVID in Children: Observations From a Designated Pediatric Clinic. *Pediatr Infect Dis J.* 40 (12): e509–e511. doi: 10.1097/INF.0000000000003285.
- Boyarchuk O, Predyk L, Yuryk I. (2021). COVID-19 in patients with juvenile idiopathic arthritis: frequency and severity. *Reumatologia.* 59 (3): 197–199. doi: 10.5114/reum.2021.107590.
- CDC. (2020). Emergency preparedness and response: health alert network. Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M et al. (2020). SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol.* 183: 729–737. doi: 10.1111/bjd.19327.
- Dominguez—Rodríguez S, Villaverde S, Sanz—Santaeufemia FJ et al. (2021). A Bayesian Model to Predict COVID-19 Severity in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 40 (8): e287–e293. doi: 10.1097/INF.0000000000003204.
- Ekdahl KN, Teramura Y, Asif S et al. (2015). Thromboinflammation in Therapeutic Medicine. *Adv Exp Med Biol.* 865: 3–17.
- Giacomet V, Barcellini L, Stracuzzi M et al. (2020). Gastrointestinal Symptoms in Severe COVID-19 Children. *Pediatr Infect Dis J.* 39 (10): e317–e320. doi: 10.1097/INF.00000000000028430.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG et al. (2021). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 73(4): e13–e29. doi: 10.1002/art.41616.
- Hoang A, Chorath K, Moreira A et al. (2020). COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *Clinical Medicine.* 24: 100433.
- Kanmaniraja D, Kurian J, Holder J et al. (2021). Review of COVID-19, part 1: Abdominal manifestations in adults and multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Imaging.* 80: 88–110. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.06.025.
- Lai CC, Ko WC, Chen CJ et al. (2021). COVID-19 vaccines and thrombosis with thrombocytopenia syndrome. *Expert Rev Vaccines.* 20 (8): 1027–1035. doi: 10.1080/14760584.2021.
- Perry RJ, Tamborska A, Singh B et al. (2021). Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet.* 398 (10306): 1147–1156. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01608-1.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. (2020). Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>.
- Sancho—Shimizu V, Brodin P, Cobat A et al. (2021). SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med.* 218 (6): e20210446. doi: 10.1084/jem.20210446.
- Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. (2020). Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost.* 120 (12): 1642–1653. doi: 10.1055/s-0040-1718532.
- Toptan T, Ciesek S, Hoehl S. (2021). Pediatrics and COVID-19. *Adv Exp Med Biol.* 1318: 197–208. doi: 10.1007/978-3-030-63761-3\_12.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Whitworth H, Sartain SE, Kumar R et al. (2021). Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood.* 138 (2): 190–198. doi: 10.1182/blood.2020010218.
- World Health Organization. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
- Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, Ganzaroli S, Franchini M. (2021). Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res.* 205: 92–98. doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.011.
- Zhang L, Feng X, Zhang D et al. (2020). Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation.* 42 (2): 114–128. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.

## Відомості про авторів:

**Боярчук Оксана Романівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. +380 352 524492. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

**Никитюк Світлана Олексіївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>.

**Борис Зоряна Ярославівна** — лікар педіатричного боксованого відділення КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР.

Адреса: м. Тернопіль, вул. Сахарова, 2.

**Левенець Софія Сергіївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського.

Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0001-5678-0008>.

**Шило Оксана Романівна** — зав. відділення функціональної діагностики КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР.

Адреса: м. Тернопіль, вул. Сахарова, 2.

Стаття надійшла до редакції 08.01.2022 р., прийнята до друку 19.04.2022 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), завіренням круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (\*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

**Структура матеріалу:** вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, англійською та російською мовами.

**Реферат** є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

**Оформлення статті.** На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні 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*

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

Група компаній  
**ME**  
**МедЕксперт**

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

## ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

### «Сучасна педіатрія. Україна»



Журнал публікує результати наукових досліджень щодо методів діагностики та лікування дитячих хвороб з метою підвищення якості надання допомоги дітям в Україні.

### «Український журнал Перинатологія і педіатрія»



Єдине в Україні видання, яке публікує результати сучасних досліджень з проблем акушерства та розвитку дитини від зачаття до підліткового віку.

### «Хірургія дитячого віку. Україна»



На сторінках видання публікуються результати оригінальних досліджень, унікальні та складні клінічні випадки, висвітлюються нові підходи до діагностики та лікування різних хірургічних захворювань.

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

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