

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 16, № 3, 2021

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house



Том 16, № 3, 2021

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health
Zdorov'e rebenka

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 16, № 3, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif.ua.com



journals.urau.ua



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 16, № 3, 2021

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Передплатний індекс 95264



Співзасновники: Дніпровський державний медичний
університет, Донецький національний
медичний університет, Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Курпрієнко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати

info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

На обкладинці: Ліліана Яценко, 4,5 міс.

Фото надане: Алісою Пироговою

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань
України, в яких можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів
доктора і кандидата наук. Наказ МОН України
від 28.12.2019 р. № 1643. Категорія Б

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
від 27.05.2021 р., протокол № 6

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР.

Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 7,91

Зам. 2021-чн-113. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

E-mail: medredactor@i.ua

yulish.yevgeniy@gmail.com

alexabaturov@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Абатуров О.Є.

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)

Больбот Ю.К. (Дніпро)

Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ)

Гнатейко О.З. (Львів)

Дегтяр В.А. (Дніпро)

Іванов Д.Д. (Київ)

Карімджанов І.А. (Узбекистан)

Крамарьов С.О. (Київ)

Кривоустов С.П. (Київ)

Крючко Т.О. (Полтава)

Леженко Г.О. (Запоріжжя)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)

Омельченко Л.І. (Київ)

Сукало О.В. (Республіка Білорусь)

Хайтович М.В. (Київ)

Чернишова О.Є. (Лиман)

Guggenbichler J. Peter (Німеччина)

Landrigan Philip J. (США)

Valenta Rudolf — заступник головного
редактора (Австрія)

Vasylyeva Tetyana L. (США)

Yulish Yevgeniy I. — заступник головного
редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ)

Аряєв М.Л. (Одеса)

Бережний В.В. (Київ)

Бондаренко І.М. (Дніпро)

Відповідальний секретар

Борисова Т.П. (Дніпро)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Дніпровський державний медичний університет, 2021

© Донецький національний медичний університет, 2021

© Заславський О.Ю., 2021



Zdorov'e rebenka

Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 16, № 3, 2021

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Subscription index 95264 (in Ukraine)



Co-founder: *Dnipro State Medical University,
Donetsk National
Medical University, Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor *Kuprinenko N.V.*

Correspondence addresses

Subscription department info@mif-ua.com
Tel. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Cover: *Liliana Yatsenko, 4 y. 5 m.o.*
Provided by: Alisa Pirogova

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 28.12.2019 № 1643

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine» dated 27/05/2021, Protocol № 6

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 21341-11141ПР.
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 09/06/2015.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 7.91.
Order 2021-ch-113. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107
E-mail: medredactor@i.ua
yulish.yevgeniy@gmail.com
alexabaturov@i.ua

(Subject: Child's Health Journal)

www.mif-ua.com
http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskyykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv)
Bolbot Yu.K. (Dnipro)
Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief (Kyiv)
Gnateiko O.Z. (Lviv)
Digtyar V.A. (Dnipro)
Ivanov D.D. (Kyiv)
Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)
Kramarov S.O. (Kyiv)
Krivopustov S.P. (Kyiv)
Kryuchko T.A. (Poltava)
Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia)
Omelchenko L.I. (Kyiv)
Sukalo O.V. (the Republic of Belarus)
Khaitovych M.V. (Kyiv)
Chernyshova O.Ye. (Lyman)
Guggenbichler J. Peter (Germany)
Landrigan Philip J. (USA)
Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief (Austria)
Vasylyeva Tetyana L. (USA)
Yulish Yevgeniy I. — Deputy Editor-in-Chief (Israel)

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv)
Aryayev M.L. (Odesa)
Berezhny V.V. (Kyiv)
Bondarenko I.M. (Dnipro)

Executive Secretary
Borysova T.P. (Dnipro)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Dnipro State Medical University, 2021
© Donetsk National Medical University, 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

Зміст**Клінічна педіатрія**

*Feyza Gökben Kahveci, Hasret Ayyıldız
Civan, Özgül Salihoğlu*

Ефективність гіперімуноглобуліну
та вакцини проти гепатиту В
у запобіганні перинатальній передачі
в дітей, народжених від матерів
з хронічним гепатитом В 8

*Caner Baysan, Seher Palanbek Yavaş,
Mehmet Uğur Karabat*

Обстеження батьків,
які відмовляються від вакцинації дітей:
спостереження в Туреччині..... 17

*Колоскова О.К., Білоус Т.М., Гопко Н.В.,
Миронюк М.Б.*

Пандемія COVID-19 у дітей Чернівецької
області: клінічні особливості та річний
досвід лікування..... 24

Горячко А.Н., Сукало А.В.

Экспресс-метод определения
вероятности развития врожденной
пневмонии у недоношенных
новорожденных с низкой
массой тела..... 32

*Омельченко Л.І., Муквіч О.М.,
Бельська О.А., Дудка І.В., Людвік Т.А.*

Оцінка трофологічного статусу дітей
з ревматичними хворобами 38

Матеріали конференції

Чистик Т.

Інноваційний засіб Лактакол —
ефективне та безпечне позбавлення
від кишкових кольок малюків
із транзиторною лактазною
недостатністю..... 45

Contents**Clinical Pediatrics**

*Feyza Gökben Kahveci, Hasret Ayyıldız
Civan, Özgül Salihoğlu*

Effectiveness of hepatitis B
hyperimmunglobulin and vaccine
in preventing perinatal transmission
in children born from a mother
with chronic B hepatitis 8

*Caner Baysan, Seher Palanbek Yavaş,
Mehmet Uğur Karabat*

Examination of parents refusing
administration of childhood
vaccinations: Turkey example 17

*O.K. Koloskova, T.M. Bilous, N.V. Gopko,
M.B. Myroniuk*

COVID-19 pandemic in children
of Chernivtsi region: clinical features
and annual treatment experience..... 24

A.N. Harachka, A.V. Sukalo

Express method for determining
the probability of developing
congenital pneumonia
in preterm infants with low
body weight 32

*L.I. Omelchenko, O.M. Mukvich,
E.A. Belskaya, I.V. Dudka, T.A. Ludvik*

Assessment of the trophological status
of children with rheumatic diseases 38

Proceedings of the Conference

T. Chistyuk

Innovative agent Lactacol
is an effective safe elimination
of intestinal constipation
in infants with transitory lactose
intolerance 45

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Міастеній
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

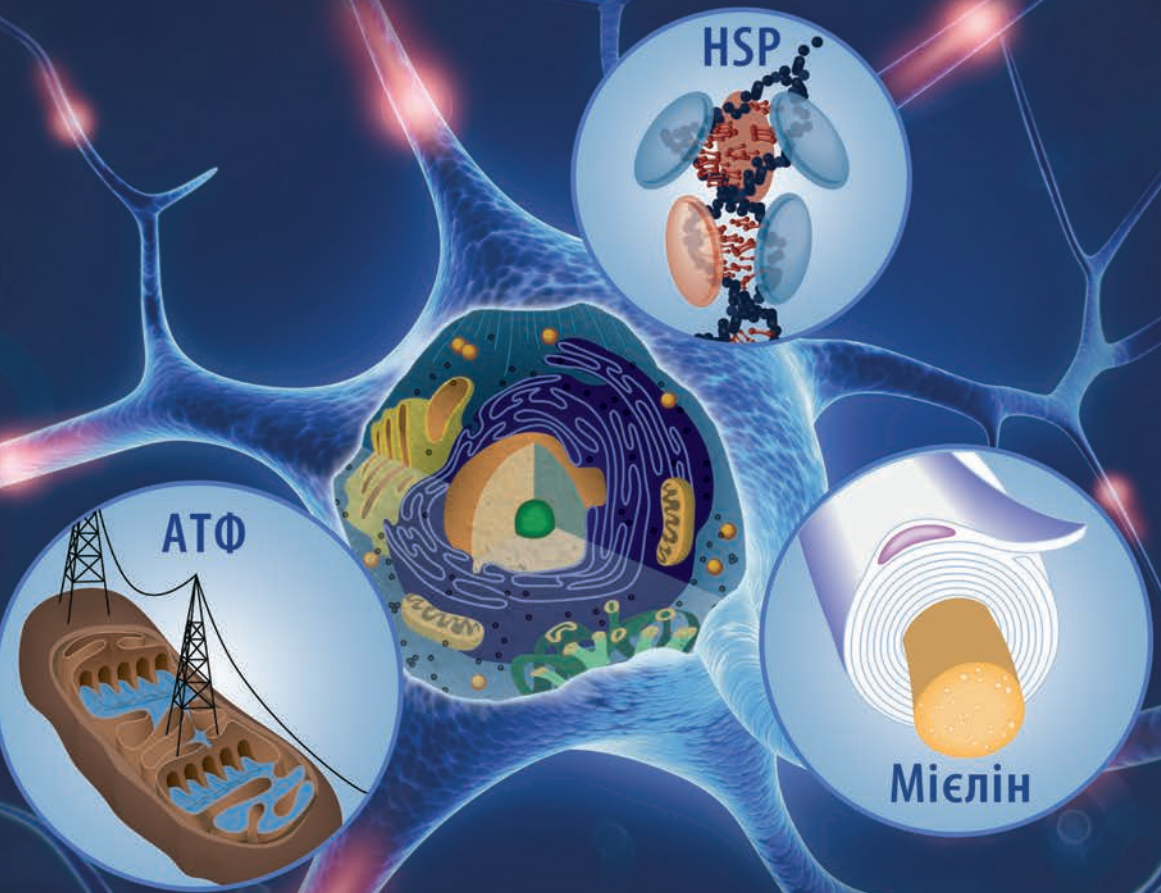
🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкуруну: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби.
Код АТХ N06B X. Фармакологічні властивості. Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейрона. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочків руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазодилатуючу дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мнестических функцій, розширенню діапазону адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання.** Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи, зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінасангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабкості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромах Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічу (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, м'явих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стані після відшарування сітківки, частова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском.
Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Додатні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово, ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA75160101 від 17.01.2018

Випадок із практики**Case Report**

Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В.
 Ураження легень при вісцеральній
 формі токсокарозу в дітей
 у фтизіатричній практиці
 (клінічний випадок)..... 48

O.M. Raznatovska, Yu.V. Mironchuk
 Pulmonary lesions in visceral
 toxocariasis in children
 in the phthisiatric practice
 (clinical case)..... 48

Огляд літератури**Review of Literature**

*Волосовець О.П., Кривопустов С.П.,
 Мозирська О.В.*
 Роль мікробіому шкіри
 в розвитку atopічного дерматиту
 у дітей 54

*O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov,
 O.V. Mozyrskaya*
 The role of skin microbiome
 in the development
 of atopic dermatitis in children 54

Теоретична медицина**Theoretical Medicine**

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.
 Біогенез мікроРНК.
 Частина 2. Формування зрілих
 мікроРНК. Матурація неканонічних
 мікроРНК 60

A.E. Abaturon, V.L. Babych
 MicroRNA biogenesis.
 Part 2. Formation of mature
 miRNAs. Maturation
 of non-canonical miRNAs 60

Вимоги до оформлення статей 67

Guidelines for submitting articles 67

Effectiveness of hepatitis B hyperimmunglobulin and vaccine in preventing perinatal transmission in children born from a mother with chronic B hepatitis

Abstract. Background. Viral hepatitis is still one of the important health problems all over the world today. Hepatitis B is a life-threatening liver infection that can cause chronic infections. It increases the risk of death from cirrhosis and hepatocellular carcinoma. One of the most important factors in chronic or acute hepatitis B infection is the age of infection. The earlier the virus is encountered, the greater the risk of chronicity of the disease. Prevention of perinatal transmission of the disease is of great importance. The most effective way to control hepatitis B infection is to prevent contamination and ensure immunity. There is a safe and effective vaccine available that provides 98–100% protection against hepatitis B. Prevention of hepatitis B infection control the development of complications, including chronic disease and liver cancer. The purpose of this study is to evaluate the efficacy of the vaccine and hepatitis immunoglobulin administered to prevent perinatal hepatitis B infection transmission in babies born to mothers with chronic hepatitis B infection. **Materials and methods.** Fifty-five children born to mothers with chronic hepatitis B infection in our hospital between January 1, 2013 and January 1, 2019 and accepted to participate in the study were included in our study. In retrospective file examination, maternal gestational age, maternal hepatitis B test, delivery method, baby birth weight, baby birth week, whether immunoglobulin and hepatitis B vaccine were administered to these babies in the first 24 hours after birth, hepatitis B vaccine and immunoglobulin administration time, bathroom status, infant hepatitis B tests, additional studies on the child's viral diseases (hepatitis C, human immunodeficiency virus) and the baby's liver transaminase tests (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase) were evaluated. The vaccination program of the baby, the control of the mother's hepatitis B status, the time of the breast milk intake, the height and weight of the baby, the follow-up of the mother during pregnancy and the drug use status were collected. Children previously diagnosed with chronic B hepatitis were excluded from the study. **Results.** Hepatitis B surface antigen tests were positive in two infants who received three doses of hepatitis B vaccine. The mothers of both of these babies were positive for hepatitis B surface antigen and hepatitis B envelope antigen. Forty-three (78.2 %) patients had a protective antibodies to hepatitis B surface antigen, while 12 (21.8 %) didn't have it. **Conclusions.** Hepatitis B serology should be checked in women who live in countries with high risk of chronic hepatitis B infection and who are pregnant, and babies born to these mothers should have hepatitis B vaccine and immunoglobulin.

Keywords: hepatitis B virus; hepatitis B vaccine; hepatitis B hyperimmunglobulin; perinatal transmission

Introduction

Viral hepatitis are still one of the major health problems around the world today. It is estimated that about 257 million people in the world live with chronic hepatitis B (HBV) infection, and in recent years the death rate due to Hepatitis B complications reaches 900,000 people each year [1].

Hepatitis B is a life-threatening liver infection. It can cause chronic infections. It increases the risk of death

caused by cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The most effective way to control hepatitis B infection is to prevent transmission and ensure immunity [2–4]. A safe and effective vaccine is available that provides 98–100 % protection against hepatitis B. Prevention of hepatitis B infection prevents the development of complications, including chronic disease and liver cancer. Routine infant immunity against hepatitis B (3 doses) has reached 84 % global

coverage as of 2017 according to World Health Organization recommendations [1]. In our country, the Hepatitis B vaccine was included in the routine vaccination program by the Ministry of Health in 1998 [5].

Turkey is considered a middle endemic country according to HBV prevalence classification [6].

In our country, Hepatitis positivity in pregnant women between 1987–2004 was reported between 3.5 to 9.3 % [6]. In more recent studies, it is observed that the positivity of hepatitis in pregnant women is between 1.9 to 9.4 % (average 4.3 %) [7]. As HBV parenteral (percutaneous contact with infected blood or body fluids), horizontally (intimate contact without intercourse), sexual and perinatal or vertically (from mother to child) the virus can pass. In high endemic areas, perinatal transmission is one of the most important pathways of HBV spread. Intrauterine infection of the fetus is unlikely due to the placental barrier. HBV transmission during or after birth, usually in epithelial and mucosal surfaces, infected maternal fluids, contact with the maternal blood swallowed while passing through the vaginal canal, through the placenta during cesarean delivery, or a damaged contact occurs in contact with the mother's blood [8]. When the mother is infected with acute disease, the risk of infection for the baby reaches 10 % in the first 2 trimesters, 80–90 % in the last trimester and prenatal period [9]. About 50 % of pregnant women with chronic HBV infection infect their babies during the perinatal period. Maternal HBV positivity and HBV DNA levels are important in perinatal transmission. The risk of HBV transmission from an HBV-positive mother is 70–90 %, while for an HBV-negative mother, this figure is about 10–40 %. As the Viral load increases, the risk of HBV transmission also increases [10, 11]. Although breast milk contains HBV, it does not pose an additional risk for Hepatitis B infection of the child [12].

Perinatal transmission can be prevented by 95 % by early active and passive immunoprophylaxis of the baby (Hepatitis B vaccination and hepatitis B hyperimmunoglobulin (HBIG) administration). It is important to look at the serology of Hepatitis B in all pregnant women before birth [13–17].

The purpose of this study is to check whether the children are protected against Hepatitis B infection in the follow-up of Hepatitis B Immunoglobulin (HBIG) and Hepatitis B vaccine administered to babies born from HbsAg positive mothers who gave birth between January 2013 and December 2018 in our hospital, and to check the time of postnatal Hepatitis B immunoglobulin administration. To evaluate whether the baby is given a bath in the delivery room, breastfeeding, and whether it enhances the effectiveness of hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine in protection against hepatitis B infection. In addition, it was aimed to evaluate the physical development of babies by looking at height and weight and to evaluate the relationship of these results with parameters such as maternal age, gestational week, birth type and weight.

Materials and methods

This study was conducted by Istanbul Health Sciences University Dr. It is a study conducted on babies born to mothers with chronic Hepatitis B between 01/01/2013–01/31/2018 at Sadi Konuk Training and Research Hospital.

Postnatal vaccine and immunoglobulin administration status and time of administration, antibody response of infants to Hepatitis B vaccine, antibody formation or risk factors affecting these conditions in case of chronic Hepatitis B were evaluated retrospectively. It was planned as an intervention study to ensure the vaccination of those who did not respond to antibodies and the follow-up of the caught chronic Hepatitis B cases in the pediatric gastroenterology outpatient clinic.

This study was conducted by Istanbul Health Sciences University Dr. It was performed in Sadi Konuk Training and Research Hospital delivery room and pediatric gastroenterology outpatient clinic. In socioeconomic terms, our hospital serves all patients, especially the low-medium socioeconomic group. The hospital has a Baby Friendly Hospital certificate. Mothers are involved in childbirth, baby care, breast milk, breastfeeding training, etc. It is trained in many subjects.

For the work permit, Istanbul Health Sciences University Dr. An application was made to the Clinical Research Ethics Committee of Sadi Konuk Training and Research Hospital. Permission was obtained with the decision of the board of directors dated 20.05.2019.

55 cases born to a mother diagnosed with chronic Hepatitis B followed in the pediatric gastroenterology outpatient clinic of Istanbul Health Sciences University Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital between 01/01/2013–31/12/2018 were included in our study.

Anti-HCV, anti-HIV, AST and ALT levels were also evaluated in 55 patients participating in the study, but these tests were not considered as criteria for participation in the study.

For this study, information about mothers and babies diagnosed with chronic hepatitis B was scanned from the computer registry system of the hospital. From the records,

- The mother's gestational age.
- Maternal Hepatitis B test.
- Additional maternal viral disease studies (Hepatitis C, HIV).

Delivery method:

- Baby birth weight.
- Baby birth week.

Hepatitis B vaccine and immunoglobulin administration time.

Bathroom situation in the delivery room.

Infant Hepatitis B tests:

- Additional studies on viral diseases of the child (Hepatitis C, HIV).

- Infant's liver transaminase tests (AST, ALT).

Information has been reached.

To the families of the cases:

- Baby's immunization schedule.
- Checking the mother's hepatitis B status.
- The time of the baby's breast milk intake.
- Baby's height and weight.
- Follow-up and medication use status of the mother during pregnancy was asked.

Babies born to mothers with chronic hepatitis B infection were called to the hospital for examination. The babies of the families who agreed to participate in the study were examined.

In the study, those with HBsAg test results > 1.0 were considered positive, and those < 0.9 were considered negative. Anti-HBS test result was evaluated as antibody titer > 10 IU/ml positive and < 10 IU/ml negative. Anti-HCV value was evaluated as > 1.0 positive and < 0.9 negative. Normal value ranges for AST and ALT were taken as 0–40 U/L (units/liter).

Children who did not agree to participate in the study and children previously diagnosed with chronic B hepatitis were excluded from the study.

Statistical analysis

“Statistical Package for Social Sciences — SPSS 25” software was used to evaluate the results. The Student t test was used to calculate the mean, standard deviation, median, frequency and ratio from descriptive statistical methods, as well as to compare parametric variables while evaluating the study data. Comparison of categorical variables was made with chi-square test and Fisher exact test. Statistical significance was considered $p < 0.05$

Results

A total of 11554 live births took place in our hospital between 01/01/2013–01/31/2018. According to the records, 94 mothers with chronic hepatitis B infection gave birth between these dates.

Figure 1 shows the number of live births by years, the number of mothers with chronic hepatitis B, and the

numbers and percentages of people participating in the study.

The mean gestational age of the mothers participating in the study was 29.9 ± 6.0 , the mean week of gestation was 37.7 ± 1.7 , the mean birth weight of the babies was 3163.0 ± 558.1 g, the median number of pregnancies in mothers was 3 (min: 1, max: 7).

Table 1 shows the age of the mothers, the gender of the babies, the gestational week of the mother, the weight and shape of the babies, the hours of IG administration to the babies, the bath conditions in the delivery room and the breastfeeding times of the babies.

40 % (n = 22) of the babies were girls and 60 % (n = 33) were boys.

3.6 % of the babies had a birth weight below 2000 grams (n = 2) and 96.4 % had a birth weight above 2000 grams (n = 53).

56.4 % (n = 31) of the deliveries were realized by normal spontaneous vaginal delivery (nsvd) and 43.6 % (n = 24) by cesarean (C/S).

Hepatitis B vaccine and hyperimmunglobulin were administered to all of these babies. Hepatitis B vaccine was administered to all babies immediately after birth with hepatitis B hyperimmunglobulin 83.7 % (n = 46) in the first 12 hours after birth and 16.3 % (n = 9) after the 12th hour (fig. 2).

While 41.8 % (n = 23) of the babies had a bath in the delivery room, 58.2 % (n = 32) did not take a bath.

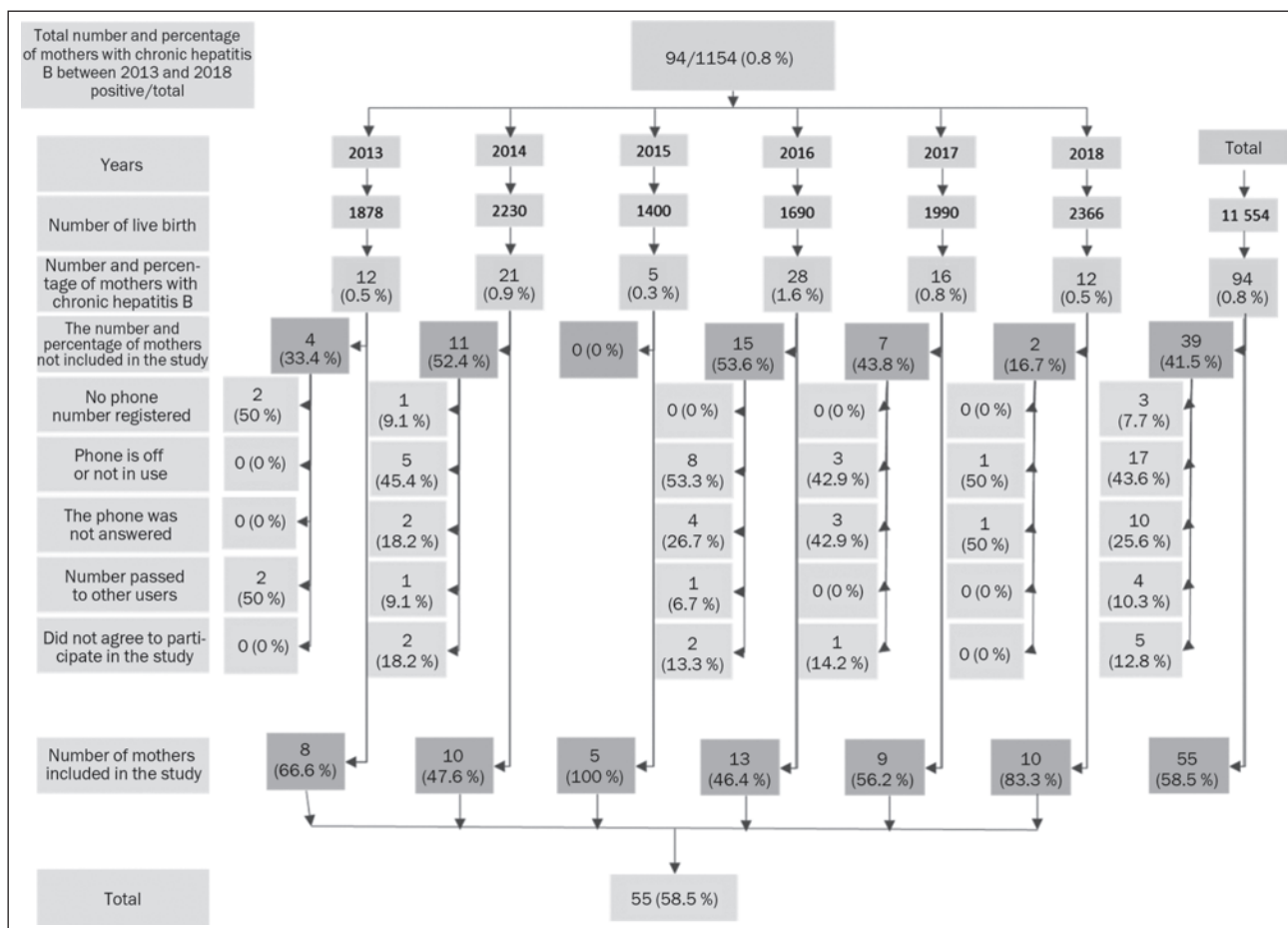


Figure 1. Number and percentage of mothers with chronic hepatitis B reached and unreachable by years

According to family information, 12.7 % (n = 7) of these babies received breast milk in less than 6 months, and 87.3 % (n = 48) received breast milk for 6 months or more.

Hepatitis B vaccination schedule was given to 2 babies born below 2000 G in total of 4 doses at 0, 0, 1, 6 months, and 53 babies born above 2000 G, 3 doses at 0, 1, 6 months.

When the results are examined, out of 55 babies born to mothers with chronic hepatitis B infection, 8 (14.5 %) were between 0–12 months, 19 (34.5 %) were between 12–24 months, 3 (5.4 %) 24–36 months, 7 (12.8 %) were between 36–48 months and 18 (32.8 %) were older than 48 months (fig. 2).

Hepatitis b infection was positive in 2 (3.6 %) of 55 babies included in the study. In 53 (96.4 %) cases with negative HBsAg, the titer level ranged from 0.42 to 0.83, with a mean of 0.55 ± 0.08 and a median of 0.54. In two HBsAg positive cases, the titer levels were 83.67 and 86.20 with a mean of 84.93 ± 1.78 .

It was found that the mothers of both babies who were HBsAg positive had $> 100\,000\,000$ copies of positive HBV DNA during pregnancy.

While 43 (78.2 %) of the cases had a protective anti-HBs antibody titer (10 UI/mL), 12 (21.8 %) had no protective antibody titer (< 10 UI/mL) (fig. 2).

Table 1. Distribution of working parameters of mothers and babies

		N	%
Maternal age. years	< 30	25	45.4
	≥ 30	30	54.6
Gender	Female	22	40.0
	Male	33	60.0
Week of Pregnancy	< 37	13	23.6
	≥ 37	42	76.4
Birth Weight	< 2000 gr	2	3.6
	≥ 2000 gr	53	96.4
Delivery method	NSVD	31	56.4
	C/S	24	43.6
Ig Inception Time	≤ 12 h	46	83.7
	> 12 h	9	16.3
Delivery Room Bathroom Status	Done	23	41.8
	Not done	32	58.2
Breast Milk Duration	< 6 m	7	12.7
	≥ 6 m	48	82.3

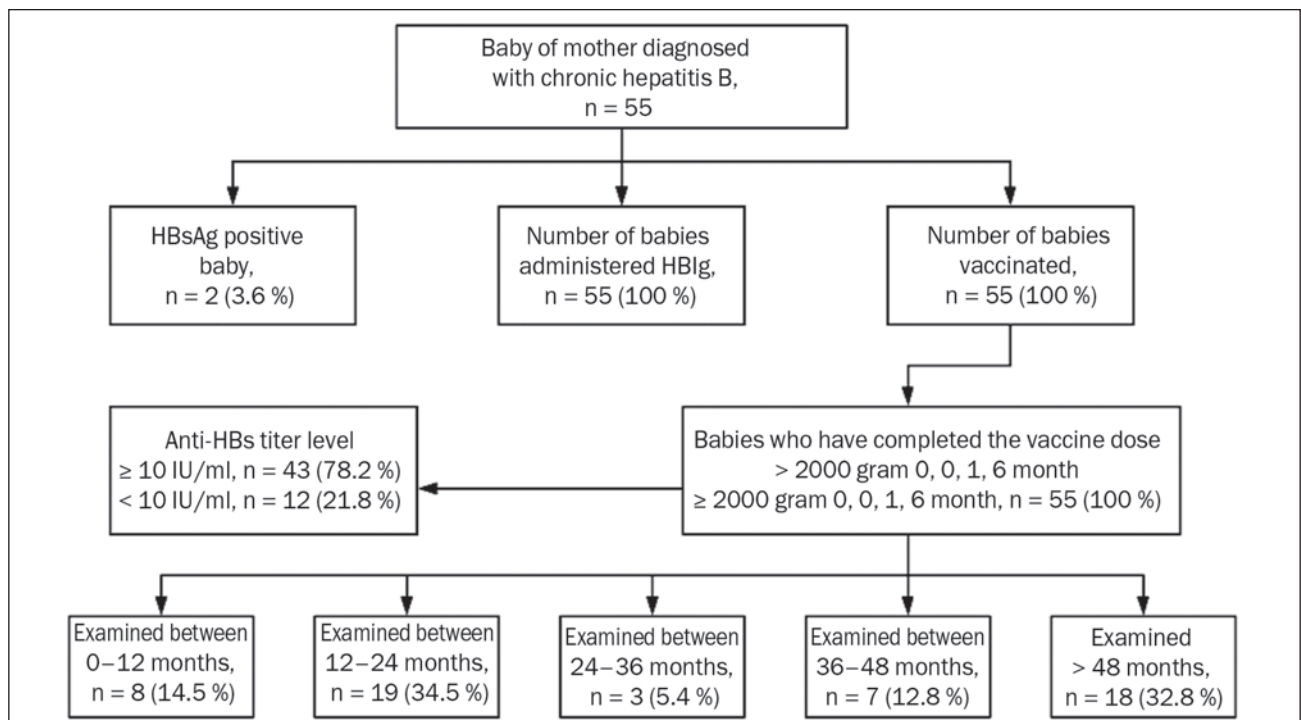


Figure 2. HBsAg, HBIG and vaccine administration, anti-HBs status and follow-up of the babies included in the study

The level of anti-HBs titer observed ranged from 0 to 795 IU/mL, with a mean of 94.3 ± 144.9 IU/mL and a median of 38.6 IU/mL.

Of the 12 babies without protective antibody titres, four were premature and eight were term babies.

When the anti-HBs titres were examined according to the examination period, the mean anti-HBs was 61.1 ± 51.7 IU/mL in infants aged 0–12 months, 116.3 ± 187.9 IU/mL in those examined between 12–24 months, and 227.4 in children aged 24–36 months. It was found as ± 198.9 IU/mL, 142.4 ± 9.9 IU/mL in those examined between 36–48 months and 44.8 ± 57.9 IU/mL in those older than 48 months (fig. 3).

Anti-HBs titer levels were compared according to the characteristics of the mothers and babies (table 2).

There was no statistically significant relationship between the mothers' ages and anti-HBs titer levels ($p > 0.05$).

There was no statistically significant difference between anti-HBs titer levels according to the week of gestation ($p > 0.05$).

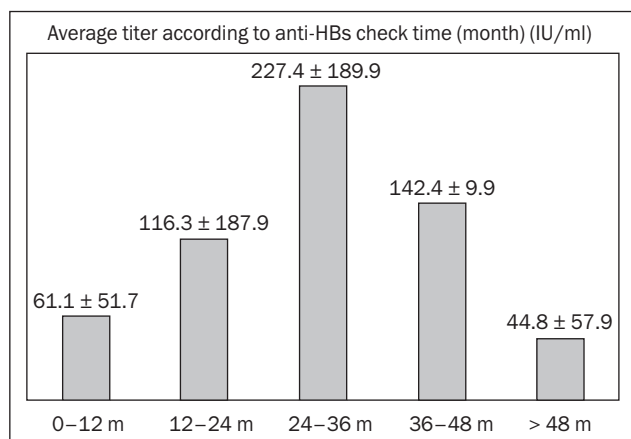


Figure 3. Anti-HBs titer distribution according to the time of examination

No statistically significant difference was found between NSD and C/s in anti-HBs titer levels according to the delivery method ($p > 0.05$).

There was no statistically significant difference between anti-HBs titer levels according to the gender of the baby ($p > 0.05$).

There was no statistically significant difference between the anti-HBs titer levels of babies who were admitted for the first 12 hours according to the Hepatitis B Hyperimmunoglobulin hours and after ($p > 0.05$).

There was no significant difference in anti-HBs titer levels between those who were washed and those who were not washed in the delivery room ($p > 0.05$).

There was no significant difference between breast milk and anti-HBs titer levels according to the feeding time ($p > 0.05$).

The comparison could not be made because the number of babies with a birth weight below 2000 G was insufficient.

While 45 (81.8 %) of 55 mothers diagnosed with chronic hepatitis B were followed up by an Infection and Clinical Microbiology or Gastroenterology specialist, 38 (69.1 %) used medication during pregnancy. It was found that 89.5 % ($n = 34$) of the mothers who took the drug used Tenofovir and 10.5 % ($n = 4$) used lamivudine (table 3).

There is a statistically significant relationship between the status of mother follow-up and the status of baby follow-up ($p < 0.001$). Likewise, there is a statistically significant relationship between the use of medication by mothers and follow-up status of babies ($p < 0.001$). It was observed that mothers who were self-monitored and used medication followed their babies significantly higher than mothers who did not (table 3).

Discussion

Chronic hepatitis B is one of the most common and important health problems in the world. According to the WHO, 257 million people are thought to live with chronic

Table 2. Evaluation of anti-HBs titer according to the characteristics of mothers and babies

		Anti-HBs titer (IU/mL)		
		Mean \pm standard deviation	Medyan	p
Maternal age, years	< 30	88.9 ± 125.2	39.5	0.803
	≥ 30	98.8 ± 161.5	35.7	
Gender	Female	58.4 ± 78.0	34.5	0.135
	Male	118.2 ± 173.1	54.6	
Week of Pregnancy	< 37	96.7 ± 213.2	23.5	0.946
	≥ 37	93.5 ± 119.8	40.5	
Birth Weight	< 2000 gr	37.2 ± 23.1	37.2	–
	≥ 2000 gr	96.4 ± 147.2	38.6	
Delivery method	NSVD	103.7 ± 174.8	38.6	0.590
	C/S	82.1 ± 95.8	45.7	
Ig Incejtion Time	≤ 12 h	94.3 ± 150.3	36	0.995
	> 12 h	94.0 ± 121.1	54.6	
Delivery Room Bathroom Status	Done	72.8 ± 88.2	38.6	0.356
	Not done	109.7 ± 174.5	40.5	
Breast Milk Duration	< 6 months	145.4 ± 290.1	23.5	0.323
	≥ 6 months	86.8 ± 113.7	40.5	

hepatitis B infection each year, and about 900 000 die each year due to complications related to Hepatitis B. It is in the middle endemicity class. The risk of chronic, therefore, complications, increases as the age of infection decreases [18, 19]. In case of infection, chronic disease is observed in the neonatal period at 80–90 %, in young ages (1–4 years) at 30 %, and in adults at 5 %. For this reason, preventing the virus at an early age is one of the most important steps in protection from Hepatitis B. From this point of view, it is of great importance that the Hepatitis B vaccine is routinely administered to all newborn children. In addition, pregnant women should be screened for HBV, carrier and sick mothers should be detected, and their babies should be given hepatitis B vaccine and HBIG at birth [20]. Immunization protects these babies from HBV infection by 85–95 %. After vaccination, babies should be evaluated with hepatitis and anti-HBs tests when they are 9–15 months old and vaccinated again if necessary [21].

Looking at various studies conducted in the world and in Turkey, it was observed that Seroprevalence of Hepatitis B varies depending on the region and years in which the study was conducted. Kaya et al. study of 12 092 blood donors in Trabzon province between 2004 and 2007, he showed Hepatitis B seroprevalence as 1.6 % [22]. Araz et al. in their study with 11 840 pregnant women in Gaziantep between 2003 and 2005, they showed Hepatitis B seroprevalence as 2.1 % [23]. Köksaldı et al. in a study conducted in Hatay province in 2009, they showed Hepatitis B seroprevalence in 5410 pregnant women as 1.5 % [24]. Köse et al. in their study with 2003 pregnant women in Izmir between 2010 and 2011, they showed Hepatitis B seroprevalence as 1.14 % [25]. Furuncuoglu et al. They divided 7605 pregnant women who gave birth between 1995–2005 into 3 study periods as those who gave birth between 1995–2001, 2002–2008 and 2009–2015, and showed that seroprevalence decreased from 2.6 to 0.8 % between the first and last study period [26]. In a study published in 2005 from Greece, Ioannis et al. they screened for HBV in 13581 women during fertility and found the rate of HbsAg to be 1,156 % [27]. Jensen et al. in their study in Denmark, located in the region of low endemicity, Hepatitis was positive in 0.43 % of 4098 pregnant women [28]. In our study, perinatally transmitted Hepatitis B seroprevalence was found to be 0.8 %. Although this rate was high compared to studies conducted in the region of low endemicity, it was found to be low compared to studies conducted in Turkey. This widespread and routine immunization of hepatitis B vaccine will be included in the program, also may be related to the increase of social awareness.

All babies taken in the study were immunized according to the Ministry of Health's Expanded Immunization Pro-

gram (Hepatitis B vaccine at birth and HBIG were made intramuscularly from different limbs, and then 0, 1, 6 for babies born 2000 grams and above. Nov. month, 0, 1, 6 for babies with birth weight less than 2000 grams. They had been vaccinated in accordance with the lunar vaccination scheme).

In the world, there are studies that compare the protection of Hepatitis B vaccine and Hepatitis B vaccine + HBIG to infants born to hepatitis-positive mothers, especially in areas of high endemicity. Yang et al. in their study in Taiwan, they compared only the groups that were vaccinated and the vaccine + HBIG and postnatal 7. compared to the anti-HBs titer averages looked at per month, they showed that only the vaccinated group had higher titer averages [29]. This suggests that HBIG may suppress the active vaccine response. In our country, in accordance with the circular of the Ministry of Health, Hepatitis B vaccine and HBIG are routinely administered at birth to infants of hepatitis-positive mothers. Both hepatitis B vaccine and HBIG because all of us have our babies we haven't done such a comparison applies.

In Perinatal transmission, the titer level of HBV in the mother, the level of HBV, the number of copies of HBV DNA in the mother's serum, and the positivity of HBV in the cord blood are effective. HBeAg can pass through the placenta, but in most babies, this HBeAg clears and becomes negative within 6 months. If the mother's viral load is too high, the child can become a chronic carrier even if the vaccine and immunoglobulin are administered. Zhang et al. in a study conducted by 41 hepatitis positive pregnant women in China, 14 of these pregnant women were found to be positive for HCV, and 27 pregnant women were found to be negative for HBV. When cord blood was examined, 6 babies born to an HBsAg-positive mother (42.9 %) were found to be positive for HBsAg, 1 baby born to an HbsAg-negative mother (3.7 %) was found to be positive for HBsAg. As a result of this study, it was thought that babies born to an HBsAg-positive mother were more likely to be exposed to intrauterine Hepatitis B. Wiseman et al. in a study conducted by 313 hepatitis-positive pregnant women in Australia, transmission occurred in 4 babies, and it was shown that the mothers of all of these babies were positive for HBV DNA > 100 000 000 copies and HBV during pregnancy [30]. In our study, transmission was observed in 2 babies and the Mothers of these babies had positive HBV DNA > 100 000 000 copies during pregnancy.

In a study conducted by Qiou et al. With the children of 4112 HbsAg positive mothers in China, mothers were grouped as 18–24, 25–34, 45–45 years according to their gestational age, and when the anti-HBs levels of the children were compared with the mother age groups, there was

Table 3. Hepatitis B follow-up and drug use status of mothers during pregnancy

		n	%
Follow-up status during pregnancy	With follow-up	45	81.8
	No Following	10	18.2
Drug use during pregnancy	None	17	30.9
	Lamivudin	4	7.3
	Tenofovir	34	61.8

not a statistically significant difference between the groups detected [31]. Similarly, in our study, mothers were divided into two groups under the age of 30 and under the age of 30 and above. No statistically significant difference was found between the levels of anti-HBs in children of the two groups ($p = 0.803$).

A study conducted by Stephan C. Ko and colleagues in the United States examined 8654 babies born to hepatitis-positive mothers and divided into two groups: those who were under 37 weeks of gestation week and those who were 37 weeks and above. Statistically, there was no significant difference between anti-HBs levels when evaluating vaccine responses [32]. Belloni et al. Conducted a study by vaccinating 2009 babies born to HBsAg (–) mothers with a total of 3 doses of recombinant Hepatitis B vaccine on day 4, when they were 1 and 6 months old, and these babies were under 38 weeks, 38 weeks and over, 2500 grams They divided it into groups of 2500 grams and above. When comparing anti-HBs levels in these babies, they did not find a statistically significant difference between birth weight and week of birth and anti-HBs titer levels [33]. In our study, cases were divided into two groups of 37 weeks six and 37 weeks and above according to gestation weeks. Vaccine responses of these children were compared with anti-HBs titers, and no statistically significant difference was found in support of previous studies ($p = 0.946$). But the comparison could not be made because the number of low birth weight babies was not sufficient.

There are studies investigating whether there is a difference in perinatal transmission between NSVD and C/S births. Yang et al. in a study conducted in China, 5105 of 9906 mothers with Hepatitis B gave birth with C/s and the remaining 4801 with NSVD. In the study of the serologies of infants born from these mothers in terms of Hepatitis B, the perinatal HBV transition rate was found to be 4.37 % in the group born with C/S and 9.31 % in the group born with NSVD. Accordingly, it has been shown that C/S birth reduces perinatal transmission at a statistically significant level compared to NSVD birth [34]. Similarly, in the meta-analysis in which Chang et al. Included 10 studies, it was observed that perinatal HBV transmission was 38 % less than C / S delivery with NSVD [35]. In our study, both of our two babies with perinatal transmission were born with NSVD. This also supports previous studies. Perinatal transmission is mostly caused by microperfusion of blood into the fetal circulation as a result of uterine contractions and rupture of the placenta during childbirth. Other possible causes may be swallowing amniotic fluid, vaginal secretion during vaginal delivery, and exposure to maternal blood. Since placental contraction and fetomaternal blood transfusion will be less at birth with elective C/s, it can be considered that the risk of transmission is less. Compared to anti-HBs titers, there was no statistically significant difference between NSVD and C/S babies ($p = 0.590$).

Although current guidelines recommend that HBIG be performed in the first 12 hours, the time of implementation and the number of studies in which Protection is evaluated are limited. Beasley et al. classified babies born from a HBIG-positive mother as those made before and after 48 hours of HBIG administration and showed that the perinatal transmission rate of those made before 48 hours was

significantly lower than those made after 48 hours, while the anti-HBs titer average was significantly higher [36]. All of the babies involved in our study had HBIG administered before 24 hours. HBIG was applied to one of the two babies with perinatal transmission at postnatal 3rd hour and the other at postnatal 16th hour. Therefore, the comparison could not be made. Compared to anti-HBs titers, no statistically significant difference was found between HBIG levels before 12 hours and titre levels after 12 hours ($p = 0.995$). Although it is impossible to make a definitive comment with the limited data we have, implementing HBIG as soon as possible can be considered an appropriate approach.

Breast milk stimulates the immune system through antibody and lymphocyte transfer and increases vaccine response. But breast milk can also carry HBsAg. For this reason, there are studies that assess whether breast milk poses additional risk in maternal infants with HBV and its effect on vaccine response. Hill et al.'s study of 369 babies born from a mother with chronic hepatitis B found that 101 of the babies were fed with breast milk, while the other 268 babies were fed with formula. The HBV serologies of these babies were looked at. As a result, Hepatitis was not observed in any of the breast-fed babies, while Hepatitis was positive in 9 babies fed with formula. In this way, it has been shown that breastfeeding by their mothers of babies undergoing appropriate HBV Prevention does not pose an additional risk of HBV transmission [37]. The American Academy of Pediatrics also recommends that the baby can be fed with breast milk after the HBIG and Hepatitis B vaccine is administered as soon as the baby is born [38]. Chen et al. in a study of 546 babies born from an HBV-infected mother, 397 babies were fed with breast milk and the remaining 149 babies were fed with formula. Anti-HBs titers of these babies were found to be statistically significantly higher than the average anti-HBs titer of breast-fed babies compared to those fed with formula food [39]. In a study conducted at Goztepe educational and Research Hospital in 2009, 10 of the 50 babies born to an HbsAg-positive mother were with fed breast milk for less than 6 months, and the remaining 40 were fed with breast milk for 6 months and over. The only one of these babies who was positive for Hepatitis has never received breast milk. No statistically significant difference between the two groups was observed when anti-HBs titers were compared [40]. In our study, babies were divided into two groups: those under 6 months and those over 6 months according to their breast milk intake status. No significant difference was found between the two groups compared to anti-HBs titer levels ($p = 0.323$). Similarly, two babies who were positive for HbsAg were fed with breast milk less than 6 months old.

In addition, in our study, the median duration of breast milk intake was 2.1 months and the average total breast milk intake was 14.8 ± 8.9 months and the median was 13 months. Compared to TNSA 2018 data, no statistically significant difference was found with Turkey data in terms of breast milk intake times. This suggests that mothers do not have any drawback about feeding their babies with breast milk and continue to give breast milk safely. This gladsome situation can be attributed to the effectiveness of breastfeeding policies, baby-friendly hospital practices, continuous mother education and 1st step baby monitoring programs.

Another condition that is as important as immunoprofilaxis of babies born to a mother infected with HBV is outpatient follow-up of these babies. Le STT et al. in his study, 451 mothers diagnosed with chronic hepatitis B and 454 babies born from these mothers were examined and it was shown that mothers who had their own follow-up regularly had their babies followed more regularly [41]. In our study, mothers who had their own follow-up and/or drug use were significantly higher than those who did not follow-up their babies ($p < 0.001$).

Chen et al. in their study with 147 hepatitis positive pregnant women, they showed that rapid cleansing of the baby's skin immediately after birth reduced the risk of perinatal transmission [42]. In our study, no significant association was found between Anti-HBs titre levels between babies who were bathed in the delivery room and babies who were not ($p = 0.356$). Both babies, who were positive for HbsAg, were bathed in the delivery room.

Conclusion

Inclusion of hepatitis B vaccine in the routine vaccination program, increasing public awareness and regular follow-up of people with HBV infection will reduce the prevalence of Hepatitis B infection. Mothers with chronic HBV infection should be closely monitored and if deemed necessary, drug therapy should be initiated to reduce viral load. These mothers should be informed in detail about the follow-up of their babies.

It is of great importance to look at serological tests in babies born to mothers with HBV infection in the 9th month after birth. Although studies on the prevention of HBV perinatal transmission of HBIG are limited, it is recommended that it be administered as soon as possible. Mothers should continue to give breast milk safely.

References

1. World Health Organisation. *Hepatitis B: World Health Organisation Fact Sheet*.
2. Lavanchy D. *Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures*. *J. Viral Hepat*. 2004. 11. 97-107.
3. Lee W.M. *Hepatitis B Infection*. *N. Engl. J. Med*. 1997. 337. 1733-1745.
4. CDC. *A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part I: Immunization of Infants, Children, and Adolescents MMWR*. 2005. 54. 1-32.
5. T.R. Ministry of Health, General Directorate of Primary Health Care Services (2011). *Permanent Circular on the Extended Immunization Program*. 13.03.2009/7941).
6. Mistik R., Balik I. *Epidemiological analysis of viral hepatitis in Turkey*. 2001. 10-55.
7. Tosun S. *Meta-analysis of publications epidemiology of viral hepatitis B in Turkey*. 2013. 25-80.
8. Aktuğ Demir N., Asan A., Ayaz C. et al. *Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. *Klinik Journal*. 2013. 26. 12-19.
9. Cunningham G.F., Gant N.F., Leveno K.J. et al. *Williams Obstetrics*. 21st ed. New York: McGraw-Hill. *Gastrointestinal Disorders*. 2001. 1273-1306.
10. Tosone G., Maraolo A.E., Mascolo S. et al. *Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers*. *World J. Hepatol*. 2014. 6. 538-548.
11. Yeung C.Y., Lee H.C., Chan W.T. et al. *Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives*. *World J. Hepatol*. 2016. 6. 643-651.
12. American Academy of Pediatrics. *Hepatitis B*. In: Pickering L.K., Baker C.J., Long S.S. (eds). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006. 335-355.
13. Lee C., Gong Y., Brok J. et al. *Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*. 2006. 332. 328-336.
14. Doğan Y., Aygun D., Akarsu S. et al. *The role of immunoprophylaxis in preventing vertical transmission of hepatitis B infection in cases brought to Firat Medical Center*. *Turk. Ped. Arch*. 2007. 42. 70-73.
15. Beckers K., Schaad B., Heining U. *Compliance with antenatal screening for hepatitis B surface antigen carrier status in pregnant women and consecutive procedures in exposed newborns*. *Eur. J. Pediatr*. 2004. 163. 654-657.
16. Chang M.H. *Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children*. *Hepatol. Int*. 2008. 2. 28-36.
17. Kao J.H., Chen D.S. *Global control of hepatitis B virus infection*. *Lancet Infect Dis*. 2002. 2(7). 395-403.
18. Tiollais P., Buendia M.A. *Hepatitis B virus*. *Scientific Am*. 1991. 48-54.
19. Dienstag J.L. *Hepatitis B Virus Infection*. *N. Engl. J. Med*. 2008. 359. 1486-1500.
20. Kuru U., Turan O., Kuru N. *Prevalence of hepatitis B virus infection in pregnant Turkish women and their families*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 1996. 15(3). 248-251.
21. Euler G.L., Copeland J.R., Rangel M.C. et al. *Antibody response to postexposure prophylaxis in infants born to hepatitis B surface antigen-positive women*. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2003. 22(2). 123-129.
22. Kaya S. *Frequency of Hepatitis B virus, Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection and syphilis in blood donors*. *Clinic Journal*. 2008. 21. 65-68.
23. Araz N.C., Dikensoy E. *Seroprevalence of hepatitis B among pregnant women in Southern Turkey*. *J. Pak. Med. Assoc*. 2011. 61. 176-177.
24. Köksaldı Motor V., Evirgen Ö., Aksakal M. et al. *Hepatitis B and hepatitis C seropositivity in women who applied to Hatay Maternity and Children's Nursing Hospital*. *Viral Hepatitis Journal*. 2010. 16. 53-56.
25. Köse S., Gül S., Tatar B., Temur B., Göl B. *HBV, HCV and HAV seroprevalences in pregnant women applying to İzmir Ege Maternity and Gynecology Training and Research Hospital*. *Turk. Hij. Den. Biyol. J*. 2017. 74(1). 21-28.
26. Furuncuoğlu Y., Bolukbas F.F., Bolukbas C. et al. *Between 1995–2015 years, Changes in the prevalence of HBV infection in pregnant women in Turkey: 20 years evaluation*. *Postgrad. Med. J*. 2016. 92. 510-513.
27. Elefsiniotis I.S., Gynlou I., Magaziotou I., Pantazis K.D., Fotou N.V., Kada H.H., Saroglou G. *HBeAg negative serological status and low viral replication levels characterize chronic hepatitis B infected women reproductive age in Greece: A one-year prospective single center study*. *World J. Gastroenterol*. 2005. 11(31). 4879-4882.
28. Jensen L., Heilmann C., Smith E. et al. *Efficiency of selective antenatal screening for hepatitis B among pregnant women in Denmark: is selective screening still an acceptable strategy in a low-endemicity country*. *Scand. J. Infect. Dis*. 2003. 35(6-7). 378-382.

29. Yang Y.J., Liu C.C., Chen T.J. et al. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003. 22(7). 584-548.
30. Wiseman E., Fraser M.A., Holden S. et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med. J. Aust.* 4. 190(9). 489-492.
31. Ya-Ping Qiao, Min Su, Yao Song, Xiao-Yan Wang. Outcomes of the national programme on prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China. *Infect. Dis.* 2019. 8. 65.
32. Ko S.C., Schillie S.F., Walker T., Veselsky S.L., Nelson N.P., Lazaroff J. et al. Hepatitis B vaccine response among infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. *Vaccine.* 2014. 32(18). 2127-2133.
33. Belloni C., Chirico G., Pistorio A. et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr.* 1998. 87. 336-338.
34. Yang M., Qin Q., Fang Q., Jiang L., Nie S. Cesarean section to prevent mother to child transmission of hepatitis B virus in China: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017. 17. 303.
35. Chang M.S., Gavini S., Andrade P.C., McNabb-Baltar J. Caesarean section to prevent transmission of hepatitis B: a meta-analysis. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. 28(8). 439-444.
36. Beasley R.P., Hwang L.Y., Stevens C.E. et al. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1983. 3(2). 135-141.
37. Hill J.B., Sheffield J.S., Kim M.J. et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet. Gynecol.* 2002. 99(6). 1049-1052.
38. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. Report of the Committee on Infectious Diseases. *Am. Acad. Pediatrics.* 2015.
39. Chen X.R., Chen J., Wen J., Xu C.Y., Zhang S., Zhou Y.H., Hu Y.L. Breastfeeding Is Not a Risk Factor for Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *PLoS ONE.* 2013. 8. e55303.
40. Tekin E. Evaluation of Hepatitis B serology after immunization in babies of mothers positive for hepatitis B surface antigen, *Specialization Thesis.* 2009.
41. Le S.T. et al. Antenatal maternal hepatitis B care is a predictor of timely perinatal administration of hepatitis B immunoglobulin. *Intern. Med. J.* 2017. 47. 915-922.
42. Chen W.H., Yin C.S., Chang Y.K. et al. Neonatal gastric aspirates as a predictor of perinatal hepatitis B virus infections. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1998. 60. 15-21.

Received 20.03.2021

Revised 31.03.2021

Accepted 09.04.2021 ■

Information about authors

Fezra Gökben Kahveci, Department of Child Health and Diseases, University of Health Sciences, Bakırköy Dr. Sadi guest Research Hospital, Istanbul, Turkey; <https://orcid.org/0000-0001-9418-5971>.
 Hasret Ayyıldız Civan, Department of Child Health and Diseases, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Health Sciences, Bakırköy Dr. Sadi guest Research Hospital, Zuhuratbaba Mah, Dr. Tefik Sağlam Cd No:11, 34147, Bakırköy, Istanbul, Turkey; e-mail: hasretayyildiz@yahoo.com; phone number: +905057479765; <https://orcid.org/0000-0002-5604-9722>.
 Özgül Salihoğlu, Department of Neonatology, University of Health Sciences, Bakırköy Dr. Sadi guest Research Hospital, Istanbul, Turkey; <https://orcid.org/0000-0002-2132-1888>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Informed consent. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

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

Acknowledgements. All the authors have approved this submission. Civan H.A. — conceptualization, study design, supervision, data curation; K. Fezra Gökben — data analysis, writing, language translate.

Fezra Gökben Kahveci, Hasret Ayyıldız Civan, Özgül Salihoğlu
 University of Health Sciences, Bakırköy Dr. Sadi guest Research Hospital, Istanbul, Turkey

Ефективність гіперімуноглобуліну та вакцини проти гепатиту В у запобіганні перинатальній передачі в дітей, народжених від матерів з хронічним гепатитом В

Резюме. Актуальність. Вірусний гепатит і сьогодні залишається однією з важливих проблем здоров'я в усьому світі. Гепатит В — небезпечна для життя інфекція печінки, що може спричинити хронічні інфекції. Це збільшує ризик смерті від цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Одним із найважливіших факторів хронічного або гострого гепатиту В є вік зараження. Чим раніше виявлений вірус, тим більший ризик хронізації захворювання. Профілактика перинатальної передачі захворювання має велике значення. Найефективніший спосіб боротьби з інфекцією гепатиту В — запобігання зараженню та забезпечення імунітету. Сьогодні доступна безпечна та ефективна вакцина, що забезпечує 98–100% захист від гепатиту В. Профілактика інфекції гепатиту В запобігає розвитку ускладнень, включаючи хронічні захворювання та рак печінки. **Метою дослідження** є оцінка ефективності вакцини та імуноглобуліну проти гепатиту, призначених для запобігання передачі перинатальної інфекції гепатиту В у немовлят, народжених від матерів із хронічною інфекцією гепатиту В. **Матеріали та методи.** До нашого дослідження були включені 55 дітей, народжених від матерів із хронічною інфекцією гепатиту В у нашій лікарні з 01.01.2013 по 01.01.2019 та допущених до участі в дослідженні. Під час ретроспективного аналізу оцінювали гестаційний вік матері, тести на гепатит В у матері, спосіб розродження, вагу дитини при народженні, тиждень народження дитини, чи вводили цим дітям імуно-

глобулін та вакцину проти гепатиту В протягом перших 24 годин після народження, час введення вакцини проти гепатиту В та імуноглобуліну, купання дитини в пологовому залі, тести на гепатит В для немовлят, додаткові дослідження щодо вірусних захворювань дитини (гепатит С, вірус імунодефіциту людини) та печінкові проби (аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза). Були проаналізовані програма вакцинації дитини, контроль статусу матері на гепатит В, час прийому грудного молока, зріст і вага дитини, статус вживання наркотиків матері під час вагітності. Діти, у яких раніше діагностований хронічний гепатит В, були виключені з дослідження. **Результати.** Тести на поверхневий антиген гепатиту В були позитивними у двох немовлят, які отримали три дози вакцини проти гепатиту. Матері обох цих дітей мали позитивні тести на поверхневий антиген гепатиту В та оболонковий антиген гепатиту В. Сорок три (78,2 %) пацієнти мали захисні антитіла до поверхневого антигену гепатиту В, тоді як у 12 (21,8 %) їх не було. **Висновки.** Серологічні дослідження на наявність гепатиту В слід проводити жінкам, які проживають у країнах із високим ризиком хронічної інфекції гепатиту В, і вагітним, а немовлята, народжені від цих матерів, повинні отримувати вакцину та імуноглобулін проти гепатиту В.

Ключові слова: вірус гепатиту В; вакцина проти гепатиту В; гіперімуноглобулін проти гепатиту В; перинатальна передача



Caner Baysan¹, Seher Palanbek Yavaş², Mehmet Uğur Karabat³

¹Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey

²Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, İstanbul, Turkey

³Batman Provincial Health Directorate, Batman, Turkey

Examination of parents refusing administration of childhood vaccinations: Turkey example

Abstract. Background. Vaccination is an important health service that reduces the morbidity and mortality of infectious diseases. In our study, it was aimed to examine the knowledge, attitude, risk perception of parents about vaccine refusal, and the vaccination status of their children in a province of Turkey with a low socioeconomic level. **Materials and methods.** In the study designed in a cross-sectional type, 105 parents (participation rate: 80.2 %) who rejected the vaccine were reached. **Results.** The most refused vaccine by the parents is DaBT-İPA-Hib (90.5 %) and the least rejected vaccine is BCG (58.1 %). It was determined that who thought vaccines have no benefits ($p = 0.003$), those who were doubtful about the content of the vaccine ($p = 0.001$), those who did not want the vaccine due to their religious beliefs ($p = 0.006$), and those who believed in natural immunity ($p = 0.002$) were less convinced about vaccinating their children at a statistically significant level than the other group. The vaccine with the highest rate is HAV (35.0 %, $n = 7$), and the vaccine with the lowest rate is BCG (8.3 %, $n = 1$) in terms of the rate of vaccination that they declare to be convinced to have it. **Conclusions.** When evaluated on the causes of vaccine refusal and persuasion, the primary source of information is provided by health workers with scientific evidence through different communication methods (social media, etc.) should be reached.

Keywords: immunization schedule; vaccine refusal; parents; children; persuasion

Introduction

The vaccine stimulates the immune system to produce antibodies that protect the vaccinated person from a certain disease in the future. Thus, with the immunity provided, the morbidity and mortality of infectious diseases can be reduced and controlled or eliminated. In the last two centuries, vaccination programs have led to the worldwide eradication of smallpox and the disappearance of polio in most countries of the World [1]. Indeed, immunization is one of the most important achievements in the field of public health [2]. That is to say, vaccination is one of the low-cost health investments that are associated with approaches that significantly reduce childhood diseases and deaths worldwide, prevent public health discipline, protect and improve society in the long term [3]. Vaccination prevents the deaths of an estimated 6 million children under the age of 5 each year

and reduces the social and economic burden of these diseases [4]. The vaccine provides both individual immunization and a reduction of the risk of infection among susceptible unvaccinated individuals by the presence and proximity of immune individuals. This is called the “herd effect” or indirect proportion [5].

Immunization services in Turkey have achieved successes such as eradication of smallpox, BCG campaigns within the scope of Tuberculosis Control, Polio Eradication, Neonatal tetanus elimination [6, 7].

Although vaccines are very reliable products, their safety and necessity can be questioned by society for various reasons. With the start of vaccination, anti-vaccination started, too [7, 8]. In the study conducted by the World Health Organization and the United Nations International Children’s Emergency Fund, the concepts of vaccine rejection and

vaccine instability related to vaccination were clarified. Vaccination hesitation is a delay in accepting the vaccine or a state of refusal despite the vaccine has been reached, and it is the case for one or more vaccines. Vaccine rejection is the case of not having all vaccinations with the will to refuse [9]. Today, unlike the past, anti-vaccine ideas, although they do not have a basis based on reason and science, have the opportunity to spread very quickly through the media and especially on social media [10]. In Turkey, vaccination refusals have started to occur since 2010. The most obvious example is; In 2015, when a prosecutor living in Ordu did not vaccinate his twins, the Provincial Directorate of Family, Labor, and Social Services opened a lawsuit for the health measures for their children, and anti-vaccination started to be on the agenda. According to the statement made by the Ministry of Health, the number of families who refused vaccines in our country exceeded 10,000 in 2017 and 23,000 in 2018 [11].

The reasons for vaccination opposition can be grouped under three main groups; these groups; It includes those who are concerned about the safety of vaccines, those who think they are not at risk, and those who object on religious, philosophical, or conspiracy-based grounds [12]. The main objections of the groups who think vaccines are not safe enough are the concerns about the side effects caused by the vaccine and the possible long-term damage of the substances contained in the vaccines. These concerns arise from information obtained from the media or acquaintances and often have no scientific basis [13]. The frequency of side effects of the vaccine to prevent smallpox, which is eradicated today, is 1–2/1,000,000. In other words, the possibility of a vaccine for a 30 % fatal disease to cause side effects is 300,000 times less than the possibility of the disease is fatal [12].

Purpose

Vaccine opposition and instability is a complex and rapidly changing global problem that requires constant monitoring. Even small reductions in childhood immunizations due to vaccine instability can lead to greater public health and economic disadvantages when considering unvaccinated infants, adolescents, and adults [11]. Therefore, we aimed to investigate the risk perceptions and attitudes of the parents who refuse to vaccinate their children in Batman province in the Southeastern Anatolia Region, where the relative socioeconomic status and low education level is, towards a vaccine and vaccine-preventable diseases and the reasons underlying vaccine rejection.

Material and methods

This cross-sectional study was carried out between June and July 2019 in the center and districts of the province of Batman in Turkey. The population of the study consisted of 131 (0.91 %, target population at the ages of 0–5: 14,395) parents who stated vaccine refusal to their family physician in the year 2018 and their children. No sample was selected for the study, and it was aimed to reach all families who stated refusal. One hundred and five (80.2 %) parents agreed to participate in the study. The distribution of the 26 parents who were not included was related to moving to a new house ($n = 13$), refusing to participate in the questionnaire ($n = 6$), death (child) ($n = 4$) and not completing the questionnaire

($n = 3$). The data of the study were collected via face-to-face interviews by healthcare personnel knowledgeable and experienced about contagious diseases and vaccines consisting of one male and one female interviewers by visiting the homes of the participants. Before collecting the data, the researcher provided both interviewers with training on the questionnaire form. The questionnaire form consisted of 40 questions. It questioned the sociodemographic characteristics of the parents and the child, status of getting vaccinations included in the national vaccination schedule, refused vaccinations, reasons for refusal, risk perceptions, attitudes and behaviors about vaccines and vaccine-preventable diseases. Application of the questionnaire form took about 30 minutes on average. After the questionnaire form was applied, the healthcare personnel had a persuasion conversation with the families. The conversations lasted between 20 and 60 minutes. At the end of the conversations, information forms about vaccination and contagious diseases were given to the families. The parents who stated that they were convinced to get their children vaccinated were recorded in the form as persuaded. The status of getting or not getting the vaccination for the children of those who stated they were convinced was checked 4 weeks later through the electronic system. The data were analyzed by using the SPSS 25.0 software. The findings are presented as percentages, means and standard deviations. Pearson's chi-squared test was conducted to analyze the categorical variables. In cases not satisfying the conditions of Pearson's chi-squared test, Fisher's Exact test was conducted. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant.

For the study to be conducted, ethical approval was obtained from the Batman State Hospital Ethics Committee with the decision numbered 134, and permission was obtained from the Batman Provincial Directorate of Health.

Results

The mean age of the parents who were interviewed in the scope of the study was 32.2 ± 6.2 , and 58.1 % ($n = 61$) were mothers. Among the participants, 82.9 % ($n = 87$) lived in urban areas, while 17.1 % ($n = 18$) lived in rural areas. 28.6 % ($n = 30$) of the participants stated that they owned the house they lived in. The median number of those in the household was determined as 5 (3–18). The mean age of the mothers of the children was 30.5 ± 5.7 , while the mean age of the fathers was 34.9 ± 7.6 . The sociodemographic and socioeconomic characteristics of the parents are summarized in Table 1.

The decision-makers in the vaccine refusal for the children were found to be the mother and father together by 61.0 % ($n = 64$), the mother alone by 19.0 % ($n = 20$), the father alone by 17.1 % ($n = 18$), grandfather/grandmother by 1.9 % ($n = 2$) and uncle by 1.0 % ($n = 1$).

Among the children with stated vaccine refusal, 51.4 % ($n = 54$) were male. The mean age of the children was 23.6 ± 9.4 months. It was determined that 33.3 % ($n = 35$) of the children were the first child of the family. 67.6 % ($n = 71$) of the children had immunization cards, while 87.6 % ($n = 92$) had at least one dose of vaccination in the past. The vaccines received by at least one dose and those refused by the families are summarized in Fig. 1. The vac-

cine received by the highest rate by the families was the Hepatitis-B vaccine by 85.7 % (n = 90), while the vaccine refused by the highest rate was the DaBT-IPA-Hib vaccine by 90.5 % (n = 95).

The sources of information of the parents about health were determined respectively as healthcare personnel by 45.7 % (n = 48), social media by 19.0 % (n = 20), social environment by 15.2 % (n = 16), scientific publications by 15.2 % (n = 16) and television or newspapers by 4.8 % (n = 5).

When the parents were asked whether or not they had any of the postpartum screening tests (heel lance, hearing, congenital dysplasia of the hip, etc.) done for their children, 98.1 % (n = 103) said they had them done. The rate of the children who used modern medical treatment methods other than vaccines (antibiotic use, antipyretics, etc.) was 85.7 % (n = 90). 81.0 % (n = 85) of the parents stated that they started iron and vitamin D supplementation for their children. 43.8 % (n = 46) of the parents said they used traditional medical methods (bloodletting, leech therapy, etc.). Those who expressed their level of trust in modern medical treatment methods as none, low and medium had the rates of 3.8 % (n = 4), 6.7 % (7) and 36.2 % (n = 38), respectively.

52.4 % (n = 55) of the parents reported that they had encountered those around them who contracted vaccine-preventable diseases. They stated the health status disruption level of vaccine-preventable diseases as low, medium, high and very high by the rates of 10.5 % (n = 11), 37.1 %

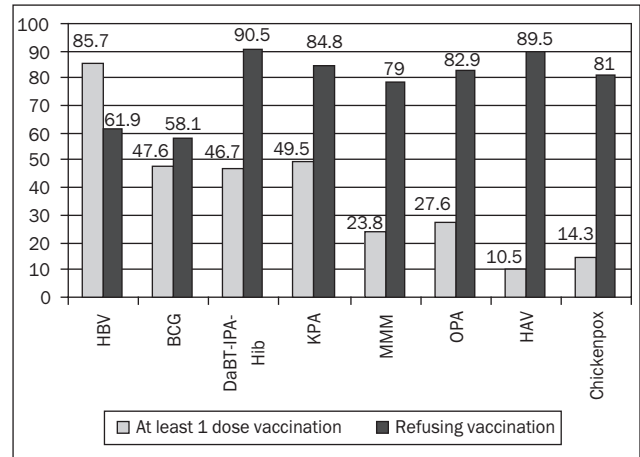


Figure 1. Distribution chart of vaccines given by at least one dose and those refused for the children

Table 1. Distribution of the Socioeconomic Characteristics of the Parents

Variables	N (%)
Mother's Education Status	
Illiterate	17 (16.2)
Literate	6 (5.7)
Primary School	22 (21.0)
Secondary School	15 (14.3)
High School	15 (14.3)
University	30 (28.6)
Mother's Employment Status	
Yes	21 (20.0)
With salary/civil servant	14 (13.3)
Salaried worker (regular)	7 (6.7)
No	84 (80.0)
Father's Education Status	
Illiterate	3 (2.9)
Literate	4 (3.8)
Primary School	18 (17.1)
Secondary School	15 (14.3)
High School	28 (26.7)
University	37 (35.2)
Father's Employment Status	
Yes	98 (93.3)
Employer	5 (4.8)
With salary/civil servant	36 (34.3)
Salaried worker (regular)	28 (26.7)
Gig worker (seasonal/temporary worker)	17 (16.2)
Self-employed (regular)	12 (11.4)
No	7 (6.7)
Income Status	
Income less than expense	53 (50.5)
Income and expense equal	30 (28.6)
Income more than expense	22 (21.0)
Social Security	
Yes	82 (78.1)
No	23 (21.9)

(n = 39), 50.5 % (n = 53) and 1.9 % (n = 2), respectively. The parents stated the probability of their child getting vaccine-preventable diseases as none by 1.9 % (n = 2), low by 25.7 % (n = 27), medium by 55.2 % (n = 58) and high by 17.1 % (n = 18). The risk status of encountering unwanted effects and formation of health problems after vaccination was perceived as very high by 6.7 % (n = 7), high by 61.9 % (n = 65), medium and lower by 31.4 % (n = 33) of the parents. Among the parents, 64.8 % (n = 68) stated that they would get the vaccine in the case of a possible epidemic caused by the microorganism on which the vaccine is effective.

When the relationship between reasons for vaccine refusal and status of post-interview persuasion was examined, it was determined that the rate of those who were persuaded was lower among the participants who thought vaccines have no benefits, those who were doubtful about the content

of the vaccine, those who did not want the vaccine due to their religious beliefs and those who believed in natural immunity in comparison to the others (respectively, $p = 0.003$, $p = 0.001$, $p = 0.006$ and $p = 0.002$) (Table 2).

At the end of the interview with the parents, 22.9 % (n = 24) of them stated that they were convinced to get their children vaccinated. Following the check performed on the information of the parents who stated they were convinced, it was determined that 41.7 % (n = 10) of these parents got their children vaccinated (Figure 2).

Discussion

Factors that affect parents in their decision to refuse vaccination are complex and variable. These factors include one or multiple of highly variable reasons such as lack of information, side effects, religion and social media [11]. The sources

Table 2. The relationship between vaccine refusal reasons and post-interview persuasion status

Vaccine Refusal Reasons	Post-Interview Vaccine Persuasion		P
	Yes	No	
I think it would be harmful for my child/I do not trust it			
Yes	13 (19.1)	55 (80.9)	0.216*
No	11 (29.7)	26 (70.3)	
I do not think the vaccine has a benefit			
Yes	4 (8.9)	41 (91.1)	0.003*
No	20 (33.3)	40 (66.7)	
I have doubts about the content of the vaccine (antigen, adjuvant, preservative substances)			
Yes	13 (15.9)	69 (84.1)	0.001*
No	11 (47.8)	12 (52.2)	
I had a bad experience in provision of healthcare services (refusal, exposure to verbal mistreatment by healthcare personnel, etc.)			
Yes	1 (33.3)	2 (66.7)	0.661**
No	23 (22.5)	79 (77.5)	
Observation of unwanted effects after vaccination (abscess, paralysis, etc.)			
Yes	14 (23.7)	45 (76.3)	0.810*
No	10 (21.7)	36 (78.3)	
I do not want to get it done due to my religious beliefs			
Yes	0 (0)	20 (100)	0.006**
No	24 (28.2)	61 (71.8)	
I do not think my child will get a vaccine-preventable disease			
Yes	1 (7.7)	12 (92.3)	0.289**
No	23 (25.0)	69 (75.0)	
I do not believe in the danger of vaccine-preventable diseases			
Yes	1 (8.3)	11 (91.7)	0.289**
No	23 (24.7)	70 (75.3)	
I believe in natural immunity/find it beneficial			
Yes	2 (5.6)	34 (94.4)	0.002*
No	22 (31.9)	47 (68.1)	
I think it causes autism			
Yes	2 (9.5)	19 (90.5)	0.148**
No	22 (26.2)	62 (73.8)	
I did not get it done due to my doctor's recommendation			
Yes	2 (40.0)	3 (60.0)	0.321
No	22 (22.0)	78 (78.0)	

Notes: * – Pearson's chi-squared tests; ** – Fisher's exact test.

of information of the parents in our study about vaccines were mostly healthcare workers, followed by social media and social environment. A study conducted in both Ankara and Adiyaman in Turkey reported that the information source of parents was social media by 36.3 %, whereas a study conducted in Hatay in Turkey determined that most parents obtained information from the internet [14, 15]. As media and internet publications are based on the opinions and comments of celebrities rather than scientific knowledge, any inaccurate statement leads to concerns in parents. A study carried out in Czechia revealed that, while parents who refused to get their children vaccinated mostly (55 %) collected information from the internet, those who preferred to get their children vaccinated mostly (58 %) received information from specialists [16]. Although media sources are frequently used, they are not always reliable sources, and the reliability of information obtained from physicians is higher [17].

In our study, it was determined that the vaccine the parents got their children to receive at the highest rate was the Hepatitis-B vaccine. As the first dose of the Hepatitis-B vaccine is administered at the hospital at birth according to the national immunization schedule, this may have resulted in the high rate of vaccination. Additionally, a study conducted in Zonguldak in Turkey asked mothers to list the vaccines they knew of, and it was determined that the rate of the participants to know the Hepatitis-B vaccine was high (91.1 %) [18]. A study carried out in Adana in Turkey reported that the vaccine that was administered completely at the highest rate in children whose parents stated their refusal of vaccination was the BCG vaccine (35.6 %), followed by the Hepatitis-B vaccine (18.6 %). As the BCG vaccine (single-dose in the 2nd month) and the Hepatitis-B vaccine (0th, 1st and 6th months) are administered in the first months of infants' lives in Turkey, this may be considered as an expected result [19].

The vast majority of the parents in our study stated that they thought the risk of formation of unwanted effects and

health problems after vaccination was high. Similarly, in a study in Italy, when parents were asked why they would not get their children vaccinated, their response was that they feared its side effects (91.5 %, 95% CI: 83.2–99.8) [1]. 74.7 % of parents in a study in Sweden and 44.0 % in a study in Uganda said they were concerned about the side effects of vaccination [20, 21]. Factors such as the previous experiences of families with healthcare services, family histories, control feelings and conversations with friends may affect the decision-making process about vaccination [1]. In our study, it was also found that the rate of the parents who had doubts about the content of vaccines to be persuaded to vaccinate their children at the end was lower than others ($p = 0.001$). Indeed, vaccination has been a topic of several myths regarding the relationship between the Hepatitis-B vaccine and multiple sclerosis or between the MMR vaccine and autism. Most studies conducted so far have not determined a relationship between the Hepatitis-B vaccine and MS development, while only a few studies stated that the possibility of MS developing should be kept in consideration. A small number of studies researching the effects of vaccination on relapse risk could not find a relationship between vaccination and attacks [22]. Fear of autism is still a frequently reported concern on vaccine safety among parents. It was claimed that there was a relationship between mercury, which used to be included in the MMR vaccine in the past, and autism, and this led to concerns in parents. In studies that were carried out, no connection was found between Thimerosal (ethylmercury) found in the vaccine and autism [23, 24]. Nevertheless, the vaccines that have been administered in Turkey and the world in the last decade do not contain mercury [25].

In our study, the parents who did not want their children to get vaccinated due to religious beliefs and those who believed in natural immunity were found to have lower rates of being persuaded in comparison to the other groups (respectively, $p = 0.006$, $p = 0.002$). As also reflected in the local media, some families in Turkey refuse to get their children vaccinated due to reasons such as “vaccines contain pig blood, vaccines are unsafe, they do not have a halal certificate”. After these objections, in the 100-day action plan of Turkey, it was stated that a “domestic vaccine” would be produced as an important step to be taken in the field of health, but the experts of the topic defend the view that there is a need for a regulation for “compulsory vaccination” [11]. Although none of the parents who refused vaccination in a study conducted in Korea stated their reason as religious beliefs, a study in Pakistan revealed that religious beliefs were among the main reasons affecting the status of vaccination. It may be a factor that needs to be investigated that parents may decide upon whether or not their children will get a vaccine based on the religious beliefs of the society of which they are members [26, 27]. As in the case in our study, some parents have misconceptions such as that “natural immunity is better, more vaccine-preventable diseases are harmless for a child, and while infections experienced through their natural course provide lifelong immunity, the immunity gained with vaccination is short-term” [28]. Two separate studies conducted in Kansas and Northern California in the United States of America determined that some parents

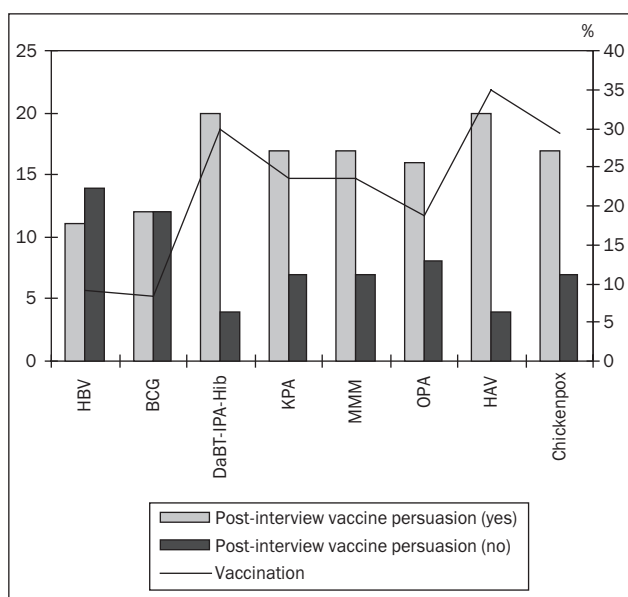


Figure 2. Chart of the vaccines for which the parents, who stated they were convinced to get vaccines, were convinced about, and their status of actually getting their children vaccinated

who stated vaccine refusal thought natural immunity is better for their children than immunity gained by vaccination, and if the child gets the preventable disease, this will help the child's immune system to be stronger in the future. Parents who think this way do not see or know about the deadly or debilitating aspects of diseases, and they also neglect the benefits gained from herd immunity [12, 13].

The study has some limitations. In this cross-sectional study, it is not possible to evaluate factor and result variables in temporal dimensions. Since the study was carried out with children who were registered with family physicians, no information could be obtained about children who were not registered with the family physicians and who were rejected by vaccination and their families. Although the province in which the study was conducted shows similarities with the surrounding provinces in socioeconomic and cultural terms, it may not represent the country.

For this reason, although the results can be generalized to the region where it is located, it is not possible to generalize to the whole country.

Conclusions

Immunization services are among the most important public health interventions in terms of preventing vaccine-preventable diseases and mortalities. As seen in our study, regarding concerns about side effects and doubts about contents which are effective in vaccine refusal, efforts should be spent to increase accurate information transfer to the public and reduce the visibility of inaccurate information by physicians with scientific evidence, by using the local and social media when necessary. Provision of family collaboration and counseling, professional conduct of society-based health education programs and implementation of vaccine advocacy by decision-makers on a legal level in addition to physicians will protect children from diseases through vaccination, which is the most basic component of the rights of children to a healthy life.

References

- Faccioli A., Visalli G., Orlando A. et al. Vaccine hesitancy: An overview on parents' opinions about vaccination and possible reasons of vaccine refusal. *J. Public Health Res.* 2019 Mar 11. 8(1). 1436. doi: 10.4081/jphr.2019.1436.
- Glanz J.M., Newcomer S.R., Narwaney K.J. et al. A population-based cohort study of undervaccination in 8 managed care organizations across the United States. *JAMA Pediatr.* 2013. 167(3). 274-81. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.502.
- Eskiocak M., Marangoz B. Status of Immunization Services in Turkey 2019. (*Türkiye' de Bağışıklama Hizmetlerinin Durumu*). [Internet]. Available from: https://www.itb.org.tr/kutuphane/turkiyede_bagisiklama.pdf. Accessed 5 February 2021.
- United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). Research Knowledge, Attitudes and Practices in Relation to Immunization of Children In Serbia 2018. [Internet]. Available from: <https://www.unicef.org/serbia/en/reports/knowledge-attitudes-and-practices>. Accessed 5 February 2021.
- Naafs M.A.B. Herd Immunity: A Realistic Target? *Biomed. J. Sci Tech. Res.* 2018. 9(2). 1-5. doi: 10.26717/BJSTR.2018.09.001779.
- Kanra G., Tezcan S., Badur S. et al. Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. *Turk. J. Pediatr.* 2002. 44(3). 204-10. PMID: 12405430.
- Kanra G., Tezcan S., Badur S. et al. Hepatitis B and measles seroprevalence among Turkish children. *Turk. J. Pediatr.* 2005. 47(2). 105-10. PMID: 16052847.
- Soysal A. Anti-Vaccine (Aşı Karşıtlığı). *Madde, Diyalektik ve Toplum.* 2018. 3. 263-71. [Internet]. Available from: <http://bilimveaydinlanma.org/content/images/pdf/mdt/mdtc1s3/asi-karsitligi.pdf>. Accessed 5 February 2021.
- Larson H.J., Jarrett C., Schulz W.S. et al. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine.* 2015. 33(34). 4165-75. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.037.
- Badur S. Anti-Vaccine Groups and Unfair Accusations Against Vaccines. *ANKEM Journal.* 2011. 25(Ek 2). 82-6. Available from: https://www.ankemdernegi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_25_Ek2_82_86.pdf.
- Sarp Üner, Kezban Çelik ST. Çocuk Aşılarında Artan Kararsızlık: Nedenleri Farklı Aktörlerin Deneyiminden Anlamak. *Ankara: Hipokrat Press.* 2020. 30-122.
- Aker A.A. Vaccine Refusal. *Community And Physician.* 2018. 33(3). 175-86.
- McKee C., Bohannon K. Exploring the reasons behind parental refusal of vaccines. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2018. 21(2). 104-9. doi: 10.5863/1551-6776-21.2.104.
- Topçu S., Almış H., Başkan S. et al. Evaluation of Childhood Vaccine Refusal and Hesitancy Intentions in Turkey: Correspondence. *Indian J. Pediatr.* 2019. 86(3). 38-43. doi: 10.1007/s12098-018-2772-3.
- Çıkkar S., Güner P.D. Knowledge, Behavior and Attitude of Mother's about Childhood Immunization and Reasons of Vaccination Rejection and Hesitancy: A Study of Mixed Methodology. *Ankara Med. J.* 2020. 20(1). 180-95. doi: 10.5505/amj.2020.80148.
- Dáňová J., Šálek J., Kocourková A., Čelko A.M. Factors Associated With Parental Refusal Of Routine Vaccination in The Czech Republic. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2015. 23(4). 321-3. doi: 10.21101/cejph.a4395.
- Cataldi J.R., Dempsey A.F., Leary S.T.O. Measles, the media, and MMR: Impact of the 2014 - 15 measles outbreak. *Vaccine.* 2016. 34(50). 6375-80. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.048.
- Kürtüncü M., Alkan I., Bahadır Ö. The Knowledge Levels Of Mothers About The Vaccination Status Of Children Living In A Rural Area Of Zonguldak. *Electronic J. Vocat Coll.* 2017. 7(1). 8-17. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/390420>.
- Hasar M., Özer Z.Y. Reasons for vaccine rejection and opinions on vaccines. *Cukurova Medical Journal.* 2021. 46(1). 166-76. doi: 10.17826/cumj.790733.
- Byström E., Lindstrand A., Bergström J. et al. Confidence in the National Immunization Program among parents in Sweden 2016 - A cross-sectional survey. *Vaccine.* 2020. 38. 3909-17. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.01.078.
- Vonasek B.J., Bajunirwe F., Jacobson L.E. et al. Do Maternal Knowledge and Attitudes towards Childhood Immunizations in Rural Uganda Correlate with Complete Childhood Vaccination? *PLoS One.* 2016. 11(2). 1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0150131.
- Seleker F. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *İstanbul: Galenos Press,* 2016. 75-78. Available from: <https://www.noroloji.org.tr/TNDData/Uploads/files/tnd-ms-k%C5%BElavuzu.pdf>.
- Miller M.D., MSPH L., Reynolds R.N. et al. Autism and Vaccination-The Current Evidence. *J. Spec. Pediatr. Nurs.* 2009. 14(3). 166-72. doi: 10.1111/j.1744-6155.2009.00194.x.

24. Offit P.A. Thimerosal and Vaccines — A Cautionary Tale. *N. Engl. J. Med.* 2007. 357(13). 1278-9. doi: 10.1056/NEJMp078187.

25. Gür E. Vaccine hesitancy — vaccine refusal. *Turkish Archives of Pediatrics.* 2019. 54(1). 1-2. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.79990.

26. Fawad S., Shah A., Ginossar T. et al. This is a Pakhtun disease: Pakhtun health journalists' perceptions of the barriers and facilitators to polio vaccine acceptance among the high-risk Pakhtun community in Pakistan. *Vaccine.* 2019. 37(28). 3694-703. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.05.029.

27. Chang K., Lee S.Y. Why do some Korean parents hesitate to vaccinate their. *Epidemiol. Health.* 2019. 41. 1-10. doi: 10.4178/epih.e2019031.

28. Smith T.C. Vaccine Rejection and Hesitancy: A Review and Call to Action. *Open Forum Infect Dis.* 2017. 4(3). 1-7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx146>.

Received 04.05.2021

Revised 14.05.2021

Accepted 22.05.2021 ■

Information about authors

Caner Baysan, MD, Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey; e-mail: canerbaysan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7675-1391>

Seher Palanbek Yavaş, MD, Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Istanbul, Turkey; e-mail: seher.palanbekyavas@istanbul.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0002-8113-047>

Mehmet Uğur Karabat, MD, Batman Provincial Health Directorate, Batman, Turkey; e-mail: ugurkrbt@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4986-5462>

Conflict of interests. The authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Funding. The research is carried out within the frame-work of an applied fundamental scientific-research work that is not financed.

Authors contribution: study conception and design — Caner Baysan, Seher Palanbek Yavaş; data collection — Caner Baysan, Mehmet Uğur Karabat; analysis and interpretation of results — Caner Baysan, Seher Palanbek Yavaş; draft manuscript preparation — Caner Baysan, Seher Palanbek Yavaş, Mehmet Uğur Karabat. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Caner Baysan¹, Seher Palanbek Yavaş², Mehmet Uğur Karabat³

¹Анкарський університет, медичний факультет, кафедра суспільної охорони здоров'я, м. Анкара, Туреччина

²Стамбульський університет, медичний факультет, кафедра суспільної охорони здоров'я, м. Стамбул, Туреччина

³Управління охорони здоров'я провінції Батман, м. Батман, Туреччина

Обстеження батьків, які відмовляються від вакцинації дітей: спостереження в Туреччині

Резюме. Актуальність. Вакцинація є важливою медичною послугою, що знижує захворюваність і смертність від інфекційних захворювань. Метою нашого дослідження було вивчення рівня обізнаності, ставлення, усвідомлення ризику батьками при відмові від вакцинації та статусу вакцинації їх дітей у провінції Туреччини з низьким соціально-економічним рівнем. **Матеріали та методи.** До перехресного дослідження ввійшли 105 батьків (частка участі — 80,2 %), які відмовилися від вакцинації. **Результати.** Найбільш часто батьки відмовлялися від вакцини DaVT-IPA-Nib (90,5 %), а найменш часто — від вакцини БЦЖ (58,1 %). Було виявлено, що ті, хто вважав, що вакцини не мають користі ($p = 0,003$), сумнівався в умісті вакцини ($p = 0,001$), не хотів вакцинації

через свої релігійні переконання ($p = 0,006$) і вірив у природний імунітет ($p = 0,002$), були менш обізнані щодо вакцинації своїх дітей на статистично значущому рівні, ніж інша група. З огляду на частоту вакцинації, у необхідності якої вони переконані, вакцина проти гепатиту А має найвищий показник (35,0 %, $n = 7$), а вакцина БЦЖ — найнижчий (8,3 %, $n = 1$). **Висновки.** При оцінці причин відмови від вакцинації та переконання було виявлено, що основним джерелом інформації є надання медичними працівниками наукових доказів за допомогою різних методів комунікації (соціальні мережі тощо).

Ключові слова: календар щеплень; відмова від вакцинації; батьки; діти; переконання



Пандемія COVID-19 у дітей Чернівецької області: клінічні особливості та річний досвід лікування

Резюме. *Актуальність.* Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) триває вже понад рік і є проблемою для системи охорони здоров'я в усьому світі. Водночас досить мало досліджень щодо особливостей перебігу COVID-19 у дітей і, зокрема, як змінюються клінічні симптоми упродовж року зі зміною типів коронавірусу SARS-CoV-2. **Мета:** провести ретроспективний узагальнюючий аналіз клінічних особливостей перебігу, на-раклінічних маркерів та особливостей лікувальної тактики педіатричних випадків COVID-19 у Чернівецькій області. **Матеріали та методи.** Методом ретроспективної когорти проаналізовано 263 клінічних випадки COVID-19 у госпіталізованих дітей Чернівецької області за період із березня 2020 року по березень 2021 року. **Результати.** У цій роботі проведено динамічний аналіз клінічних особливостей перебігу COVID-19 в популяції дітей Чернівецької області, які були госпіталізовані впродовж березня 2020 р. — березня 2021 р. до стаціонарних відділень з ознаками інфекції, викликані вірусом SARS-CoV-2. Загалом проаналізовано: 65 пацієнтів, що лікувалися у II кварталі 2020 р.; 90 хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у III кварталі 2020 р.; 87 дітей — у IV кварталі 2020 р. та 21 дитина — у I кварталі 2021 р. Виявлено, що частота скарг на порушене самопочуття зумовлювалась інфекційно-запальним, інтоксикаційним і катаральним симптомокомплексом, хоча на відміну від початку пандемії збільшилися скарги та ознаки інтоксикаційного й астеничного, інфекційно-запального синдромів, неспецифічних неврологічних симптомів при відносно стабільному показнику ураження респіраторного тракту, а в I кварталі 2021 р. відбулося зростання випадків мультисистемного запального синдрому (співвідношення шансів (СШ) — 6,5) та позаликарняної пневмонії (СШ — 2,7). **Висновки.** Динамічний аналіз особливостей перебігу COVID-19 у дітей показав фенотипові девіації захворювання з торпідністю до призначеного лікування неспецифічних симптомів ураження нервової системи та шлунково-кишкового тракту зі зменшенням тривалості та вираженості лихоманки, збільшенням частоти виявлення пневмонії (СШ — 2,7) та мультисистемного запального синдрому (СШ — 6,5).

Ключові слова: діти; коронавірусна хвороба (COVID-19)

Вступ

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), викликана вірусом SARS-CoV-2, має значні руйнівні наслідки, що торкаються усіх сфер життєдіяльності людини [1, 2]. В Україні на кінець березня 2021 р. нараховується понад 1,6 млн пацієнтів, які мали підозру на виникнення COVID-інфекції, серед них частка дітей становить 102 259 осіб, що дорівнює 5,7 % від усіх хворих. За рік пандемії COVID-19 в Україні лабораторно підтверджено наявність цієї інфекції у 1 614 707 хворих,

серед яких 4,9 % становлять пацієнти дитячого віку, що збігається з відсотком дітей серед реконвалесцентів коронавірусної хвороби (рис. 1). Серед людських втрат, до яких призвела пандемія COVID-19, частка дітей за річний період пандемії є незначною і становить 0,06 %, але вікова структура серед померлих дітей свідчить про те, що померлих віком від 0 до 9 років утричі менше, ніж пацієнтів старше 10 років (0,03 % порівняно з 0,1 %).

Чернівецька область, розташована на заході України, вирізнялася з-поміж інших областей тим, що саме

тут був зареєстрований перший хворий на COVID-19 у березні 2020 р. За даними офіційної статистики, захворюваність населення області на кінець березня 2021 р. становить 7572,3 на 100 тис. населення, показник смертності — 144,8 на 100 тис. населення при рівні летальності 1,9 %. На рис. 1 наведено порівняльні показники захворюваності на COVID-19 на 100 тис. населення усіх областей України (за офіційними даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України станом на 26.03.2021 р.) [3]. Згідно з цими даними, стосовно захворюваності Чернівецька область залишається «антилідером», що, мабуть, пояснюється значною міграцією населення, прикордонним розташуванням області та почасти недотриманням санітарно-гігієнічних карантинних вимог населенням області.

Наслідками такої значної поширеності COVID-19 у популяції є ще один «антилідерський» показник — смертність від COVID-19, яка нині є найвищою в Україні, що зумовлюється не стільки медичними, скільки соціальними передумовами, тому що показник летальності від хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, не перевищує загальнодержавний показник (1,9 %). Зокрема, аналогічний показник летальності визначається у Харківській області, де смертність населення від COVID-19

удвічі менша; в сусідній Івано-Франківській області показник смертності є дещо нижчим (120,4 на 100 тис. населення) при вищому показнику летальності (2,1 %), а значно вищими показниками летальності пацієнтів вирізняються Дніпропетровська, Закарпатська, Львівська та Херсонська області.

Клінічні спостереження особливостей перебігу пандемії COVID-19 у популяції Чернівецької області упродовж останніх 12 місяців свідчать про невинне утримання захворюваності дітей на коронавірусну хворобу, що відзначається по всій Україні. Зокрема, впродовж останнього півріччя частка дітей, які захворіли, щодо загальної кількості хворих коливалась у межах від 3,6 до 5,8 %, що на тлі загального зростання захворюваності населення на COVID-19 свідчить про збільшення хворобливості дітей і може певним чином пояснюватися швидкоплинністю мутацій вірусу SARS-CoV-2 [4, 5]. Відзначається також певна фенотипова відмінність коронавірусної хвороби на початку пандемії COVID-19 в Україні та зараз. Хвилястий характер перебігу цього життєво небезпечного захворювання, прогресуюче поширення інфекції у дитячій популяції, поява більш тяжких випадків COVID-19 вимагають проведення ретельного аналізу клініко-епідеміологічних характеристик патології з урахуванням періоду, коли вона мала перебіг.

Мета: провести ретроспективний узагальнюючий аналіз клінічних особливостей перебігу, параклінічних маркерів та особливостей лікувальної тактики педіатричних випадків COVID-19 у Чернівецькій області за період із березня 2020 р. по березень 2021 р.

Матеріали та методи

Методом ретроспективної когорти проаналізовано 263 клінічних випадки COVID-19 у госпіталізованих дітей Чернівецької області за період із березня 2020 р. по березень 2021 р. Пацієнти надходили у середньому на $3,90 \pm 0,21$ доби (мінімум 1-ша доба і максимум 19-та доба від початку захворювання) у спеціалізовані відділення обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», розгорнуті для надання допомоги таким пацієнтам. Середній вік хворих становив $6,40 \pm 0,36$ року, частка хлопчиків була 51,7 %, сільських мешканців — 65,8 %.

Обстеження, верифікація клінічного діагнозу та оцінка тяжкості перебігу коронаві-

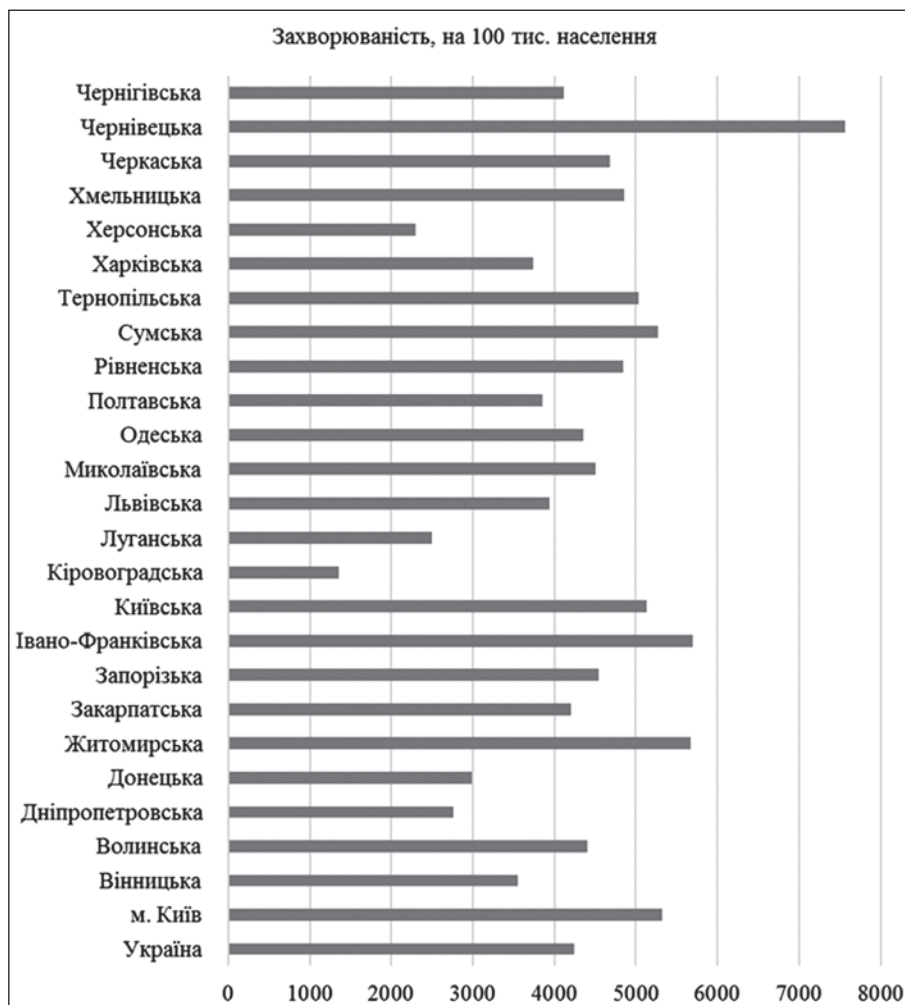


Рисунок 1. Захворюваність на COVID-19 на 100 тис. населення усіх областей України

русної хвороби проводилися відповідно до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» № 762 від 02.04.2020 р. зі змінами, внесеними згідно з наказами МОЗ України № 852 від 10.04.2020 р., № 1653 від 21.07.2020 р., № 2116 від 17.09.2020 р., № 2583 від 11.11.2020 р., № 2693 від 20.11.2020 р., № 3094 від 31.12.2020 р. Верифікували SARS-CoV-2 шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зворотної транскрипції (RT-PCR) мазка з носоглотки на підставі її позитивних результатів. Молекулярно-генетичне дослідження ПЛР із виявленням антигенів SARS-CoV-2 здійснювалося у госпіталізованих із підозрою на COVID-19. Для визначення антигенів SARS-CoV-2 використовували матеріал ізольованих назофарингеальних або назо- та орофарингеальних мазків. Дослідження з верифікації коронавірусу проводились у сертифікованих вірусологічних лабораторіях відповідних регіональних лабораторних центрів МОЗ України, а решта лабораторних та інструментальних обстежень — на госпітальній базі.

Дизайн дослідження передбачав проведення порівняльного аналізу основних клініко-параклінічних показників перебігу інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 у дітей упродовж зазначеного вище періоду, який для зручності ми розділили на окремі квартали. Таким чином, аналіз клінічних випадків розпочинався у II кварталі 2020 р. і завершувався кінцем I кварталу 2021 року. Проаналізовано: 65 пацієнтів, що лікувались у II кварталі 2020 р.; 90 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у III кварталі 2020 р.; 87 дітей — у IV кварталі 2020 р. та 21 дитина — у I кварталі 2021 р. У табл. 1 наведено загальноклінічну характеристику госпіталізованих дітей у різні періоди пандемії COVID-19.

Як впливає з наведених даних, упродовж річного періоду перебігу пандемії в популяції дітей Чернівецької області, які були госпіталізовані до спеціалізованих стаціонарів, траплялася чітка тенденція щодо старшого віку, що непрямо відображало більш тяжчий перебіг коронавірусної хвороби у дітей старших вікових груп, а також зменшення частки сільських мешканців та переважання хлопчиків. Гендерні особливості ураження коронавірусною інфекцією дітей збігаються з даними інших дослідників [6] і також підкреслюють дещо тяжчий перебіг захворювань у представників чо-

ловічої статі, а переважання міських мешканців серед госпіталізованих розцінювалося нами як наслідки недотримання карантинних вимог і скупченості міських мешканців.

Відзначено чітку тенденцію до більш пізнього надходження дітей до стаціонару, що відбивалося на вірогідному зростанні тривалості госпітального етапу лікування хворих. Водночас виявлені особливості жодним чином не вплинули на результати аналізу перебігу коронавірусної хвороби упродовж чотирьох кварталів періоду пандемії, а скоріше відображали епідеміологічні особливості в популяції чернівецьких дітей.

Результати аналізували з використанням методів описової статистики. Для абсолютних величин визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартної похибки (m). При оцінці вірогідності різних показників вираховували коефіцієнт Стьюдента (t). За вірогідну різницю брали різницю при $p < 0,05$. При проведенні популяційного аналізу оцінювали атрибутивний (AP) і відносний ризик (BP), а також співвідношення шансів (CS) з обчисленням довірчих інтервалів (95% ДІ) для BP та відношення шансів.

Результати

На рис. 2 наведений аналіз причинно-значущих епідеміологічних контактів госпіталізованих дітей як можливого джерела їх інфікування. З наведених даних випливає, що поступово значення внутрішньородинних контактів зменшується при зростанні ролі позасімейного інфікування та невстановлених джерел інфекції, що в цілому відображає поступове зменшення й нехтування карантинними вимогами населенням Чернівецької області. Зокрема, у міру дорослішання дітей зменшувалася епідемічна роль їхніх позародинних контактів, що підтверджувалося наявністю вірогідного кореляційного зв'язку ($r = -0,14$; $p = 0,03$).

Якщо взяти до уваги, що аналогічний кореляційний зв'язок визначався між позародинними джерелами інфікування та тяжкістю перебігу COVID-19 ($r = -0,2$; $p = 0,03$), то можна зробити висновок, що порушення карантинних вимог не лише сприяє збільшенню ураженості вірусом SARS-CoV-2 у популяції дітей шкільного і підліткового віку, але й посилює тяжкість перебігу COVID-19.

Таблиця 1. Загальноклінічні характеристики госпіталізованих дітей у різні періоди пандемії COVID-19

Характеристика	II квартал 2020 р., n = 65	III квартал 2020 р., n = 90	IV квартал 2020 р., n = 87	I квартал 2021 р., n = 21	P
Середній вік, роки	6,00 ± 0,73	5,60 ± 0,57	7,30 ± 0,62	10,40 ± 0,82	< 0,05 I, II, III : IV
Чоловіча стать, %	40,0	52,2	57,5	61,9	< 0,05 I : III
Жителі сільської місцевості, %	84,6	56,7	69,0	33,3	< 0,05 I : II, III, IV
Доба захворювання, на яку дитину госпіталізовано	3,50 ± 0,42	3,70 ± 0,29	4,10 ± 0,37	5,50 ± 1,02	> 0,05
Ліжко-дні	10,50 ± 0,58	8,60 ± 0,48	8,40 ± 0,32	12,70 ± 0,74	< 0,05 I, IV : II, III

Примітка: P — критерій відмінностей за Стьюдентом.

Водночас уявлялося доцільним прослідкувати динамічні девіації частоти вказаних симптомокомплексів у госпіталізованих дітей Чернівецької області в розрізі річного персистування пандемії COVID-19. У табл. 2 наведена частота скарг у госпіталізованих із приводу COVID-19 дітей Чернівецької області.

Згідно з даними табл. 2 можна зробити висновок про певні відмінності характеру перебігу коронавірусної хвороби, що відбулися впродовж чотирьох кварталів. Так, на відміну від початку пандемії збільшилися скарги та ознаки інтоксикаційного й астеничного, інфекційно-запального синдромів, неспецифічних неврологічних симптомів при відносно стабільному показнику ураження респіраторного тракту.

Водночас у когортах хворих в усі періоди пандемії переважали пацієнти з середньотяжким перебігом хвороби, хоча частота тяжких випадків порівняно з початком пандемії у I кварталі 2021 року зросла майже у чотири рази (рис. 3). При цьому відбулося вірогідне

зниження кількості хворих із легкою формою коронавірусної хвороби порівняно з першим періодом спостереження, що, на нашу думку, відобразило краще сортування пацієнтів і ведення легких випадків в амбулаторно-поліклінічних умовах. Клініко-епідеміологічний аналіз частоти реєстрації випадків тяжкого перебігу COVID-19 у госпіталізованих дітей показав вірогідне зростання їх ризику в I кварталі 2021 р. порівняно з попередніми періодами персистування COVID-19: щодо II кварталу 2020 р. співвідношення шансів становило 4,7 (95% ДІ: 1,86–12,02), відносний ризик — 1,8, абсолютний ризик — 34,5 %, відносно III кварталу 2020 р.: СШ — 3,7 (95% ДІ: 1,56–8,76), ВР — 1,7, АР — 30,1, відносно IV кварталу 2020 р.: СШ — 2,0 (95% ДІ: 0,94–4,05), ВР — 1,35, АР — 16,4.

Поясненням таких фенотипових відмінностей у перебігу коронавірусної хвороби може бути те, що упродовж періоду спостереження відбулися значні зміни, які торкалися складу нозологічних форм у вигляді яких

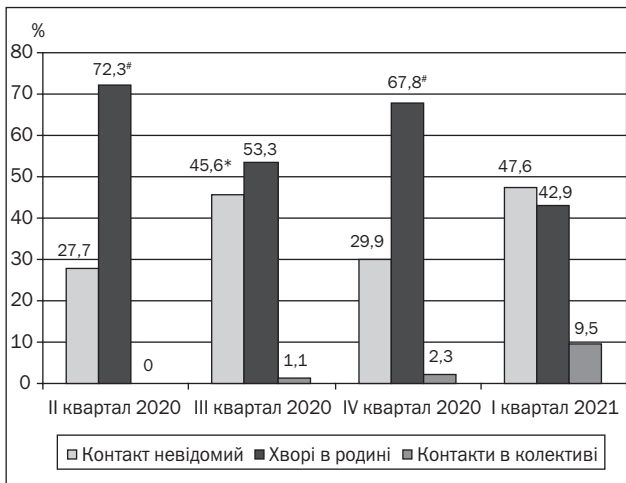


Рисунок 2. Розподіл пацієнтів за епідеміологічними контактами як джерелом інфікування SARS-CoV-2; $p < 0,05$ за умови: * — I, III : II, # — I, III : II, IV

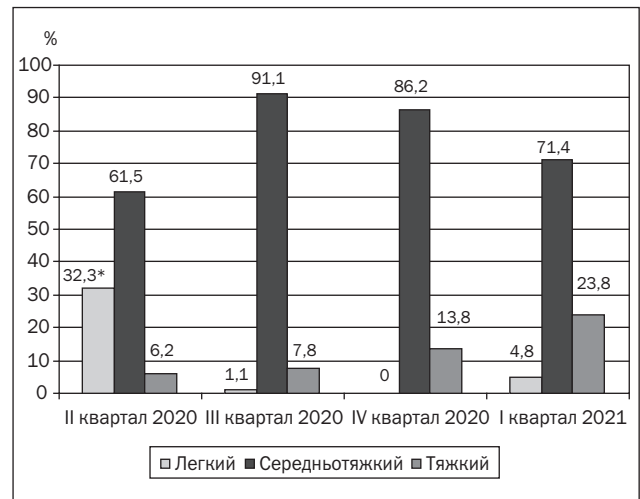


Рисунок 3. Розподіл госпіталізованих дітей за ступенем тяжкості; $p < 0,05$ за умови: * — I : II, III, IV; # — I : II, III

Таблиця 2. Наявність провідних синдромів у госпіталізованих дітей Чернівецької області (%)

Скарги/симптоми	II квартал 2020 р., n = 65	III квартал 2020 р., n = 90	IV квартал 2020 р., n = 87	I квартал 2021 р., n = 21	P
Загальна слабкість, астенія	75,4	67,4	73,6	90,5	< 0,05 II, III : IV
Головний біль	10,8	11,1	19,5	28,6	> 0,05
Міалгії	16,9	7,8	13,8	33,3	< 0,05 II : IV
Кашель	35,4	41,1	53,5	42,9	< 0,05 I : III
Біль та першіння у горлі	21,9	6,7	6,9	19,0	< 0,05 I : II, III
Ринорея	10,8	17,8	16,1	9,5	> 0,05
Закладеність носа	43,1	32,2	39,1	38,1	> 0,05
Втрата нюху	1,5	2,2	4,6	4,8	> 0,05
Втрата смаку	0	1,1	2,3	4,8	> 0,05

мали перебіг госпіталізовані випадки інфекції, викликані в чернівецьких дітей вірусом SARS-CoV-2. Порівняльний аналіз окремих нозологічних форм хвороби COVID-19 в дітей у різні періоди спостереження наведено на рис. 4.

Отже, наведені результати демонструють динамічне зменшення частоти випадків COVID-19 у вигляді гострого респіраторного захворювання (ГРЗ) та бронхіту при вірогідному зростанні частоти пацієнтів з ураженням альвеолярної тканини наприкінці минулого і на початку поточного року зі зростанням випадків мультисистемного запального синдрому в I кварталі 2021 року.

Цікавим і можливим підтвердженням цього припущення може стати порівняльний аналіз температурної реакції хворих, які були госпіталізовані в різні періоди пандемії. На рис. 5 наведена характеристика лихоманки в обстежених хворих, яка підкреслює альтернатив-

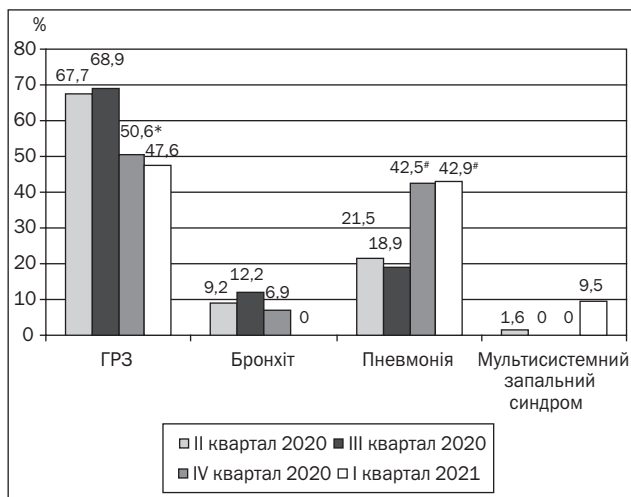


Рисунок 4. Частота нозологічних форм COVID-19 в дітей у різні періоди спостереження; $p < 0,05$ за умови: * – I, II : III; * – I, II : III, IV

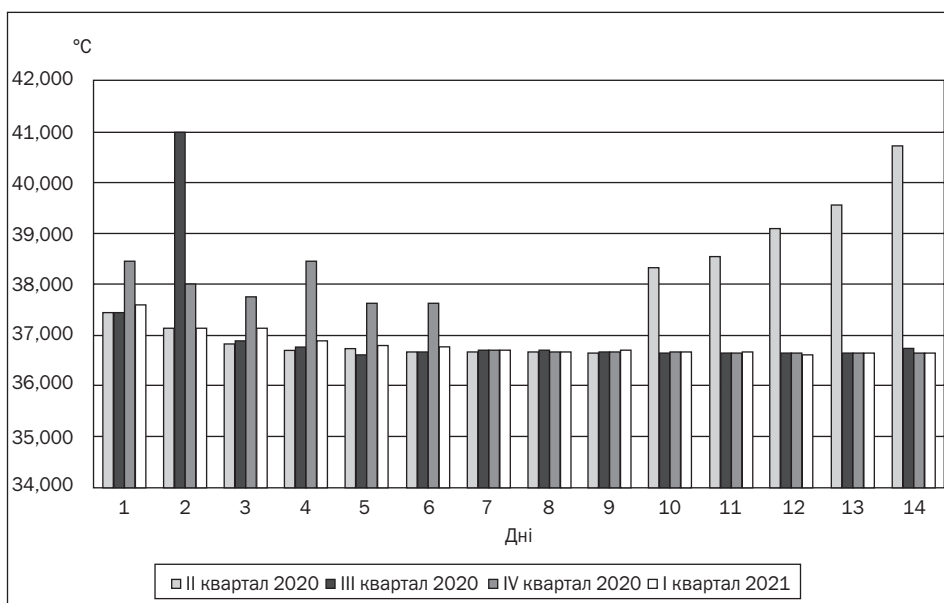


Рисунок 5. Характеристика температурної реакції в обстежених хворих упродовж пандемії COVID-19

ний характер запальної реакції організму на персистенцію вірусу SARS-CoV-2.

З точки зору порівняльної характеристики доволі цікавим виявляються динамічні особливості клінічного перебігу COVID-19 на сучасному етапі за даними I кварталу 2021 р. Ми проаналізували частоту реєстрації окремих симптомокомплексів упродовж десяти діб стаціонарного лікування дітей, які були госпіталізовані з приводу COVID-19. На рис. 6 наведена частота реєстрації окремих симптомів і симптомокомплексів на 1, 5 і 10-й дні стаціонарного лікування.

Із наведених даних чітко випливає, що частина симптомів і симптомокомплексів виявилася відносно нечутливою до проведеного лікування, що, мабуть, свідчило про необхідність його оптимізації. Так, якщо на десяту добу стаціонарного лікування спостерігалось статистично значуще зменшення частоти кашлю, цефалгії та інтоксикаційного синдрому, а також ознак риносинуситу порівняно з першим днем лікування, то такі симптоми як аносмія, агевзія, а також шлунково-кишкові розлади виявилися не лише нечутливими до призначеного лікування, але й в окремих випадках мали тенденцію до збільшення на п'яту добу лікування. Взагалі ознаки неврологічної патології на десяту добу лікування у стаціонарі траплялися у кожного четвертого пацієнта, що було принципово більше, ніж катаральні симптоми, явища інтоксикації та інші клінічні маркери.

З цієї точки зору уявлялося доцільним провести динамічний аналіз характеру призначеної терапії в розрізі 12-місячного терміну персистування COVID-19. Аналіз призначеного хворим дітям лікування передбачав вивчення складу терапії на амбулаторно-поліклінічному та стаціонарному етапах надання медичної допомоги дітям. На рис. 7 наведено порівняльний аналіз частоти використання окремих найчастіше застосованих засобів у лікуванні пацієнтів, які в подальшому надходили на стаціонарне лікування.

Як показано на рис. 7, упродовж 12 місяців пандемії COVID-19 серед дітей Чернівецької області лікарями першого контакту майже утричі частіше почали призначатися проти-вірусні засоби зі співвідношенням шансів такої події у I кварталі 2021 р. до початку пандемії з наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: СШ – 2,8 (95% ДІ: 1,36–5,73), ВР – 1,6, АР – 24,6 %.

Частота призначення антибактеріальних препаратів у середньому коливалася близько третини пацієнтів і тільки у зиму пору року зросла, віддзеркалюючи чергову хвилю підвище-

ної захворюваності та соціального напруження через пандемію. Особливості призначення жарознижуючих препаратів чітко асоціювалися з даними, наведеними на рис. 4, і відзеркалювали певні фенотипові варіанти перебігу захворювання у різні періоди спостереження. У цілому ж незначно більше половини хворих в амбулаторних умовах отримували жарознижуючі засоби.

Лікування хворих на COVID-19 дітей в умовах стаціонару, окрім протівірусних та антибактеріальних препаратів, передбачало призначення системних глюкокортикостероїдів (ГКС) і препаратів антиагрегантної/антикоагулянтної групи. Динамічний аналіз особливостей терапевтичної тактики в умовах спеціалізованого стаціонару впродовж 12-місячного періоду пандемії COVID-19 наведений на рис. 8.

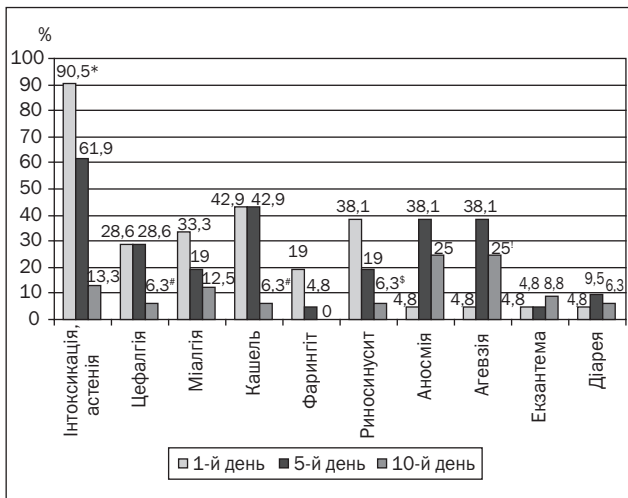


Рисунок 6. Частота реєстрації окремих симптомів і симптомокомплексів госпіталізованих у I кварталі 2021 року дітей на 1, 5 і 10-й дні стаціонарного лікування; $p < 0,05$ за умови: * – 1-й день : 5-й день, 10-й день; [†] – 1-й день : 5-й день; [§] – 1-й день : 10-й день

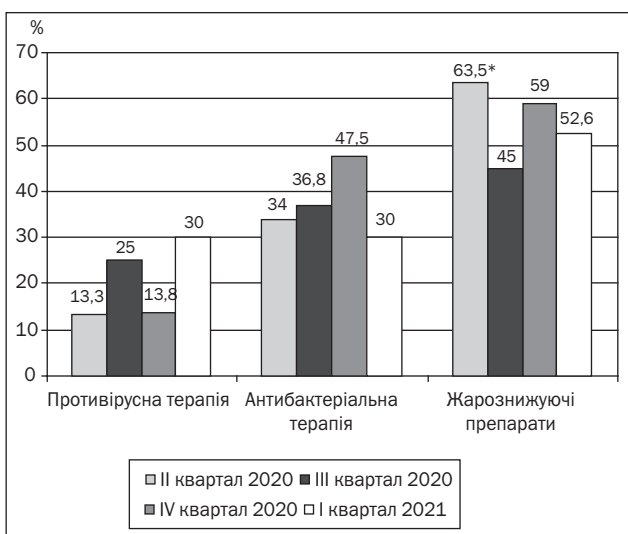


Рисунок 7. Частота призначення окремих груп препаратів при лікуванні COVID-19 у дітей на амбулаторно-поліклінічному етапі; $p < 0,05$ за умови: * – I : II

Отже, наведені на рис. 8 результати непрямо відображали більш тяжкий перебіг захворювання COVID-19 у госпіталізованих дітей, що збігається з даними рис. 2, оскільки відзначена чітка тенденція до частішого застосування антибактеріальних препаратів і системних глюкокортикостероїдів. Утреті частіше порівняно з початком пандемії призначаються антиагреганти/антикоагулянти, проте удвічі менше застосовуються препарати протівірусної дії. При цьому у I кварталі 2021 р. визначено зростання ризиків призначення антибактеріальної терапії (СШ – 1,8, ВР – 1,3, АР – 14,2 %), антиагрегантів/антикоагулянтів (СШ – 3,3, ВР – 1,6, АР – 27,1 %) та системних глюкокортикостероїдів (СШ – 6,1, ВР – 2,0, АР – 40,0 %).

Обговорення

У роботі проведено динамічний аналіз клінічних особливостей перебігу COVID-19 в популяції дітей Чернівецької області, які були госпіталізовані впродовж березня 2020 р. – березня 2021 р. до стаціонарних відділень з ознаками інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2. З огляду на дані літератури щодо основних скарг у хворих на COVID-19 дітей можна констатувати, що й у мешканців Чернівецької області у цілому частота скарг на порушене самопочуття зумовлювалася інфекційно-запальним, інтоксикаційним і катаральним симптомокомплексом, а отже, збігалася з результатами інших дослідників [7, 8]. Так, на відміну від початку пандемії збільшилися скарги та ознаки інтоксикаційного й астеничного, інфекційно-запального синдромів, неспецифічних неврологічних симптомів при відносно стабільному показнику ураження респіраторного тракту.

Якщо розглядати лихоманку як захисно-приспосувальну реакцію організму до інфекційного процесу, то на старті пандемії відбувалася нормалізація патологіч-

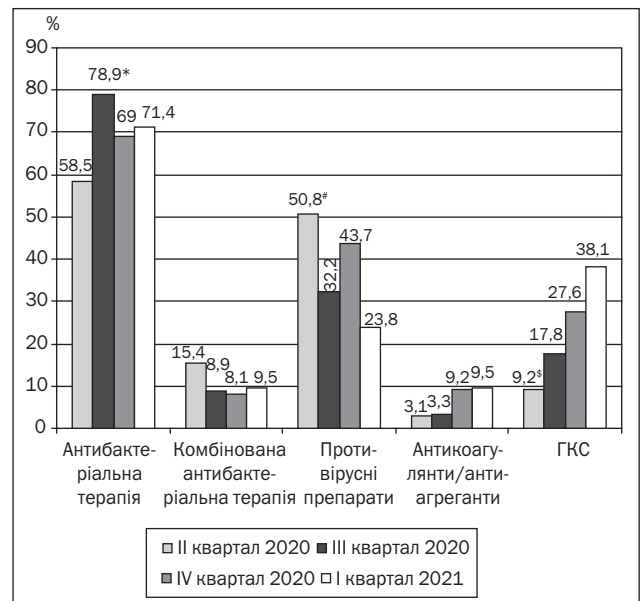


Рисунок 8. Частота призначення окремих груп препаратів при лікуванні COVID-19 у дітей на стаціонарному етапі; $p < 0,05$ за умови: * – I : II, [†] – I : II, IV; [§] – I : III, IV

ної температури тіла у дітей починаючи з третьої доби з подальшим її зростанням, починаючи з десятого дня стаціонарного лікування, що збіглося з періодом розвитку ускладнень з боку нижніх дихальних шляхів, то приблизно з середини пандемії температурна відповідь організму значно змінилася і може розглядатися з позицій анергії. До того ж, за спостереженням педіатрів, які надають допомогу дітям із COVID-19, наприкінці I кварталу 2021 р. з'явилися нові ознаки цієї патології, що полягають у швидкому ураженні нижніх дихальних шляхів на фоні нормальної або незначно підвищеної температури тіла, призначеному зростанні показників цитокінового шторму та тромбоутворення і тяжчого перебігу із залежністю від кисневої дотації. Це збігається з клінічними ознаками інтоксикації та астенії і свідчить про певні фенотипові відмінності сучасного перебігу хвороби, викликаного вірусом SARS-CoV-2 [9–11].

При цьому відбулося вірогідне зниження кількості хворих із легкою формою коронавірусної хвороби порівняно з першим періодом спостереження, що, на нашу думку, відображало краще сортування пацієнтів і ведення легких випадків в амбулаторно-поліклінічних умовах. Водночас виявлено й зростання випадків мультисистемного запального синдрому в I кварталі 2021 року. Так, показники клініко-епідеміологічного ризику мультисистемного запального синдрому в I кварталі 2021 р. були у 6,5 раза вищі, ніж на початку пандемії (СШ — 6,5, ВР — 1,8, АР — 37,7 %), а для позалікарняної пневмонії ці показники ризику були такі: СШ — 2,7, ВР — 1,6, АР — 24,5 %. Можливо, ці дані лише частково відображають селекцію пацієнтів при вирішенні питання щодо місця їх лікування, але водночас чітко демонструють зростання тяжких і системних форм коронавірусної хвороби у дітей [8, 12]. Невинятковою також є роль пізнього надходження хворих до стаціонару, розширення контактів дітей, порушення карантинних вимог, або єдиним поясненням таким фенотиповим змінам можуть стати й описані мутації вірусу SARS-CoV-2 [13, 14]. У той же час відзначена чітка тенденція до частішого застосування антибактеріальних препаратів і системних глюкокортикостероїдів при COVID-19 у госпіталізованих дітей, причому визначено зростання ризиків призначення антибактеріальної терапії (СШ — 1,8), антиагрегантів/антикоагулянтів (СШ — 3,3) та системних глюкокортикостероїдів (СШ — 6,1).

Висновки

Упродовж року перебігу пандемії COVID-19 Чернівецька область залишається одним із «антілідерів» щодо захворюваності та смертності від коронавірусної хвороби, причому частка дітей, хворих на COVID-19, має тенденцію до зростання.

Динамічний аналіз особливостей перебігу COVID-19 у дітей показав фенотипові девіації захворювання з торпідністю до призначеного лікування неспецифічних симптомів ураження нервової системи та шлунково-кишкового тракту зі зменшенням тривалості та вираженості лихоманки, збільшенням частоти виявлення пневмонії (СШ — 2,7) та мультисистемного запального синдрому (СШ — 6,5).

За річний період перебігу пандемії відбулися зміни у терапевтичній тактиці, зокрема, в умовах стаціонару в 6,1 раза зросли шанси призначення системних глюкокортикостероїдів та утричі — антиагрегантів/антикоагулянтів.

Інформація щодо фінансування дослідження: дослідження проводилося без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;10.1111/apa.15270. doi: 10.1111/apa.15270.
2. Rabinowicz S., Leshem E., Pessach I.M. COVID-19 in the Pediatric Population — Review and Current Evidence. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2020. 22(11). 29. doi: 10.1007/s11908-020-00739-6.
3. Оперативна інформація про поширення коронавірусної інфекції 2019-nCoV МОЗ України // <https://moz.gov.ua/article/news/operativna-informacija-pro-poshirennya-koronavirusnoi-infekcii-2019-cov19>
4. Korber B., Fischer W.M., Gnanakaran S., Yoon H., Theiler J., Abfalterer W. et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020. 182(4). 812–827.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
5. Awadasseid A., Wu Y., Tanaka Y., Zhang W. SARS-CoV-2 variants evolved during the early stage of the pandemic and effects of mutations on adaptation in Wuhan populations. *Int. J. Biol. Sci.* 2021. 17(1). 97–106. doi: 10.7150/ijbs.47827.
6. Bhuiyan M.U., Stiboy E., Hassan M.Z., Chan M., Islam M.S., Haider N. et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021. 39(4). 667–677. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.078.
7. Cui X., Zhao Z., Zhang T., Guo W., Guo W., Zheng J. et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Med. Virol.* 2021. 93(2). 1057–1069. doi: 10.1002/jmv.26398.
8. Rostad B.S., Shah J.H., Rostad C.A., Jaggi P., Richer E.J., Linam L.E. et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr. Radiol.* 2021. 51(2). 231–238. doi: 10.1007/s00247-020-04921-9.
9. Ma X., Liu S., Chen L., Zhuang L., Zhang J., Xin Y. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis and systematic review. *J. Med. Virol.* 2021. 93(1). 234–240. doi: 10.1002/jmv.26208.
10. Badal S., Thapa Bajgain K., Badal S., Thapa R., Bajgain B.B., Santana M.J. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Virol.* 2021 Feb. 135. 104715. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104715.
11. Nallasamy K., Angurana S.K., Jayashree M., Mathew J.L., Bansal A., Singh M.P. et al. Clinical Profile, Hospital Course and Outcome of Children with COVID-19. *Indian J. Pediatr.* 2021 Feb 13: 1–6. doi: 10.1007/s12098-020-03572-w.
12. Syangtan G., Bista S., Dawadi P., Rayamajhee B., Shrestha L.B., Tuladhar R., Joshi D.R. Asymptomatic SARS-CoV-2 Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021 Jan 20. 8. 587374. doi: 10.3389/fpubh.2020.587374.

13. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.* 2020. 22(2). 69-71. doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.004.

14. Meo S.A., Alhowikan A.M., Al-Khlaiwi T., Meo I.M., Halepoto D.M., Iqbal M. et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and

MERS-CoV. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020 Feb. 24(4). 2012-2019. doi: 10.26355/eurrev_202002_20379.

Отримано/Received 03.05.2021

Рецензовано/Revised 14.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 21.05.2021 ■

Information about authors

Koloskova Olena, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University; e-mail: koloskova.olenab@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>

Bilous Tetiana, PhD, MD, Associate Professor, Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, e-mail: bilous.tetiana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9469-401X>

Gopko Natalia, PhD, acting General Director of State institution "Chernivtsi Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine"; e-mail: gopkonv@gmail.com

Myroniuk Maryana, Deputy General Director of the State institution "Chernivtsi Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine"; e-mail: mmyroniuk777@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Information about funding. The work is carried out without any financial support.

O.K. Koloskova¹, T.M. Bilous¹, N.V. Gopko², M.B. Myroniuk²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Chernivtsi Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine

COVID-19 pandemic in children of Chernivtsi region: clinical features and annual treatment experience

Abstract. Background. The pandemic of coronavirus disease (COVID-19) has been going on for more than a year and is a problem for the health care system worldwide. At the same time, there are few studies on the peculiarities of COVID-19 in children, in particular how clinical symptoms have changed during the year with the change of types of coronavirus SARS-CoV-2. Objective was to conduct a retrospective generalized analysis of the clinical course, laboratory markers and features of treatment in pediatric cases of COVID-19 in Chernivtsi region. **Materials and methods.** Using the retrospective cohort method, 263 clinical cases of COVID-19 in children of the Chernivtsi region hospitalized for the period of March 2020 — March 2021 were analyzed. **Results.** In this work, a dynamic analysis was performed of the clinical features of COVID-19 course in the population of children of Chernivtsi region, who were hospitalized during March 2020 — March 2021 at inpatient departments with signs of infection caused by SARS-CoV-2. The first group included 65 patients who were treated in the second quarter of 2020, the second group consisted of 90 children who underwent inpatient treatment in the third quarter of 2020, the third

group included 87 children who were treated in the fourth quarter of 2020, and the fourth group consisted of 21 children who underwent inpatient treatment in the first quarter of 2021. It was found that the frequency of complaints of malaise was due to infectious-inflammatory, intoxication and catarrhal symptom complexes, although in contrast to the onset of the pandemic, the complaints and signs of intoxication and asthenic syndromes, infectious-inflammatory syndromes, nonspecific neurological symptoms increased with a relatively stable rate of lesions of the upper respiratory tract. In the first quarter of 2021, there was an increase in cases of multisystem inflammatory syndrome (odds ratio = 6.5) and community-acquired pneumonia (odds ratio = 2.7). **Conclusions.** A dynamic analysis of the course of COVID-19 in children has demonstrated phenotypic deviations of the disease with torpidity to the prescribed treatment for nonspecific symptoms of disorders of the nervous system and gastrointestinal tract with a decrease in duration and severity of fever, increased incidence of pneumonia (odds ratio = 2.7) and multisystem inflammatory syndrome (odds ratio = 6.5).

Keywords: children; coronavirus disease (COVID-19)



Экспресс-метод определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела

Резюме. Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 2 миллионов детей в возрасте до пяти лет ежегодно умирают от пневмонии, что составляет почти 1 из 5 случаев смерти. **Цель исследования:** разработка математической модели для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела экспресс-методом. **Материалы и методы.** Проведено комплексное обследование 171 новорожденного, находившегося в родильном физиологическом отделении, отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». **Результаты.** Проведен сравнительный анализ более 200 данных анамнеза жизни, исходов предыдущих беременностей, осложненной настоящей беременности у матерей, клинических и лабораторных методов исследования у новорожденных в первые трое суток жизни. В последующем определены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела. Проведен математический анализ более 380 млн связей переменных. В результате проведенного обследования в сопоставлении с группой сравнения и контрольной группой установлены наиболее значимые факторы: из акушерско-гинекологического и соматического анамнеза жизни матери — неразвивающаяся беременность (OR = 13,46 (10,11–17,91); OR = 32,72 (24,76–43,22)) и самопроизвольный выкидыш (OR = 3,79 (2,69–5,35); OR = 19,19 (14,57–25,26)); из осложнений настоящей беременности — хроническая фетоплацентарная недостаточность (OR = 3,47 (2,48–4,87); OR = 38,29 (28,78–50,91)), синдром задержки развития плода (OR = 11,56 (8,70–15,35)) и угроза прерывания беременности (OR = 2,73 (1,76–4,23); OR = 3,96 (2,51–6,25)); по результатам клинических проявлений у младенца в первые трое суток жизни — дыхательная недостаточность тяжелой степени (OR = 6,90 (5,01–9,49)). На основании полученных данных разработана математическая модель с чувствительностью, равной 76,4 %, специфичностью — 83,0 % и площадью под ROC-кривой $AUC = 0,840 \pm 0,056$ (0,76–0,91), $p < 0,001$. **Выводы.** С помощью модели рассчитаны пороговые значения: для неразвивающейся беременности — 0,769, самопроизвольного выкидыша — 0,493, хронической фетоплацентарной недостаточности — 0,366, синдрома задержки развития плода — 0,334, угрозы прерывания беременности — 0,283, дыхательной недостаточности III степени — 0,703, что при пороговых значениях $\geq 0,49$ позволяет выделить группу высокого риска по развитию врожденной пневмонии среди недоношенных новорожденных с низкой массой тела.

Ключевые слова: экспресс-метод; модель; факторы риска; недоношенные новорожденные; врожденная пневмония

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 2 миллионов детей в возрасте до пяти лет ежегодно умирают от пневмонии, что составляет почти 1 из 5 случаев смерти. Во всем мире от пневмонии умирает больше детей, чем от вируса иммунодефицита человека, малярии и кори, вместе взятых. В совместном докладе ЮНИСЕФ ежегодно рассматриваются эпидемиологические данные о распространении пневмонии, а также дается оценка текущего состояния лечения и профилактики. Это призыв к действиям по снижению смертности от пневмонии, что является ключевым шагом на пути к достижению цели развития тысячелетия [1].

Цель исследования — разработать математическую модель для определения вероятности развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела экспресс-методом.

Материалы и методы

Проведено обследование 171 новорожденного, находившихся в родильном физиологическом отделении, отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»). Дети поступали на лечение и выхаживание из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Республики Беларусь в период с 2017 по 2019 г.

Тип исследования — случай — контроль. Все новорожденные были разделены на три группы.

Исследуемую группу составили 55 новорожденных с низкой массой тела при рождении, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $Me = 35,0$ (33,0–36,0) недели, с массой тела $Me = 2080,0$ (1870,0–2420,0) г, длиной тела $Me = 45,0$ (42,0–46,0) см, окружностью головы $Me = 31,0$ (31,0–33,0) см, окружностью груди $Me = 30,0$ (28,0–31,0) см.

В группу сравнения вошли 53 условно здоровых недоношенных с низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств, родившихся в сроке гестации $Me = 35,0$ (35,0–36,0) недели, с массой тела $Me = 2300,0$ (2140,0–2400,0) г, длиной тела $Me = 45,0$ (45,0–47,0) см, окружностью головы $Me = 32,0$ (31,0–33,0) см, окружностью груди $Me = 30,0$ (29,0–32,0) см.

При оценке показателей физического развития и срока гестации недоношенных новорожденных с низкой массой тела обеих групп статистически значимых различий не выявлено.

Контрольную группу составили 63 здоровых доношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации $Me = 39,0$ (39,0–40,0) недели, с массой тела $Me = 3370,0$ (3250,0–3620,0) г, длиной тела $Me = 52,0$ (52,0–53,0) см, окружностью головы $Me = 35,0$ (34,0–36,0) см, окружностью груди $Me = 34,0$ (33,0–34,0) см.

Критерии постановки диагноза «врожденная пневмония»: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критериями исключения являлись: антенатально выявленные пороки развития, наличие генетических заболеваний и хромосомной патологии, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Проведен анализ анамнестических данных матерей обследованных детей: возраст, количество и исходы предыдущих беременностей, наличие гинекологических заболеваний и экстрагенитальной патологии, особенности течения беременности и родов.

Средний возраст матерей новорожденных исследуемой группы составил $30,60 \pm 4,94$ (29,2–31,9) года, возраст женщин группы сравнения — $30,70 \pm 5,71$ (29,1–32,3) года, в контрольной группе — $31,00 \pm 4,75$ (29,8–32,1) года. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова — Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95,5\%$ ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального — медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75 %), критерий Манна — Уитни (U). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался хи-квадрат Пирсона (χ^2), уточняющий критерий с поправкой Йетса (χ^2_{Y}) или точный критерий Фишера (F), уточняющий критерий — Фишер двусторонний ($F_{дв}$). При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (OR) с доверительным интервалом ($\pm 95\%$ ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [2, 3].

Прогностическая ценность факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела, оценивалась с помощью бинарной логистической регрессии, анализа ROC-кривой, отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия ($-2LL$) и меры определенности (R^2 Нэйджелкерка). Использование данных для построения модели основывалось на гипотезе, объеме выборки и отсутствии между факторами статистически значимых корреляционных связей [4].

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М17-002, сроки выполнения 18.04.2017 — 31.03.2019.

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие для выполнения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

На всех обследованных новорожденных получено информированное согласие от законных представителей (мать или отец).

Результаты и обсуждение

На основании анамнеза перенесенных матерями заболеваний, данных акушерско-гинекологического и соматического статуса проведена оценка по наиболее часто встречаемым факторам: пиелонефрит, самопроизвольный выкидыш, вакуумный аборт, неразвивающаяся беременность, медикаментозный аборт, гипотиреоз, хронический тонзиллит, хронический гастрит, герпес, миопия. По результатам отношения шансов наиболее статистически значимыми факторами у матерей новорожденных исследуемой группы в сопоставлении с данными группы сравнения и контрольной группы доля женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) (Фдв = 0,15, $p < 0,001$, OR = 13,46 (10,11–17,91); Фдв = 0,19, $p < 0,001$, OR = 32,72 (24,76–43,22)) и самопроизвольным выкидышем (СВ) (Фдв = 0,05, $p = 0,033$, OR = 3,79 (2,69–5,35); Фдв = 0,12, $p < 0,001$, OR = 19,19 (14,57–25,26)) была статистически значимо больше [5–8].

Из осложнений настоящей беременности анализ проводился по следующим факторам: хроническая внутриматочная гипоксия плода, хроническая фетоплацентарная недостаточность, пиелонефрит беременной, эрозия шейки матки, синдром задержки развития плода, изменение объема околоплодных вод (мало- или многоводие), гестоз, кольпит, острые респираторные инфекции, анемия беременной, истмико-цервикальная недостаточность, угроза прерывания. Выявлено, что у матерей новорожденных исследуемой группы по сравнению с матерями младенцев из группы условно здоровых детей и группы контроля статистически значимо чаще наблюдались синдром задержки развития плода (СЗРП) ($F = 0,07$, $p = 0,005$, OR = 11,56 (8,70–15,35)), хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) ($\chi^2_{\text{И}} = 6,20$, $p = 0,013$, OR = 3,47 (2,48–4,87); Фдв = 0,22, $p < 0,001$, OR = 38,29 (28,78–50,91)), угроза прерывания беременности (УПБ) ($\chi^2_{\text{И}} = 5,36$, $p = 0,021$, OR = 2,73 (1,76–4,23); $\chi^2_{\text{И}} = 11,42$, $p < 0,001$, OR = 3,96 (2,51–6,25)) [5–13].

Проведен сравнительный анализ постнатальных факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела. Проведен анализ клинических проявлений и лабораторных данных в первые 72 часа жизни новорожденного ребенка.

При анализе оценки по шкале Апгар у 14 (25,5 %) недоношенных новорожденных исследуемой группы по сравнению с 6 (11,3 %) младенцами группы сравнения в первые минуты жизни отмечалась умеренная асфиксия, что не имело статистически значимых различий. У здоровых доношенных группы контроля случаи асфиксии не зарегистрированы.

Осложнением врожденной пневмонии у всех детей исследуемой группы являлась дыхательная недостаточность (ДН) I степени — у 12 (21,8 %), II степени — у 18 (32,7 %) и III степени — у 25 (45,5 %) младенцев. В группе сравнения: ДН I степени наблюдалась у 34 (64,2 %), II степени — у 11 (20,8 %) и III степени — у 2 (3,8 %) младенцев, 6 (11,3 %) недоношенных новорожденных ДН не имели. В контрольной группе ДН

I степени на первые сутки отмечалась у 2 (3,2 %) доношенных новорожденных. Таким образом, доля недоношенных детей исследуемой группы, имеющих ДН III степени, была статистически значимо больше, чем в группе условно здоровых новорожденных ($F = 0,23$, $p < 0,001$, OR = 21,25 (15,69–28,77)).

В связи с тяжестью состояния 23 (41,8 %) младенцам с врожденной пневмонией в первые сутки жизни проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), что статистически более часто, чем 5 (9,4 %) случаев в группе сравнения ($\chi^2 = 14,74$, $p < 0,001$, OR = 6,90 (5,01–9,49)) и 0 (0,0 %) — в группе контроля. На фоне проводимой ИВЛ 21 (38,2 %) недоношенному младенцу потребовалось введение сурфактант-содержащих лекарственных средств. Дети группы сравнения и контрольной группы в данном виде лечения не нуждались.

Проведен сравнительный анализ гематологических показателей у младенцев исследуемой группы и группы сравнения в первые трое суток жизни. По данным биохимических показателей у недоношенных новорожденных статистически значимых различий не выявлено. В анализе периферической крови у новорожденных исследуемой группы по сравнению с группой условно здоровых регистрировались статистически значимо более низкие уровни эритроцитов ($p = 0,025$) на фоне более высоких значений среднего объема эритроцита ($p = 0,014$) и среднего содержания гемоглобина в эритроците ($p < 0,001$) [14–18].

В последующем определены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела. На основании бинарной логистической регрессии и ROC-анализа выведена математическая модель с универсальным критерием коэффициента $\chi^2 = 46,84$, $p < 0,001$, что свидетельствует о ее высокой статистической значимости. При выборе модели учитывался объем выборки, отсутствие между факторами статистически значимых корреляционных связей и возможность включения факторов в зависимости от числа наблюдений (табл. 1).

Для представления работоспособности разработанной математической модели в табл. 2 приведены параметры с указанием отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия и меры определенности [4].

ROC-кривая, являясь графической характеристикой качества бинарного классификатора, показывает зависимость доли верных положительных результатов от доли ложных положительных результатов при варьировании оптимального порога. На данной кривой оптимальный порог $\geq 0,49$. Следовательно, пороговые значения ($\geq 0,49$) показывают высокую вероятность наличия врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела.

Для данной модели определена чувствительность и специфичность. Чувствительность, отражающая долю положительных результатов, которые правильно идентифицированы как больные, была равна 76,4 %. Специфичность, отражающая долю отрицательных

Таблица 1. Переменные в уравнении

Переменные	B	S.E.	Wald	df	Sig	EXP (B)	95% CI for EXP (B)	
							Нижнее	Верхнее
Самопроизвольный выкидыш	1,529	0,779	3,853	1	0,050	4,612	1,002	21,219
Неразвивающаяся беременность	2,762	1,134	5,929	1	0,015	15,826	1,714	146,135
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	1,007	0,622	2,623	1	0,105	2,738	0,809	9,264
Синдром задержки развития плода	0,867	1,304	0,442	1	0,506	2,380	0,185	30,636
Угроза прерывания беременности	0,634	0,495	1,641	1	0,200	1,884	0,715	4,967
Дыхательная недостаточность III степени	2,421	0,704	11,824	1	0,001	11,259	2,832	44,752
Константа	-1,563	0,428	13,364	1	0,000	0,209		

Таблица 2. Параметры математической модели развития врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела

Модель	-2LL	R ²
$p = 1/(1+e^{(-1,56 + 1,53 \times CB + 2,76 \times NB + 1,01 \times ХФПН + 0,87 \times СЗРП + 0,63 \times УПБ + 2,42 \times ДНIII)})$	102,844	0,469

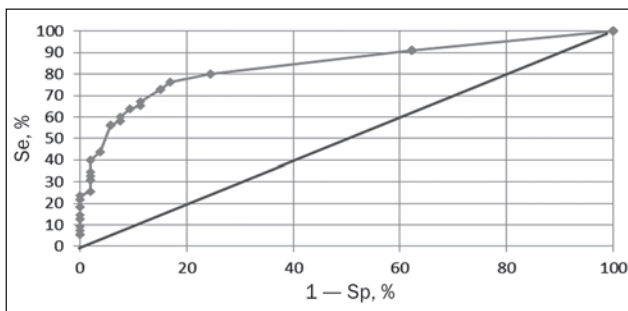


Рисунок 1. ROC-кривая математической модели развития пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела

результатов, которые правильно идентифицированы как здоровые, — 83,0 %, с площадью под ROC-кривой $AUC = 0,84 \pm 0,056$ (0,76–0,91), $p < 0,001$ (рис. 1).

При расчете прогностической модели получены пороговые данные для наиболее значимых факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела: из анамнеза жизни матери — неразвивающаяся беременность с пороговым значением 0,769 и самопроизвольный выкидыш (0,493); из осложнений настоящей беременности — хроническая фетоплацентарная недостаточность с пороговым значением 0,366, синдром задержки развития плода (0,334) и угроза прерывания беременности (0,283); по результатам клинических и лабораторных данных у младенца в первые трое суток жизни — наличие дыхательной недостаточности III степени с пороговым значением 0,703.

Выводы

1. В результате проведенного обследования установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у не-

доношенных новорожденных с низкой массой тела: из акушерско-гинекологического и соматического анамнеза жизни матери — неразвивающаяся беременность и самопроизвольный выкидыш; из осложнений настоящей беременности — хроническая фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода и угроза прерывания беременности; по результатам клинических проявлений у младенца в первые трое суток жизни — дыхательная недостаточность тяжелой степени.

2. С помощью прогностической модели рассчитаны пороговые значения: для неразвивающейся беременности — 0,769, самопроизвольного выкидыша — 0,493, хронической фетоплацентарной недостаточности — 0,366, синдрома задержки развития плода — 0,334, угрозы прерывания беременности — 0,283, дыхательной недостаточности III степени — 0,703, что при пороговых значениях $\geq 0,49$ позволяет выделить группу высокого риска по развитию врожденной пневмонии среди недоношенных новорожденных с низкой массой тела.

Список литературы

1. *Pneumonia: the forgotten killer of children*. Информационный бюллетень ВОЗ [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/maternal_child_adoles-cent/documents/9280640489/en. Дата доступа: 27.01.2021.
2. Ланг Т.А., Сесик М. Как описать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
4. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с.

5. Bhutta Z.A. Interventions to address deaths from childhood pneumonia and diarrhoea equitably: what works and at what cost? *The Lancet*. 2013. № 9875. P. 1417-1429.
6. Косьянчук А.В. Инфекционный фактор у жєнщин с неразвивающейся беременностью и хроническим эндометритом: материалы X съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. Минск, 9–10 ноября 2017 г. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017. № 5. С. 791-795.
7. Gill C.J. Bottlenecks, barriers, and solutions: results from multi-country consultations focused on reduction of childhood pneumonia and diarrhoea deaths. *The Lancet*. 2013. № 9876. P. 1487-1498.
8. Можейко Л.Ф. Невынашивание беременности: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2013. 38 с.
9. McGuire W. Infection in the preterm infant. *BMJ*. 2004. Vol. 2. P. 329-341.
10. Мудров В.А. Возможности модификации способов определения объема околоплодных вод. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. № 34. С. 12-17.
11. Малевич Ю.К., Шостак В.А. Фетоплацентарная недостаточность. Беларусь, 2007. 157 с.
12. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А. и др. Плацентарная недостаточность. М.: Медицина, 1991. 272 с.
13. Тютюник В.Л. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и вирусной инфекции (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 2002. 46 с.
14. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашов Е.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В. [и др.]. Врожденная пневмония: клинические рекомендации. Под ред. Д.Д. Десярева. *Неонатология. Новости, мнения, обучение*. 2017. № 4 (18). С. 133-148.
15. Володин Н.Н. Детские болезни. Т. 1. Неонатология. Под ред. Н.Н. Володиной, Ю.Г. Мухиной, А.И. Чубаровой. М.: Династия, 2011. 512 с.
16. Шабалов Н.П. Неонатология: Учеб. пособие. В 2 т. 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004. Т. 1. 608 с.
17. Сукало А.В., Бовбель И.Э. Справочник по поликлинической педиатрии. Национальная академия наук Беларуси. Минск: Бел. наука, 2015. 313 с.
18. Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г.М. Практические рекомендации: Пер. с нем. *Медицинская литература*, 2011. 592 с.

Получено/Received 17.02.2021

Рецензировано/Revised 01.03.2021

Принято в печать/Accepted 12.03.2021 ■

Information about authors

Alexander Sukalo, Head of the 1st Department of Pediatrics, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Belarusian State Medical University, Dzerzhinsky ave., 83, Minsk, 220116, Belarus; +375 (17) 250-37-61.

A.N. Harachka, PhD, Associate professor of the 1st Department of children's diseases, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus; e-mail: goryachko1966@mail.ru

A.V. Sukalo, MD, PhD, Professor of the 1st Department of children's diseases, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus; e-mail: childill1@bsmu.by

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Contribution of each author. A.N. Harachka — collection and processing of the material, analysis of the data, text writing; A.V. Sukalo — concept and design of study.

A.N. Harachka, A.V. Sukalo

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Express method for determining the probability of developing congenital pneumonia in preterm infants with low body weight

Abstract. Background. According to the World Health Organization, more than 2 million children under the age of five die from pneumonia every year, accounting for almost 1 in 5 deaths. Therefore, the aim of the study was to develop a mathematical model for determining the probability of developing congenital pneumonia in premature infants with low body weight by the express method. **Materials and methods.** A comprehensive examination of 171 newborns who stayed at the maternity physiology department, the department of anesthesiology and resuscitation (with wards for newborns) and the pediatric department for premature newborns of the State Institution “Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child” was conducted. **Results.** A comparative analysis was carried out of more than 200 life history data, outcomes of previous pregnancies, complications of present pregnancy and clinical and laboratory methods of research in newborns in the first three days of life. Subsequently, the most significant factors associated with the development of congenital pneumonia in premature infants with low body weight were determined. The mathematical analysis of more than 380 million connections of variables is carried out. As a result of the survey, compared with the comparison group and the control group, the most significant factors were established: from the obstetric-gynecological and somatic

history of the mother's life — non-developing pregnancy (odds ratio (OR) = 13.46 (10.11–17.91); OR = 32.72 (24.76–43.22)) and spontaneous miscarriage (OR = 3.79 (2.69–5.35); OR = 19.19 (14.57–25.26)); from the complications of a present pregnancy — chronic fetoplacental insufficiency (OR = 3.47 (2.48–4.87); OR = 38.29 (28.78–50.91)), intrauterine growth restriction syndrome (OR = 11.56 (8.70–15.35)) and the threatened miscarriage (OR = 2.73 (1.76–4.23); OR = 3.96 (2.51–6.25)); according to the results of clinical manifestations in infant in the first three days of life — severe respiratory failure (OR = 6.90 (5.01–9.49)). Based on the obtained data, a mathematical model was developed with a sensitivity of 76.4 %, specificity — 83.0 %, and the area under the ROC curve = 0.840 ± 0.056 (0.76–0.91), p < 0.001. **Conclusions.** Using the model, threshold values were calculated: for non-developing pregnancy — 0.769, spontaneous miscarriage — 0.493, chronic fetoplacental insufficiency — 0.366, intrauterine growth restriction syndrome — 0.334, threatened miscarriage — 0.283, respiratory failure degree III — 0.703, which at the threshold values ≥ 0.49 allows us to single out a high-risk group for the development of congenital pneumonia among premature infants with low body weight. **Keywords:** express method; model; risk factors; premature infants; congenital pneumonia

Горячко О.М., Сукало О.В.

Білоруський державний медичний університет, м. Мінськ, Білорусь

Експрес-метод визначення ймовірності розвитку вродженої пневмонії у недоношених новонароджених із низькою масою тіла

Резюме. Актуальність. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі більше 2 мільйонів дітей віком до п'яти років щорічно вмирають від пневмонії, що становить майже 1 із 5 випадків смерті. **Мета дослідження:** розроблення математичної моделі для визначення ймовірності розвитку вродженої пневмонії у недоношених новонароджених із низькою масою тіла експрес-методом. **Матеріали та методи.** Проведено комплексне обстеження 171 новонародженого, які перебували в пологовому фізіологічному відділенні, відділенні анестезіології та реанімації (з палатами для новонароджених дітей) та педіатричному відділенні для недоношених новонароджених ДУ «РНПЦ «Мати і дитя». **Результати.** Проведено порівняльний аналіз понад 200 даних анамнезу життя, результатів попередніх вагітностей, ускладнень теперішньої вагітності у матерів, клінічних та лабораторних методів дослідження в новонароджених у перші три доби життя. У подальшому визначені найбільш значущі фактори, асоційовані з розвитком уродженої пневмонії в недоношених новонароджених із низькою масою тіла. Проведено математичний аналіз понад 380 млн зв'язків змінних. У результаті проведеного обстеження порівняно з групою порівняння і контрольною групою встановлені найбільш значущі фактори: з акушерсько-гінекологічного та соматичного анам-

незу життя матері — вагітність (OR = 13,46 (10,11–17,91); OR = 32,72 (24,76–43,22)) і мимовільний викидень (OR = 3,79 (2,69–5,35); OR = 19,19 (14,57–25,26)); з ускладнень теперішньої вагітності — хронічна фетоплацентарна недостатність (OR = 3,47 (2,48–4,87); OR = 38,29 (28,78–50,91)), синдром затримки розвитку плода (OR = 11,56 (8,70–15,35)) і загроза переривання вагітності (OR = 2,73 (1,76–4,23); OR = 3,96 (2,51–6,25)); за результатами клінічних проявів у немовляти в перші три доби життя — дихальної недостатності тяжкого ступеня (OR = 6,90 (5,01–9,49)). На підставі отриманих даних розроблена математична модель із чутливістю, що дорівнює 76,4 %, специфічністю — 83,0 % і площею під ROC-кривою AUC = 0,840 ± 0,056 (0,76–0,91), p < 0,001. **Висновки.** За допомогою моделі розраховані порогові значення: для вагітності, що не розвивається, — 0,769, мимовільного викидня — 0,493, хронічної фетоплацентарної недостатності — 0,366, синдрому затримки розвитку плода — 0,334, загрози переривання вагітності — 0,283, дихальної недостатності III ступеня — 0,703, що при порогових значеннях $\geq 0,49$ дозволяє виділити групу високого ризику щодо розвитку вродженої пневмонії серед недоношених новонароджених із низькою масою тіла.

Ключові слова: експрес-метод; модель; фактори ризику; недоношені новонароджені; вроджена пневмонія

Омельченко Л.І., Муквіч О.М., Бельська О.А., Дудка І.В., Людвік Т.А.
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,
м. Київ, Україна

Оцінка трофологічного статусу дітей з ревматичними хворобами

Резюме. Аналіз сучасної медичної літератури свідчить, що в дитячій ревматології недостатньо приділяється уваги питанням оцінки трофологічного статусу хворих дітей. **Мета:** дослідити нутритивний статус дітей з різними нозологічними формами ревматичних хвороб (РХ). **Матеріали та методи.** Досліджено нутритивний статус 35 дітей з РХ, із них: 5 — із системним варіантом ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА), 13 хворих на суглобову форму ЮІА, 4 пацієнти з системним червоним вовчаком, 3 — зі змішаним захворюванням сполучної тканини (синдром Шарпа), 6 — з ювенільною системною склеродермією, 4 хворі на ювенільний дерматоміозит. Усім хворим проведено загальноприйняте комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Для оцінки трофологічного статусу визначали індекс маси тіла, рівень лептину у сироватці крові імуноферментним методом і розраховували коефіцієнт трофологічного статусу. **Висновки.** Результати проведених досліджень свідчать, що трофологічна недостатність різного ступеня виявляється у 78,5% дітей з РХ; клінічно проявляється зниженням маси тіла, виснаженням м'язової маси, жирової тканини, змінами шкіри та її придатків, слизових оболонок, органів зору, ротової порожнини, серцево-судинної системи. Найбільш виражена трофологічна недостатність встановлена у дітей із системним варіантом ЮІА, з ювенільною склеродермією та дерматоміозитом.

Ключові слова: ревматичні хвороби; трофологічний статус; трофологічна недостатність; лептин; діти

Вступ

Ревматичні хвороби (РХ) — це група хронічних аутоімунних захворювань, що займають значне місце в структурі тяжкої соматичної патології та інвалідності в дитячому віці. Останніми роками досягнуто значних успіхів у вивченні особливостей їх патогенезу та клінічного перебігу, розширилися діагностичні й лікувальні можливості в сфері дитячої ревматології. Однак, незважаючи на це, лікування РХ залишається далеко не завжди ефективним [1]. Хронічний перебіг захворювань, як і лікарські засоби, що використовуються як базисні препарати, мають цілу низку побічних ефектів, які сукупно призводять до серйозних порушень в організмі, затримки росту, статевого розвитку, а нерідко — до тяжких необоротних нутритивних розладів, які, в свою чергу, можуть обумовлювати прогноз і наслідки

захворювання й негативно впливати на самопочуття та якість життя хворих. Аналізуючи сучасну медичну літературу з цієї проблеми, можна відмітити, що в дитячій ревматології недостатньо приділяється уваги питанням оцінки нутритивного статусу хворих дітей та використанню трофологічного підходу з метою підвищення ефективності медикаментозної терапії [2].

Клінічна трофологія — міждисциплінарна наука, що вивчає особливості асиміляції їжі у хворої дитини на всіх етапах трофічного ланцюга з метою диференційованої, а в міру необхідності — і фармакологічної корекції, наявних структурно-функціональних і метаболічних порушень в інтересах оптимізації гомеостазу та адаптаційних можливостей організму в умовах хронічної соматичної патології [3]. На жаль, сучасні протоколи лікування дітей з РХ в основному зводяться

тільки до медикаментозної терапії, хоча її недостатня ефективність може бути суттєво пов'язана з тяжкими розладами харчування і білково-енергетичною, вітамінною недостатністю в організмі дитини. Встановлено, що хворі діти раннього віку з легким і помірним ступенем недостатності харчування піддаються ризику померти в 2 рази, а при тяжкій — у 7 разів частіше, ніж більш вгодовані діти [6].

Ще в 1992 р. В.М. Луфт запропонував ввести в медичну практику термін «трофологічний статус» (ТС), який дозволяє комплексно та по можливості всебічно охарактеризувати стан харчування людини як показник його здоров'я і фізичного розвитку [4]. Раніше в педіатрії використовували термін «фізичний розвиток», який оцінював масо-ростові антропометричні показники. ТС — більш широке поняття, воно включає не тільки антропометричні параметри дитини, але й цілу низку лабораторних та інструментальних критеріїв, що об'єктивно висвітлюють нутритивний стан дитячого організму.

ТС — це обумовлена конституцією, статтю і віком, супутньою соматичною патологією дитини сукупність адекватних структурно-функціональних і метаболічних взаємовідносин в організмі, які забезпечують його належний гомеостаз та адаптаційні можливості, що обумовлені попереднім фактичним харчуванням й умовами життя [12]. Тобто це найбільш широке поняття, що характеризує стан здоров'я та фізичного розвитку маленького пацієнта, пов'язане не тільки з харчуванням, але й з особливостями функціонування всіх внутрішніх органів, трофічного ланцюга, що забезпечує його життєдіяльність [14].

Останніми роками в різних галузях клінічної медицини все більшу увагу приділяють синдрому трофологічної недостатності (ТН). Трофологічна (білково-енергетична) недостатність — синдром, який характеризується дисбалансом між потребами організму і надходженням поживних речовин, що спостерігається при недостатньому споживанні їх з їжею і/або при порушенні утилізації в організмі, або обумовлений патологічними необоротними (автоімунними) процесами [8]. Традиційно ТН поділяють на два основних типи: первинну (дефіцит надходження харчових речовин) і вторинну (розвивається на тлі захворювання). Патогенез вторинної ТН включає 3 механізми: гіперметаболізм, мальабсорбцію та різні порушення харчування [10].

За даними літератури, ТН у дорослих різного ступеня вираженості (що залежить від форми і тяжкості перебігу основного захворювання) більш ніж в половині випадків зустрічається при РХ, проте часто має субклінічний перебіг. Але якщо не звертати на нутритивні розлади належної уваги, особливо в дитячому віці, з часом на тлі перебігу РХ та патогенетичної імунодепресивної терапії ТН може прийняти необоротний характер [20].

Для оцінки ТС використовуються різні методи: соматометричні, клінічні, лабораторні, функціональні та морфологічні. Однак треба зазначити, що сучасний стан проблеми оцінки ТС полягає в неможливості по-

вноцінного визначення стану харчування жодним з існуючих тестів; належні висновки робляться на підставі антропометричних і лабораторних даних з урахуванням анамнезу та результатів фізикального обстеження хворої дитини. При цьому базисну оцінку стану харчування слід проводити не пізніше 48 годин з моменту надходження хворого в стаціонар і повторювати надалі кожні 10 днів. Однак даний факт багатьма клініцистами, на жаль, не враховується [16]. Варто також відзначити, що запропоновані критерії оцінки ТС не можна визнати абсолютно досконалими, які задовольняли б клініцистів повною мірою.

За даними літератури, однією із важливих тканин, що безпосередньо впливає на ТС організму, є жирова тканина, яка має дві широкі функції, такі як ліпогенез і ліполіз [13].

На сьогодні виявлена також важлива роль жирової тканини як імунного й ендокринного органа, вона бере участь в розвитку запального процесу в організмі [18]. Обмінні процеси в жировій тканині регулюються за допомогою безлічі нервових імпульсів і гуморальних реакцій, а також особливими біологічними речовинами — адипокінами, які є регуляторними гормонами пептидної природи. Вони включають в себе адипонектин (ADIPOQ), інтерлейкін 6 (IL-6), фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), резистин, васпін, вісфатин і багато інших речовин, які складають загальну суть жирової тканини як ендокринного органа. Серед цієї безлічі активних речовин особливу увагу необхідно приділити лептину [11].

Лептин — пептидний гормон, що складається зі 167 залишків амінокислот з молекулярною масою 16 кДа, здатний регулювати кількість і обсяг жиру в депо жирової тканини. Лептин належить до першого класу цитокінів (сигнальних білків), утворених жировою тканиною [15]. Вміст лептину в загальній циркуляції крові підпорядковується добовому ритму з нічним підйомом, а його секреція носить імпульсний характер. Синтез цього гормону контролюється об-геном, геном ожиріння [18].

Рівень лептину в сироватці підвищується при збільшенні маси жирової тканини, причому його продукція в підшкірній жировій клітковині вище, ніж у вісцеральних жирових депо. Рівень лептину відображає не тільки кількість накопиченого жиру, але і порушення енергетичного обміну: при голодуванні він значно знижується, при переїданні — підвищується. Склад спожитої їжі (особливо вміст у ній макро- і мікроелементів, наприклад цинку) і різні інші чинники також впливають на рівень лептину [19].

На сьогодні доведена роль лептину як предиктора майбутніх серцево-судинних подій, таких як смерть від серцево-судинної патології, інфаркту міокарда, інсульту поза залежності від інших факторів ризику, в тому числі ліпідного статусу і рівня С-реактивного білка у пацієнтів із коронарним атеросклерозом, підтвердженням ангіографічним методом [5, 17].

Лептин має тісний зв'язок з центральною нервовою системою, впливаючи на енергетичні витрати організму і на потребу в харчуванні. Впливає на гіпоталамус

опосередковано через гіпоталамічні рецептори і, тим самим, регулює апетит [21]. Крім цього, впливаючи на симпатичну нервову систему, лептин підвищує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, втручається у процеси, пов'язані з термогенезом [6, 23]. Також показано, що гіперлептинемія, гіперінсулінемія і гіперглікемія призводять до більш активного вивільнення запальних цитокінів (ФНП- α , IL-6, IL-1 β) і можуть запускати та підтримувати в організмі процеси запалення [7, 25]. В одному з останніх досліджень було відзначено, що лептин індукуює хемотаксис нейтрофілів і модулює фагоцитоз [9, 24].

Нові дані про плейотропні ефекти лептину, серед яких вплив на імунітет, гемопоез, ангиогенез, розвиток серцево-судинних, автоімунних та інших хвороб, відновили інтерес до вивчення ролі лептину та його рецепторів в розвитку, перебігу різних хронічних захворювань і патологічних станів [7, 22].

Мета: дослідити нутритивний статус дітей з різними нозологічними формами ревматичних хвороб.

Матеріали та методи

Досліджено нутритивний статус 35 дітей з РХ, із них: 5 — із системним варіантом ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА), 13 хворих на суглобову форму ЮІА, 4 пацієнти з системним червоним вовчаком (СЧВ), 3 — зі змішаним захворюванням сполучної тканини (синдром Шарпа), 6 — з ювенільною системною склеродермією (ЮССД), 4 хворих на ювенільний дерматоміозит (ЮДМ), які знаходились на стаціонарному лікуванні у педіатричному відділенні для дітей старшого віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» в 2018–2020 рр.

Середній вік обстежених становив $11,15 \pm 2,37$ року. Переважали дівчатка — 21 (60,0 %) і пацієнти препубертатного і пубертатного віку — 26 (74,2 %). Діагноз ЮІА був встановлений у 18 (51,4 %) хворих, СЧВ — у 4 (11,4 %), ЮССД — у 6 (17,14 %), ЮДМ — у 4 (11,4 %). Середня тривалість захворювання становила $4,1 \pm 3,2$ року. Усі хворі знаходилися в активному періоді хвороби (більшість I–II ступеня активності) й одержували медикаментозну терапію, що включала базисні препарати (плаквеніл або метотрексат), нестероїдні протизапальні засоби (німесулід, вольтарен, ібупрофен), симптоматичні ліки, 17 дітей отримували глюкокортикоїди (ГК), з яких 13 — у підтримуючих дозах. Середня тривалість застосування ГК становила $2,5 \pm 1,5$ року.

Усім хворим проводилось комплексне клінічне (анамнез, скарги, об'єктивний статус з оцінкою параметрів, що відображають нутритивний статус), лабораторне обстеження, яке включало клінічний аналіз крові й сечі, біохімічні та імунологічні аналізи крові, а також інструментальні — антропометричне, рентгенологічне, ультразвукове, електрокардіографічне обстеження.

Вивчення скарг, анамнезу та результатів об'єктивного обстеження пацієнта проводилось з особливою увагою до клінічних ознак недостатності харчування, до яких відносять зміни шкіри, волосся, очей,

нігтів, слизової ротової порожнини, різні порушення психоневрологічного статусу та інші трофічні ушкодження.

Оцінка стану харчування проводилася способом анкетування за допомогою шкали Mini Nutrition Assessment (MNA), адаптованої для дитини та її батьків, яка оцінює ризик розвитку, наявність або відсутність очевидної гіпотрофії.

Визначали індекс маси тіла (ІМТ) — індекс Кетле, який розраховували за формулою:

$$IMT (кг/м^2) = MT_{факт.} (кг) / P (м^2),$$

де МТфакт. — фактична маса тіла (кг), Р — зріст (м). У нормі ІМТ визначається в діапазоні 20–24 кг/м². Про трофологічну недостатність судили при зниженні показника ІМТ нижче 20 кг/м², при підвищенні значення ІМТ більше 24 кг/м² діагностували надлишкову масу тіла, при ІМТ більше 29 кг/м² визначають ожиріння.

Оскільки важливим показником ТС є лептин сироватки крові, в обстежуваній групі дітей з РХ вимірювали його рівень, після чого визначали коефіцієнт трофологічного статусу (КТС) за формулою:

$$KTC = M / L,$$

де М — маса тіла (кг), L — показник концентрації лептину сироватки крові (нг/мл). При значенні коефіцієнта від 4 до 5 діагностували відсутність трофологічної недостатності; при значенні від 6 до 7 — помірний ступінь трофологічної недостатності; при значенні від 14 до 18 та вище — виражений ступінь трофологічної недостатності.

Рівень лептину плазми крові визначався шляхом використання імуноферментного набору для визначення лептину людини (DSL-10-23100 diagnostic system laboratories, USA).

Результати клінічного, лабораторного та інструментального обстеження порівнювали з аналогічними даними 15 дітей контрольної групи, які не мали відхилень в фізичному та статевому розвитку.

Усі отримані цифрові результати опрацьовані статистично за допомогою комп'ютерного пакета програм Microsoft Excel. Вірогідність різниць оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз даних анамнезу та скарг хворих показав наявність у них порушень апетиту (вибірковий, знижений апетит), недотримання рекомендацій лікарів щодо дієтичного харчування, недостатнє вживання необхідних для дитячого організму основних макро- й мікро-нутриєнтів, обмеження в їжі молока, риби, свіжих овочів і фруктів.

Клінічне обстеження дітей з РХ виявило у них різного ступеня прояви фолікулярного гіперкератозу (36,4 %), ознаки сухості з підвищеним лущенням шкіри (21,3 %), екхімози та екстравазати (9,3 %), ксероз

кон'юнктиви (8,7 %), койлоніхії (32,7 %), пухкі ясна, що кровоточать (25,6 %), явища ангулярного стоматиту (17,8 %), гіперемію та гіпертрофію сосочків язика (9,8 %), рідше — атрофію сосочків язика (7,5 %), відбитки зубів по краю язика (27,3 %), відчуття печіння язика (11,7 %), різного ступеня прояви карієсу (46,9 %), ламке, тьмяне та рідке волосся (35,4 %), зниження гостроти зору в темний час (13,7 %), психомоторні порушення (38,5 %), поганий сон (29,3 %). Явища вторинної кардіоміопатії у вигляді приглушеності серцевих тонів, систолічного шуму у I та V точках, порушення ритму (дыхальна аритмія, тахікардія, екстрасистоля), а також метаболічні розлади за даними електрокардіографії діагностували у 54,7 %. Ці ознаки опосередковано розцінювали як свідчення про порушення ТС та дефіцит макро- й мікронутрієнтів у хворих.

Аналіз результатів анкетування за допомогою шкали MNA, адаптованої для дітей і батьків, показав, що стан харчування був у нормі тільки в 23,7 % дітей із РХ. У них ризик гіпотрофії був відсутній і не було необхідності в проведенні другого етапу оцінки нутритивного статусу, оскільки сумарний бал по першому етапу становив 12 балів і більше (максимально — 14 балів). Другого етапу анкетування вимагали 76,3 % хворих дітей, за яким у 41,9 % було виявлено ризик гіпотрофії, а в 34,4 % — очевидну гіпотрофію. Середні значення ризику гіпотрофії реєстрували при кількості балів від 17 до 23,5, а очевидна гіпотрофія була діагностована при кількості балів менше 17.

Порівняння ступеня ТН за клінічними та анкетними даними серед пацієнтів із РХ показало, що найтяжчі порушення харчування зареєстровані у дітей із системним варіантом ЮІА, а також у дітей із ЮДМ та ЮССД. Треба підкреслити, що в групі дітей із СЧВ ТН була легкою або середньою тяжкістю, що може бути обумовлено тривалою терапією глюкокортикостероїдами, яку пацієнти отримують роками. Клінічно цю групу становили дівчата, переважно пубертатного періоду, з ознаками екзогенного гіперкортицизму, надлишковим відкладенням жирової тканини на тулубі. Однак, незважаючи на зовнішні стигми достатнього або підвищеного харчування, і в цих пацієнтів за клінічними та анкетними даними мала місце теж ТН легкого або середнього ступеня (64,2 %), порушення дієти, незбалансоване вживання основних макро- й мікронутрієнтів, дефіцит білкових інгредієнтів, віта-

мінів. У пацієнтів із СЧВ ТН була легкою або середньою тяжкістю.

Згідно з метою дослідження, у всіх дітей з РХ розраховували ІМТ, визначали рівень лептину сироватки крові, після чого розраховували КТС (табл. 1).

Згідно з отриманими даними, значно знижений ІМТ констатований у дітей із системним варіантом ЮІА ($15,5 \pm 2,3$), ЮДМ ($16,7 \pm 3,2$) та ЮССД ($14,3 \pm 2,1$) порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,05$). У той же час цей показник практично не відрізнявся від норми у пацієнтів із суглобовою формою ЮІА ($19,4 \pm 1,7$), СЧВ ($21,7 \pm 0,4$) порівняно з показником у здорових дітей ($22,00 \pm 0,76$).

Як видно із табл. 1, найнижчий рівень лептину визначається у хворих з ЮССД ($1,92 \pm 0,90$ нг/мл) та ЮДМ ($2,24 \pm 0,50$ нг/мл), що вірогідно відрізняється від рівня лептину у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Але й у дітей із системним варіантом ЮІА ($3,7 \pm 2,3$ нг/мл), суглобовою формою ($7,15 \pm 3,91$ нг/мл) та СЧВ ($8,49 \pm 0,46$ нг/мл) цей показник теж знижений порівняно із здоровими дітьми ($p < 0,05$), що свідчить про наявність у них трофологічної недостатності.

Практично в усіх обстежених хворих із РХ КТС істотно відрізнявся від показника здорових дітей. Помірний ступінь ТН констатовано тільки у дітей із суглобовим варіантом ЮІА ($6,8 \pm 2,3$), СЧВ ($8,60 \pm 3,73$). Виражений ступінь ТН діагностовано у пацієнтів із системним варіантом ЮІА ($17,5 \pm 4,9$), ЮССД ($16,50 \pm 5,81$) та ЮДМ ($18,40 \pm 4,39$) ($p < 0,05$).

Виявлені зміни трофологічного статусу в дітей з ревматичними хворобами, знижений рівень лептину, прогресування у них змін з боку серцево-судинної системи, які відмічались, за нашими даними, у 54,7 % пацієнтів, проявляються ознаками міокардіодистрофії, метаболічними порушеннями міокарда, тахіаритміями, що співпадає з даними літератури про вплив лептину на серцево-судинну систему у дорослих [5].

Висновки

Результати проведених досліджень свідчать, що трофологічна недостатність у дітей з РХ клінічно проявляється зниженням маси тіла, виснаженням м'язової маси, жирової тканини, змінами шкіри та її придатків, слизових оболонок, органів зору, ротової порожнини, серцево-судинної системи.

Таблиця 1. Трофологічний статус дітей із РХ за показниками ІМТ, КТС, рівня лептину сироватки крові ($M \pm m$)

Показник	Значення показника в дітей					
	Здорові діти	ЮІА, суглобовий	ЮІА, системний	СЧВ + синдром Шарпа	ЮССД	ЮДМ
ІМТ, кг/м ²	$22,00 \pm 0,76$	$19,4 \pm 1,7$	$15,5 \pm 2,3^*$	$21,7 \pm 0,4$	$14,3 \pm 2,1^*$	$16,7 \pm 3,2^*$
Лептин сироватки крові, нг/мл	$16,01 \pm 6,60$	$7,15 \pm 3,90^*$	$3,7 \pm 2,3^*$	$8,49 \pm 0,46^*$	$1,92 \pm 0,90^*$	$2,24 \pm 0,50^*$
КТС	$4,5 \pm 0,5$	$6,8 \pm 2,3$	$17,5 \pm 4,9^*$	$8,60 \pm 3,73^*$	$16,50 \pm 5,81^*$	$18,40 \pm 4,39^*$

Примітка: * — зміни вірогідні порівняно з показниками в групі здорових дітей ($p < 0,05$).

Клінічно значима трофологічна недостатність у дітей з РХ становить значний відсоток. При аналізі трофологічного статусу за даними клінічного обстеження хворих, анкетування за допомогою шкали MNA, адаптованої для дітей і батьків, показників ІМТ, коефіцієнта трофологічного статусу, концентрації лептину сироватки крові різний ступінь трофологічної недостатності виявлено у 78,5 % хворих.

Корекція виявлених змін трофологічного статусу у дітей з РХ може позитивно вплинути на перебіг РХ у дітей та їх самопочуття, тим самим покращити прогноз захворювання в цілому.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Asmae Hari, Samira Rostom, Asmae Hassani, Dalal El Badri, I-ham Bouaadi, Amina Barakat, Bouchra Chkirat, Khalid Elkari, Bouchra Amine, Najia Hajjaj-Hassouni. Body composition in children with juvenile idiopathic arthritis: effect of dietary intake of macronutrient: results from a cross sectional study. *The Pan African Medical Journal*. 2015. 20. 244. doi: 10.11604/pamj.2015.20.244.4488.
2. World Health Organization (2014). Global database on child growth and malnutrition. <http://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index5.html> [Accessed: August 18, 2015].
3. Gajewski M., Rzodkiewicz P., Wojtecka-Lukasik E. The role of physiological elements in the future therapies of rheumatoid arthritis. II. The relevance of energy redistribution in the process of chronic inflammation. *Reumatologia*. 2015. 53. 1-6. [PMC free article] [PubMed]
4. Луфт В.М., Луфт В.В. Трофологический статус: критерии оценки и диагностики трофической недостаточности. Руководство по клиническому питанию. Под ред. В.М. Луфта, С.Ф. Багненко. 2-е изд., доп. СПб.: Арт-Экспресс, 2013. 57-84.
5. Racil G., Coquart J.B., Elmontassar W., Haddad M., Goebel R., Chaouachi A., Amri M., Chamari K. Greater effects of high-compared with moderate-intensity interval training on cardio-metabolic variables, blood leptin concentration and ratings of perceived exertion in obese adolescent females. *Biol. Sport*. 2016 Jun. 33(2). 145-52. doi: 10.5604/20831862.1198633. Epub 2016 Apr 1.
6. Matusik P., Prokopowicz Z., Norek B., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J., Malecka-Tendera E. Oxidative/Antioxidative status in obese and sport trained children: a comparative study. *Biomed. Res. Int*. 2015. 2015. 315747. doi: 10.1155/2015/315747. Epub 2015 Mar 31.
7. Madeira I., Bordallo M.A., Rodrigues N.C., Carvalho C., Gazolla F., Collett-Solberg P., Medeiros C., Bordallo A.P., Borges M., Monteiro C., Ribeiro R. Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children. *Arch. Endocrinol. Metab*. 2016 Sep 5. doi: 10.1590/2359-399700000199.
8. Michal Gajewski, Joanna Gajewska, Przemysław Rzodkiewicz, Elżbieta Wojtecka-Lukasik. Influence of exogenous leptin on redox homeostasis in neutrophils and lymphocytes cultured in synovial fluid isolated from patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2016. 54(3). 103-107.
9. Gajewski M., Rzodkiewicz P., Gajewska J., Wojtecka-Lukasik E. The effect of leptin on the respiratory burst of human neutrophils cultured in synovial fluid. *Reumatologia*. 2015. 53. 21-25. [PMC free article] [PubMed]
10. Cui H., López M., Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2017. 13(6). 338-351.
11. Pérez-Pérez A., Vilariño-García T., Fernández-Riejos P., Martín-González J., Segura-Egea J.J., SánchezMargalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017. 35. 71-84.
12. Williams R.L., Wood L.G., Collins C.E., Morgan P.J., Callister R. Energy homeostasis and appetite regulating hormones as predictors of weight loss in men and women. *Appetite*. 2016. 101. 1-7.
13. Lana A., Valdés-Bécares A., Buño A. et al. Serum leptin concentration is associated with incident frailty in older adults. *Aging and Disease*. 2017. 8(2). 240. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.0819>.
14. Morioka T., Mori K., Motoyama K. et al. Ectopic fat accumulation and glucose homeostasis: role of leptin in glucose and lipid metabolism and mass maintenance in skeletal muscle. *Musculoskeletal Disease Associated with Diabetes Mellitus*. Springer Japan. 2016. 201-213. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55720-3_14.
15. Paz-Filho G., Mastrorandi C.A., Licinio J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism*. 2015. 64(1). 146-156. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.07.014>.
16. Crujeiras A.B., Carreira M.C., Cabia B. et al. Leptin resistance in obesity: an epigenetic landscape. *Life Sciences*. 2015. 140. 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>.
17. Kilpeläinen T.O., Carli J.F.M., Skowronski A.A. et al. Genome-wide metaanalysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels. *Nature communications*. 2016. 7. 10494. <https://doi.org/10.1038/ncomms10494>.
18. Philbrick K.A., Wong C.P., Branscum A.J. et al. Leptin stimulates bone formation in ob/ob mice at doses having minimal impact on energy metabolism. *Journal of Endocrinology*. 2017. 232(3). 461-474. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0484>.
19. Fischer-Posovszky P., Funcke J.B., Wabitsch M. Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *New England Journal of Medicine*. 2015. 372(1). 48-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406653>.
20. Zhang Y., Ren J. Leptin and Obesity. *Obesity*. 2016. 45-58. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19821-7_4.
21. Gonzalez-Carter D., Goode A.E., Fiammengo R. et al. Inhibition of leptin-ObR interaction does not prevent leptin translocation across a human blood-brain Barrier model. *Journal of Neuroendocrinology*. 2016. 28(6). <https://doi.org/10.1111/jne.12392>.
22. Khan A.R., Awan F.R. Leptin resistance: a possible interface between obesity and pulmonary-related disorders. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2016. 14(1). <https://doi.org/10.5812/ijem.32586>.
23. Schaab M., Kratzsch J. The soluble leptin receptor. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015. 29(5). 661-670. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.08.002>.
24. Rizk N.M., Sharif E. Leptin as well as free leptin receptor is associated with polycystic ovary syndrome in young women. *International journal of endocrinology*. 2015. 1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/927805>.
25. Jacquier M., Soula H.A., Crauste F. A mathematical model of leptin resistance. *Mathematical biosciences*. 2015. 267. 10-23. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2015.06.008>.

Отримано/Received 11.03.2021

Рецензовано/Revised 24.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2021 ■

Information about authors

Omelchenko L.I., MD, PhD, Professor, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Mukvich O.M., MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric rheumatology and autoinflammatory diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Belskaya E.A., State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Dudka I.V., State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Ludvik T.A., State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

L.I. Omelchenko, O.M. Mukvich, E.A. Belskaya, I.V. Dudka, T.A. Ludvik

State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Assessment of the trophological status of children with rheumatic diseases

Abstract. Background. Analyzing modern medical literature, it can be noted that in pediatric rheumatology, insufficient attention is paid to assessing the trophological status of sick children. **Purpose:** to investigate the nutritional status of children with various nosological forms of rheumatic diseases (RD). **Materials and methods.** The nutritional status of 35 children with RD was investigated, of which 5 patients had systemic variant of juvenile idiopathic arthritis (JIA), 13 patients had articular form of JIA, 4 patients had systemic lupus erythematosus, 3 patients had mixed connective tissue disease (Sharp's syndrome), 6 children had juvenile systemic scleroderma, 4 patients had juvenile dermatomyositis. All patients underwent a generally accepted comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination.

To assess the trophological status, the body mass index and the blood serum leptin were determined by the enzyme immunoassay and the trophological status coefficient was calculated. **Results.** The results of the conducted studies indicate that trophological insufficiency of varying degrees manifested in 78.5 % of children with RD in a decrease in body weight, depletion of muscle mass, adipose tissue, changes in the skin and its appendages, mucous membranes, organs of vision, oral cavity, cardiovascular system. The most pronounced trophological insufficiency was found in children with systemic JIA, with juvenile scleroderma and dermatomyositis.

Keywords: rheumatic diseases; trophological status; trophological insufficiency; leptin; children

ЛАКТАКОЛ®

ЩОБ МАЛЮК КОЛЬКИ ПОБОРОВ¹

Додаткове джерело ферменту лактази



*У паковці
вистачає
до 80
годувань³*

*Вперше
в Україні -
без гліцерину²*

*Не треба підбирати дозу.
1 піпетка на 1 годування³*

*Празотування
«Ex tempore»*

**New
product**

1. Що обумовлені лактазною недостатністю.
2. У порівнянні з зареєстрованими на ринку України ферментами лактази.
3. Детальна інформація у листку-вкладиші.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом.
Звіт №3/8-A-4010/1-19-68159E. Виробник Erbozeta S.p.A., San Marino.
Представник в Україні: ТОВ «Асіно Україна», 03124, м. Київ, б-р В. Гавела, 8

UA-LACT-PIM-072020-001

 **acino**



УДК 616-071.4+616-053.3

Інноваційний засіб Лактакол — ефективне та безпечне позбавлення від кишкових кольок малюків із транзиторною лактазною недостатністю

Проблема маюкових кольок є актуальною для педіатричної практики, а лактазна недостатність являє собою одну з причин їх виникнення, що призводить до порушення перетравлення та всмоктування лактози в дитячому віці. Комплекс заходів у цьому випадку включає дієтотерапію та використання препаратів ферменту лактази, що сприяє поліпшенню самопочуття дитини та забезпечує її повноцінний розвиток. Наявність в організмі лактази робить можливим збереження грудного вигодовування, що, у свою чергу, є важливим компонентом для розвитку дитини та засобом профілактики низки захворювань.

10–13 березня 2021 р. за підтримки МОЗ України, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Асоціації педіатрів м. Києва, Міжнародної асоціації медичної освіти відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «VIII Академічна школа з педіатрії». У рамках конференції розбирали найважливіші питання щодо використання безмолочної та безглютенної дієти в практиці педіатра, грудного вигодовування та збереження лактації, корекції білково-енергетичної недостатності в дітей, діагностики та лікування лактазної недостатності.

Із доповіддю «Лактазна недостатність: як допомогти малюку?» виступила доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань, заслужений лікар України, експерт МОЗ України Галина Володимирівна Бекетова.

Лактазна недостатність — природна чи набута відсутність або зниження активності ферменту дисахаридози лактази, що розщеплює в тонкому кишечнику основний вуглевод молока — молочний цукор лактозу на глюкозу й галактозу. Згідно з даними офіційної статистики, лактазна недостатність — це дуже поширений стан, що зустрічається в 4 мільярдів осіб у світі.

При нормальному засвоєнні лактози її розщеплення здійснюється за допомогою ферменту лактази на

глюкозу й галактозу. При цьому ознаки дискомфорту відсутні. Якщо активність ферменту лактази недостатня, то в кишечнику відбувається бактеріальна ферментація лактози на органічні кислоти й гази, що супроводжується симптомами лактазної недостатності. До її місцевих проявів відносяться рідкі випорожнення, метеоризм, нудота, запори, зригування, коліки, а до системних — цефалгії, міалгії, артралгії, запаморочення, втрата концентрації уваги, втомлюваність, остеоартрити, аритмії серця, стоматити, біль у горлі, алергія.

На сьогодні доведений зв'язок лактазної недостатності й харчової алергії. При мальабсорбції лактози виникають надлишковий лактозозалежний бактеріальний ріст, мукозит, розвивається сенсibiлізація лімфоцитів в асоційованій зі слизовою оболонкою кишечника лімфоїдній тканині з формуванням алергічного запалення.

Діагностика лактазної недостатності на сьогодні включає три основні кроки:

— I крок — провокаційний тест, коли рекомендують вживання молочних продуктів, після яких при лактазній недостатності протягом 0,5 години розвиваються клінічні симптоми (нудота, регургітація, здуття живота, діарея, метеоризм);

— II крок — проводять диференціальну діагностику між первинною і вторинною (на фоні целиакії, хвороби Крона, ентеропатій, інфекційного гастроентериту тощо) лактазною недостатністю;

— III крок — непереносимість лактози диференціюють з алергією на білки коров'ячого молока (в основі — імунна відповідь на білки коров'ячого молока) і для підтвердження лактазної недостатності використовують тести, наведені нижче.

Дихальний водневий тест. Натше дають випити 25 г лактози, розчиненої у воді, при лактазній недостатності кишкові бактерії метаболізують лактозу з вироблен-

ням водню, підвищений рівень якого виявляють у дихальній суміші методом газової хроматографії.

Навантажувальний тест. Беруть кров натще й дають випити 200 мл води з 50 г лактози, визначають рівень глюкози в крові через 0,5; 1; 2 і 3 години; при лактазній недостатності рівень глюкози в крові зростає < 20 мг/дл і крива її приросту буде пласка.

Тест на кислотність випорожнень. Використовують у немовлят, для яких інші тести є ризикованими або неприйнятними. Немовляти дають випити розчин лактози. При лактазній недостатності цукор досягає товстої кишки, де бактерії його розщеплюють, підвищуючи кислотність випорожнень (рН < 5,5).

Хроматографія цукрів випорожнень дозволяє виокремити й ідентифікувати неперетравлені цукри в калі.

Біопсія кишечника визначає наявність ферменту лактази в біоптатах слизової оболонки верхніх відділів кишечника.

Генетична діагностика проводиться для оцінки наявності в людини первинної непереносимості лактози. Постійність активності лактази в дорослих асоціюється з двома поліморфізмами: С/Т 13910 і G/A 22018 у гені MCM₆, що виявляють методами молекулярної біології в ДНК із зразків крові/слини.

Слід зазначити, що лактоза міститься в молочних продуктах, таких як молоко коров'яче (4,7 %), сметана (3,3 %), йогурт/ацидофілін/кефір (3,3–3,8 %), сир м'який/бринза (1,8–2,8 %), сир твердий (2–10 %). Кошерні продукти з маркуванням Pareve/Fleishing не містять молока, однак, якщо поруч із позначками «К», «У» чи іншим хешером наявна «D» (маркування для молочних продуктів), харчовий продукт або містить тверді речовини молока, або він був виготовлений на обладнанні, спільному з іншими продуктами, що містять похідні молока. Лактоза додається в сосиски, ковбаси, шинку; соуси промислового виробництва, супи швидкого приготування й бульйонні кубики; здобу, тісто, сухарі, бісквіти, печиво, напівфабрикати для печива; варення, мармелад, джеми, згущене молоко; розсипні спеції для м'яса, риби, птиці; жувальну гумку, підсилювачі смаку, фастфуд; підсолоджувачі; шоколад, какао-порошок, шоколадну глазур; картопляне пюре швидкого приготування; дієтичні добавки й ліки (домперидон, метоклопрамід, лактулоза, біфідумбактерин, лоперамід, препарати йоду, дротаверин тощо).

Активність ферменту лактази залежить від віку (Bayless T.M. et al., 2017). Максимальна активність лактази визначається при народженні — 80 %, у 3 роки вона становить 70 %, у 6 — 55 %, у 12 — 30 %, у 20 — 10 %, у 29 років — 5 %.

Лактазна недостатність поділяється на первинну (код за МКХ-10 E73.0) та вторинну (код за МКХ-10 E73.1). Найчастіше в дітей формується вторинна лактазна недостатність на фоні ураження кишечника інфекціями (ротавірусні гастроентерити — 85 %), паразитами (лямбліоз — 88 %), при целіакії, антибіотикотерапії, ентеритах, виразковому коліті, хворобі Крона.

Первинна лактазна недостатність включає: природжену (генетично обумовлену) — рідкісний автосомно-рецесивний дефект ферменту (у світі описані

лише 40 випадків, в основному у Фінляндії); дорослого типу (конституційну) і транзиторну (неонатальну), що виникає в перші місяці життя, коли дозрівають ферментні системи, може впливати на формування деяких функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГПР).

Згідно з Римськими критеріями IV 2016 р., ФГПР — це група порушень, класифікованих як гастроінтестинальні розлади, що пов'язані з будь-якою комбінацією: порушеннями рухової активності, вісцеральною гіперчутливістю, дисфункцією мукозального імунітету, зміненим мікробіомом кишечника і розладами обробки (процесингу) інформації на рівні центральної нервової системи (Drossman D.A. et al., 2016).

До педіатричних функціональних розладів у новонароджених і малюків відносяться: регургітація в малюків (G₁), синдром румінації в малюків (G₂), синдром циклічного блювання (G₃), коліка малюків (G₄), функціональна діарея (G₅), дишезія малюків (болісна/утруднена дефекація (G₆)), функціональний запор (G₇).

Серед ФГПР найбільш поширеними є регургітація (23,1 %), малюкові коліки (20,5 %) і функціональний запор (17,8 %) (Lacono L. et al., 2005).

Наслідком малюкових кольок (Клименко Т.М., 2018) є порушення психологічного клімату в сім'ї, загроза переривання лактації, підвищення ризиків, пов'язаних зі штучним вигодовуванням. Нещодавній систематичний огляд заходів, що застосовуються в дослідженнях при малюкових коліках, показав, що на сьогодні є 20 їх різних визначень. В останньому систематичному огляді повідомляють, що рівень їх поширеності становить 2–73 %, з медіаною 17,7 % (Vanderplas N.F. et al., 2014). Окрім різних визначень, що застосовуються, на поширеність малюкових кольок впливає сприйняття батьками інтенсивності та тривалості епізодів плачу, методи, що використовуються для збору даних про плач, добробут родини та культурно залежні практики догляду за немовлятами (Wolke D., 2001).

Згідно із сучасними настановами, малюкові коліки — це поведінкове явище в немовлят до 5 місяців із тривалими періодами невгамовного плачу, дитину складно заспокоїти. Плач виникає без видимих приводів, і це одна з головних причин, що викликає страх і занепокоєння в батьків (Barr R.G., 2001). Патогенез кишкових кольок вивчений не до кінця, проте сьогодні чітко окреслена роль незрілості ЦНС та причин, що пов'язані з травним трактом (алергія на коров'яче молоко, гастрозофагеальний рефлюкс чи інші порушення моторики, транзиторна лактазна недостатність), і психосоціальних чинників (неадекватні стосунки «немовля — члени родини», батьківська тривожність, депресія матері).

Виділяють два обтяжуючих фактори при малюкових кольках. Це батьківський фактор (ступінь занепокоєння, наявність/відсутність попереднього досвіду, адекватність сприйняття проблеми, емоційний стан) та необхідність чіткого диференціювання між органічним захворюванням і функціональним розладом, що обумовлює складність та неоднозначність кожної кон-

кретної ситуації і відповідь на такі питання: лікувати чи ні? Чим лікувати? Чи обстежувати дитину і як?

У низці випадків рекомендовано провести ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, нирок та, за потреби, призначити консультацію дитячого невролога. Крім того, потрібно також виключити непереносимість білка коров'ячого молока та наявність транзиторної лактазної недостатності.

Для лікування малюкових кольок потрібно виключити симптоми тривоги, нормалізувати психологічний клімат у сім'ї, дати рекомендації щодо харчування матері й дитини, позиційної терапії, масажу і тепла на животики. Гармонійний психологічний клімат у сім'ї включає любов і опіку в родині, консультування батьків, надання підтримки матерям, у яких можуть розвинутися невпевненість щодо навичок виховання дитини та психологічні порушення, слід наголосити на важливості збільшення тривалості сну і прогулянок, міцних і ніжних обійм (коли голенький малюк притиснутий до грудей матері); нормалізації стану дитини сприяють, наприклад, тиха музика чи тихий спів матері, коли вона укладає дитину спати.

Слід провести корекцію раціону в тих матерів, діти яких знаходяться на грудному вигодовуванні, виключивши продукти, що викликають підвищене газоутворення: чорний хліб, бобові, овочі у великій кількості, виноград. Мінімізувавши кількість такої їжі, можна істотно полегшити стан дитини. Також мама має вести свій харчовий щоденник. Повинні бути правильна організація грудного вигодовування, зцідження переднього молока (містить велику кількість лактози), слід використовувати препарати лактази.

У дітей на штучному вигодовуванні потрібно використовувати спеціальні пляшечки для запобігання аерофагії, зменшити об'єм разового годування й інтервал між годуваннями, упевнитись, що дитина щільно охоплює соску й діаметр її отворів оптимальний.

Обговорюється питання щодо викладання дитини на живіт перед кожним годуванням, масаж животика за годинниковою стрілкою, тактильний контакт шкіри живота дитини та живота матері, прикладання теплих серветок або теплої грілки на ділянку живота, так званий танець від кольок. При виражених малюкових кольках розглядається призначення дієтичних підходів і лікарських препаратів.

Варіантом однотижневого пробного медикаментозного та дієтичного лікування для дітей на грудному/змішанному/штучному вигодовуванні є призначення симетикону (усунення тільки метеоризму), гіпоалергенних молочних сумішей (для дітей на штучному вигодовуванні), лактази. Дітям на грудному вигодовуванні призначають препарати, що містять лактазу, які змішують зі зцідженим грудним молоком для розщеплення молочного цукру (лактози), що не впливає на інші його властивості. Дозу ферментного препарату змішують з 20–30 мл зцідженого молока і дають дитині перед годуванням груддю. Ефективність препарату зростає, якщо зціжене молоко з лактазою залишають для ферментації на 15–20 хвилин, а також при обробці лактазою всього об'єму молока.

Основними критеріями ефективності ферментотерапії препаратом лактази є: нормалізація випорожнень; зменшення і зникнення метеоризму, відсутність болю в животі, поліпшення і нормалізація показників фізичного й моторного розвитку, зниження й нормалізація екскреції вуглеводів (лактози) з калом. При ефективності тижневої пробної дієтичної корекції лактазою малюкам рекомендовано продовжити прийом ферменту, а при досягненні ними 3 місяців (але не пізніше 6 місяців) поступово відмінити лактазу, оскільки прийом ферментів у віці до 5 місяців зумовлений транзиторними порушеннями, а не наявністю вродженої лактазної недостатності чи алергії на білок коров'ячого молока.

Сьогодні в Україні з'явився інноваційний препарат лактази — Лактакол (Acino), який допомагає малюкові при коліках на фоні транзиторної лактазної недостатності. Лактакол представлений у вигляді розчину для перорального прийому в п'яти окремих флаконах по 8 мл. Лактакол відповідає усім європейським критеріям ефективності та безпеки, оскільки в своєму складі не містить гліцерину, який не входить до списку дозволених добавок у продукти для немовлят і дітей молодшого віку в Європі. Це пов'язане з тим, що в дорослих та дітей інколи зустрічається дефіцит гліцеринкінази (GKD), що зумовлює високий рівень гліцерину в крові. Однією з найбільш тяжких клінічних форм дефіциту GKD є інфантильна, яка у немовлят супроводжується втратою апетиту, блюванням, летаргією, гіпотонією, формуванням хронічного метаболічного ацидозу, затримкою фізичного розвитку та судомми.

Лактакол не містить консервантів, термін зберігання відкритого флакона — 5 днів, що свідчить про натуральний склад дієтичної добавки. Однією з переваг засобу Лактакол є те, що свіжоприготовлений фермент не встигає зруйнуватися під впливом факторів зовнішнього середовища завдяки сучасній технології приготування розчину *ex tempore*. Перед застосуванням засобу Лактакол потрібно натиснути на кришечку-ковпачок, у якій зберігається фермент лактаза, та добре збовтати флакончик з рідиною. Потім необхідно набрати 0,5 мл розчину за допомогою піпетки та дати немовляті перед кожним годуванням або додати до харчової суміші чи грудного молока. Перевагою дієтичної добавки Лактакол є також те, що одна піпетка розрахована на одне годування, це дозволяє уникнути передозування чи призначення недостатньої дози дитині.

Лактакол — інноваційний, безпечний (не містить гліцерину та консервантів), ефективний та зручний для використання (одна піпетка відповідає одному годуванню) засіб, призначений для корекції лактазної недостатності та запобігання розвитку малюкових кольок при транзиторній лактазній недостатності. Засіб рекомендовано призначати малюкам із народження до 4 місяців.

Отже, корекція транзиторної лактазної недостатності як важливої причини малюкових кольок сучасним засобом Лактакол, що містить фермент лактазу, дозволяє швидко та ефективно покращити якість життя дитини та її родини.

Підготувала Тетяна Чистик ■



Ураження легень при вісцеральній формі токсокарозу в дітей у фтизіатричній практиці (клінічний випадок)

Резюме. *Актуальність.* Клініко-рентгенологічна картина туберкульозу органів дихання має багато спільних ознак із великою кількістю захворювань. Тому диференціальна діагностика посідає важливе місце в діагностиці туберкульозу. *Мета:* на прикладі власного клінічного спостереження продемонструвати складність диференціальної діагностики між ураженням легень при вісцеральній формі токсокарозу і туберкульозом у дітей. *Результати.* У дитини визначався інфільтрат у III сегменті лівої легені з ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, що характерно для первинного туберкульозного комплексу. Летючості інфільтрату не визначалося. У жодному загальному аналізі крові не було підвищення рівня еозинофілів та лейкоцитів. За даними літератури, поява стійкої та тривалої еозинофілії з розвитком еозинофільно-лейкемоїдних реакцій крові, збільшення рівня лейкоцитів є провідними та одними з постійних проявів токсокарозу. У дитини діагностована помірна гепатомегалія, що характерна для обох захворювань. Дитина перебувала на диспансерному обліку в дитячого фтизіатра з приводу «віражу» туберкульозних проб. На момент госпіталізації не було жодних зачіпок для підозри вісцерального токсокарозу. Ураховуючи дані дообстеження дитини, насамперед відсутність бактеріовиділення та негативні туберкульозні проби, а також наявність у помешканні дитини собаки та котів, лікарі прийняли рішення проконсультувати дитину в інфекціоніста з приводу виключення наявності паразитарного захворювання. У результаті цього дитині був своєчасно встановлений правильний діагноз та призначене необхідне лікування. *Висновки.* Наведений клінічний випадок демонструє складнощі диференціальної діагностики вісцеральної форми токсокарозу з ураженням легень та туберкульозу. Насамперед це обумовлено малосимптомним перебігом самого токсокарозу, діагноз якого в даному випадку встановлений за даними рентгену, дослідження крові на антитіла IgG до токсокар та епідеміологічного анамнезу. З огляду на те, що токсокароз включає великий спектр «масок» різних захворювань, а інфіковані токсокарами діти не мають специфічних клінічних симптомів, при виявленні наявності в помешканні дитини домашніх тварин необхідно не забувати додатково призначати дообстеження на наявність паразитарних захворювань, у тому числі й токсокарозу.

Ключові слова: токсокароз; діти; туберкульоз

Вступ

Клінічно-рентгенологічна картина туберкульозу органів дихання має багато спільних ознак із великою кількістю захворювань. Тому диференціальна діагностика посідає важливе місце в діагностиці туберкульозу в дітей як для запобігання гіпердіагностиці, так і для підвищення ефективності лікування за рахунок своєчасно встановленого правильного діагнозу.

Серед таких захворювань є паразитарні інфекції, які посідають четверте місце в структурі усіх інфекційних захворювань [1]. Найвища поширеність паразитарних захворювань зустрічається в збіднілих країнах [2–4]. Одними з найпоширеніших паразитарних захворювань людини є гельмінтози. В Україні щорічно реєструють 300–400 тис. випадків гельмінтозів, серед яких 90 % становить дитяче населення [5, 6]. На цьому тлі

кількість хворих на токсокароз останнім часом збільшилася більше ніж у 10 разів, що насамперед пов'язано з прогресивним зростанням кількості бродячих собак із високими показниками їх ураження токсокарозом та із забрудненням навколишнього середовища інвазивним матеріалом [7].

Токсокароз — це поширений зоонозний геогельмінтоз (збудник — нематолиди роду *Toxocara*), що характеризується тривалим рецидивуючим перебігом (від декількох місяців до декількох років), поліморфізмом клінічних проявів з ураженням переважно внутрішніх органів та очей [2, 8]. Джерелом інвазії для дитини є собаки, які з фекаліями виділяють яйця гельмінтів, та забруднені продукти харчування, вода, руки, шерсть тварин [3, 4]. Основним шляхом зараження токсокарозом людини є геооральний: після проковтування інвазивних яєць у проксимальному відділі кишечника з них виходять личинки, які, проникаючи через слизову оболонку, потрапляють у кровотік та розносяться по різних органах [9, 10]. Найчастіше при токсокарозі уражуються легені, печінка і центральна нервова система [11]. А спектр клінічних проявів залежить від інтенсивності дози і частоти реінфекції, розподілу личинок по різних органах та ступеня імунної відповіді організму [6].

До групи ризику зараження токсокарозом найчастіше відносять дітей дошкільного віку, які інтенсивно контактують із ґрунтом або з домашніми тваринами та не мають достатніх гігієнічних навичок [12].

Найбільш частими клінічними проявами *вісцеральної* форми токсокарозу є рецидивуюча лихоманка, легеневий синдром, гепатомегалія, лімфаденопатія, еозинофілія та гіпергаммаглобулінемія [11]. Здебільшого спостерігається субфебрильна температура, однак у деяких випадках вона може бути фебрильною та супроводжуватися ознобом [12].

Синдром ураження легень при токсокарозі зустрічається в 65 % пацієнтів та характеризується різноманітним спектром клінічних діагнозів: бронхіти, пневмонії та напади бронхіальної астми [4]. Залучення до патологічного процесу легень насамперед обумовлене високою васкуляризацією та активною участю легеневої тканини в елімінації личинок [13]. Для личинок токсокар характерним є стадіяспецифічна локалізація, коли на початку міграції вони обов'язково проходять через легені, результатом чого може бути первинне захворювання легень [14]. У дітей раннього віку легеневий синдром проявляється сухим малопродуктивним кашлем, що посилюється вночі, а в окремих випадках — нападами задухи з астматичним диханням і ціанозом [1].

Легеневий синдром підтверджується рентгенологічно. К.Н. Lee et al. [15] виділили чотири типи рентгенологічних ознак легеневого токсокарозу за даними комп'ютерної томографії органів дихання: синдром «матового скла», вузлики та синдром консолідації, ущільнення, лінійні затемнення. При цьому автори вказують на переважну субплевральну та нижньочасткову локалізацію змін у легенях і мігруючий їх характер при дослідженні в динаміці.

В.М. Park et al. [16] провели дослідження клінічних проявів легеневого токсокарозу в дітей з еозинофілі-

єю та без неї. Дослідники встановили, що в клінічних проявах токсокарозу залежно від наявності еозинофілії суттєвої різниці немає. Проте зареєстрована значна різниця між фіксацією і міграцією ураження в пацієнтів з еозинофілією та без неї. Ураження легень, пов'язані з токсокарозом з еозинофілією, більше мігрують, а ті, що не пов'язані з еозинофілією, мають тенденцію до виправлення.

Г.Г. Юхименко, В.Г. Майданник [17] вказують на те, що гістоморфологічно токсокароз є дисемінованим еозинофільним гранулематозом як прояв алергічної реакції сповільненого типу.

Переважає кількість описаних вище симптомів характерна як для токсокарозу, так і для туберкульозу органів дихання, що викликає проблеми в диференціальній діагностиці між цими захворюваннями. Тому щодо диференціальної діагностики проблема токсокарозу стає все більш актуальною, що потребує уваги та обізнаності серед лікарів різних спеціальностей.

Мета: на прикладі власного клінічного спостереження продемонструвати складність диференціальної діагностики між ураженням легень при вісцеральній формі токсокарозу і туберкульозом у дитини.

Матеріали та методи

Клінічний випадок власного спостереження вісцеральної форми токсокарозу в дитини, яка перебувала на дообстеженні в дитячому відділенні клінічної бази кафедри фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ Комунального некомерційного підприємства «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Запорізької обласної ради (КНП «ЗРФКЛДЦ» ЗОР).

Клінічний випадок

Була обстежена дитина 10 років.

З *анамнезу захворювання* відомо, що дитина не мала контакту з хворим на туберкульоз і раніше на туберкульоз не хворіла. Протягом останніх 2 років дитина перебувала на диспансерному обліку в дитячого фтизіатра з приводу «віражу» туберкульозної проби. У зв'язку з цим призначався курс профілактичного лікування, від якого батьки категорично відмовлялися.

Дитина щеплена вакциною БЦЖ при народженні — шкірний знак 4 мм.

Дані туберкулінодіагностики в динаміці: у 2 роки — 9 мм, 3 роки — 5 мм, 5 років — 5 мм, 7 років — гіперемія, 8 років — 12 мм, 9 років — 6 мм.

Перед госпіталізацією до дитячого відділення КНП «ЗРФКЛДЦ» ЗОР дитині було проведено контрольне обстеження в дитячого фтизіатра для вирішення питання щодо зняття дитини з диспансерного обліку. Дані загального аналізу крові (ЗАК): гемоглобін (Hb) — 152 г/л, еритроцити (ер.) — $4,83 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити (тр.) — 289×10^9 /л, лейкоцити (л.) — $9,3 \times 10^9$ /л, еозинофіли (е.) — 0 %, паличкоядерні (п/я) — 2 %, сегментоядерні (с/я) — 59 %, лімфоцити (лімф.) — 30 %, моноцити (м.) — 9 %, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 2 мм/год. Загальний аналіз сечі (ЗАС) та біохімічний аналіз крові були в межах вікової норми.

Проте на рентенограмі органів грудної порожнини (РГ ОГП) були виявлені зміни (рис. 1): у верхньому легеневому полі лівої легені в медіальній зоні на рівні 2-го міжребер'я — ділянка зниженої пневматизації, неоднорідної структури, без чітких контурів; розширення та відсутність структурності лівого кореня легені з нечітким та нерівним контуром.

У зв'язку з виявленими змінами на РГ ОГП дитина була направлена на стаціонарне лікування до дитячої лікарні з діагнозом «позагоспітальна лівобічна сегментарна пневмонія», де отримала курс неспецифічної антибактеріальної терапії (НАБТ). Через 2 тижні лікування на РГ ОГП діагностована відсутність динаміки. ЗАК: НЬ — 140 г/л, ер. — $4,76 \times 10^{12}$ /л, тр. — 285×10^9 /л, л. — $5,4 \times 10^9$ /л, е. — 0 %, п/я — 3 %, с/я — 48 %, лімф. — 44 %, м. — 5 %, ШОЕ — 2 мм/год.

Після виписки зі стаціонару з урахуванням відсутності динаміки на тлі НАБТ дитина була направлена на повторну консультацію до дитячого фтизіатра. Потім дитина була направлена на госпіталізацію до дитячого відділення КНП «ЗРФКЛДЦ» ЗОР із діагнозом: вперше виявлений туберкульоз верхньої частки лівої легені, первинний туберкульозний комплекс. На момент госпіталізації скарги були відсутні.

З анамнезу життя: дитина народилася з масою 3000 г, від першої вагітності, що перебігала без особливостей, пологи були термінові. Перебувала на грудному вигодовуванні до 3 місяців. За шкалою Апгар 8/10 балів, виписана на 4-ту добу додому в задовільному стані. У 7 років перенесла вітряну віспу. Щеплення проводилися без порушення графіку. Алергологічний анамнез не обтяжений. Мешкає в місті разом із батьками в приватному будинку, є тварини: собака та коти.

Об'єктивно на момент госпіталізації: загальний стан був задовільний. Дитина активна, на огляд реагувала адекватно. Гіпостенічної статури. Шкірні покрови бліді, чисті, відмічався періорбітальний ціаноз. Видимі слизові без катаральних проявів. Збільшення периферичних

лімфатичних вузлів не визначалося. Аускультативно: над легеньми вислуховувалося жорстке дихання без хрипів, діяльність серця ритмічна, тони приглушені. Живіт м'який, не чутливий при пальпації. Нижній край печінки пальпувався біля краю реберної дуги, щільно-еластичної консистенції. Селезінка не пальпувалася. Діурез достатній. Кал сформований, без патологічних домішок.

ЗАК: НЬ — 142 г/л, ер. — $4,33 \times 10^{12}$ /л, тр. — 280×10^9 /л, л. — $5,3 \times 10^9$ /л, е. — 1 %, п/я — 4 %, с/я — 45 %, лейкоц. — 47 %, м. — 3 %, ШОЕ — 2 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білірубін — 15,1 мкмоль/л, тимолова проба — 2,43 Од, АлАТ — 0,3, АсАТ — 0,47, загальний білок — 76,6 г/л, холестерин — 4,99 ммоль/л, глюкоза — 5,28 ммоль/л.

Результати аналізів крові на RW, ВІЛ, HBsAg негативні.

Показники ЗАС у межах вікової норми.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: ехо-ознаки помірної гепатомегалії, деформації жовчного міхура, правобічної пієлоектазії.

Проведення спірографії вентиляційної недостатності не виявило.

Дані туберкулінодіагностики: проба Манту — 3 мм, тест з алергеном туберкульозним рекомбінантним (АТР) негативний.

У мокротинні мікобактерії туберкульозу не виявлені.

З урахуванням анамнезу захворювання, анамнезу життя та даних дообстеження дитина була направлена на консультацію до інфекціоніста.

Інфекціоністом було призначено наступне дообстеження: дослідження крові на антитіла імуноглобуліну (Ig) G до аскарид, мікоплазми, токсокар та хламідій. Виявлене збільшення рівня IgG до токсокар — 1,22 (позитивний). Висновок інфекціоніста: зважаючи на отриманий результат, не можна виключити токсокароз вісцеральної форми. Рекомендовано провести лікування

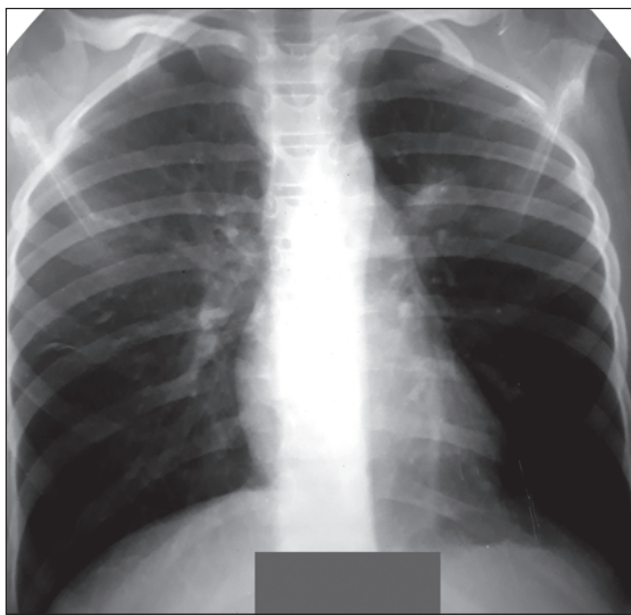


Рисунок 1. РГ ОГП

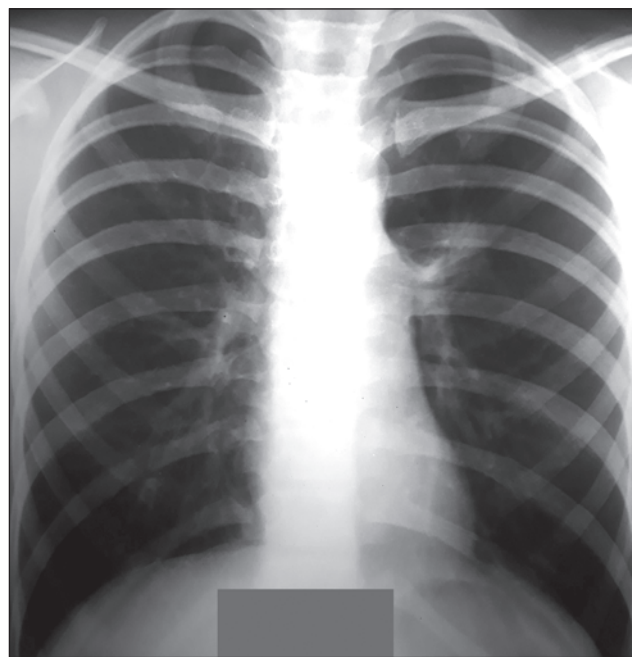


Рисунок 2. РГ ОГП через 2 тижні після призначеного інфекціоністом лікування

ня вормілом та L-цетом із повторною консультацією через 2 тижні.

Через 2 тижні після призначеного інфекціоністом лікування було проведено контрольне дослідження ЗАК (Hb — 144 г/л, ер. — $4,5 \times 10^{12}$ /л, тр. — 285×10^9 /л, л. — $5,4 \times 10^9$ /л, е. — 0 %, п/я — 7 %, с/я — 54 %, лімф. — 32 %, м. — 7 %, ШОЕ — 3 мм/год) та РГ ОГП (рис. 2). Рентгенологічно визначалася позитивна динаміка: у сегменті III лівої легені інфільтрат частково розсмоктався, внутрішньогрудні лімфатичні вузли зліва зменшилися в розмірах.

Під час повторної консультації інфекціоністом було остаточно встановлено діагноз: токсокароз, вісцеральна форма. Рекомендовано продовжити лікування вормілом та лактіалє.

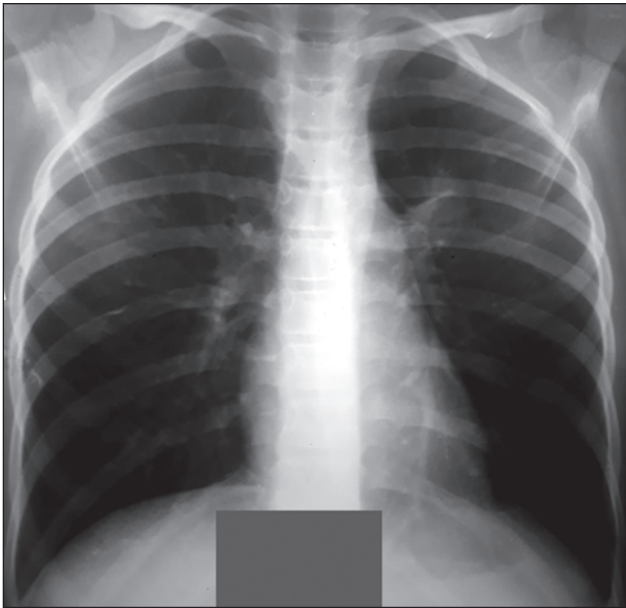


Рисунок 3. РГ ОГП через 1,5 місяця лікування токсокарозу

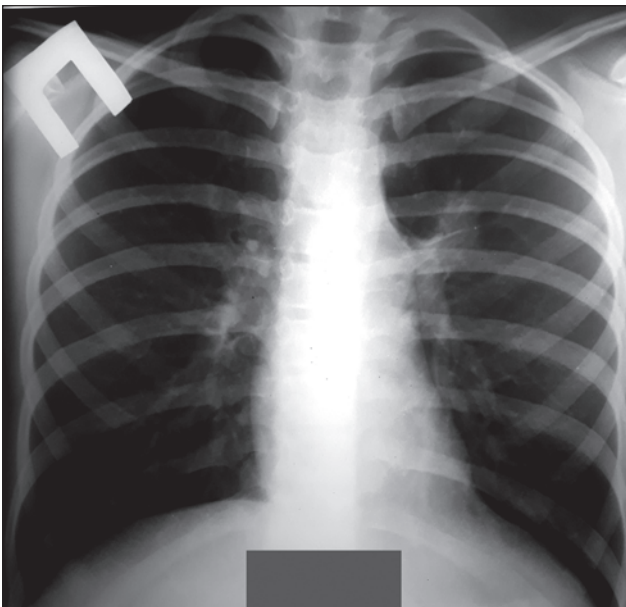


Рисунок 4. РГ ОГП через 5 місяців лікування токсокарозу

Через місяць на тлі лікування токсокарозу рівень IgG до токсокар знизився до 1,0, а рентгенологічна динаміка продовжувала покращуватися (рис. 3): легневий рисунок помірно посилений у базальних відділах; корені легень ущільнені, більше зліва, за рахунок прикореневих лімфатичних вузлів.

Висновок інфекціоніста: дитина пролікована з приводу токсокарозу вісцеральної форми. Лабораторна і рентгенологічна динаміка позитивна. Були надані подальші рекомендації щодо патогенетичного лікування та щомісячного спостереження в інфекціоніста.

Через 5 місяців лікування токсокарозу дитині було проведено контрольне обстеження в дитячого фтизіатра. Туберкулінові проби: тест з АТР негативний, проба Манту сумнівна. На РГ ОГП (рис. 4) зліва в прикореневій зоні зберігалася ділянка інфільтрації легеневої тканини діаметром до 2 см, що пов'язана з деформованою голівкою кореня.

Через 8 місяців лікування токсокарозу рентгенологічно визначалася стабільно позитивна динаміка (рис. 5): у прикореневій зоні лівої легені зберігалася дрібнофокусна тінь, що пов'язана з деформованим коренем фіброзним тяжем.

Ще упродовж року дитина спостерігалася в інфекціоніста з контрольним обстеженням 1 раз на 6 місяців. У дитячого фтизіатра з диспансерного обліку дитину було знято.

Лише через 20 місяців від початку лікування токсокарозу було досягнуто зникнення активності процесу в ураженій легені (рис. 6): фокусна тінь не діагностувалася, а на її місці визначався локальний пневмофіброз із тяжем до деформованого кореня.

Обговорення

Як бачимо з представленого клінічного випадку, діагностика вісцерального токсокарозу із синдромом ураження легень є складною через схожість рентге-

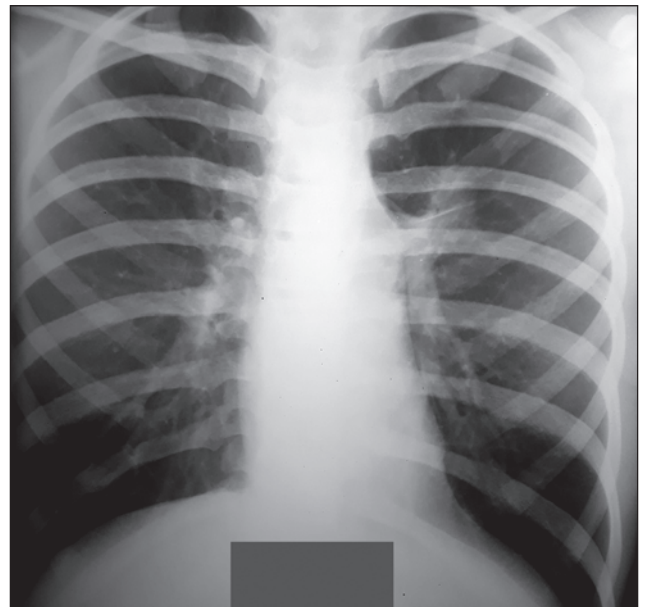


Рисунок 5. РГ ОГП через 8 місяців лікування токсокарозу

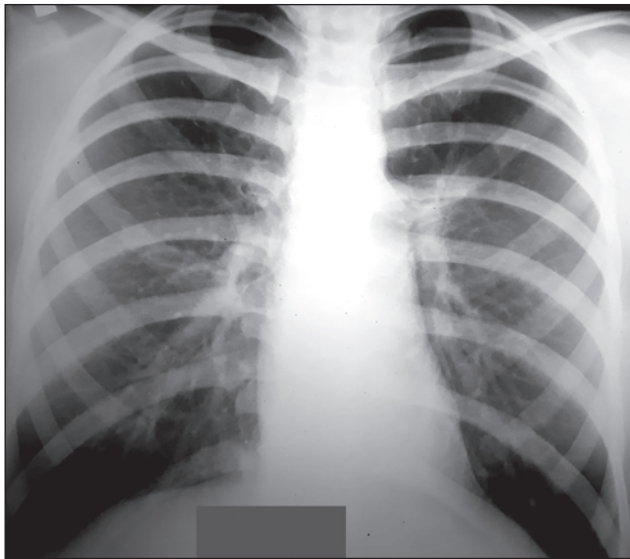


Рисунок 6. РГ ОГП через 20 місяців лікування токсокарозу

нологічних проявів із туберкульозом. Так, у дитини визначався інфільтрат у III сегменті лівої легень з ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів зліва, що характерно для первинного туберкульозного комплексу. Летючості інфільтрату не визначалося [16]. У жодному загальному аналізі крові не було підвищення рівня еозинофілів та лейкоцитів. За даними літератури, поява стійкої та тривалої еозинофілії (20–30 %) із розвитком еозинофільно-лейкемоїдних реакцій крові, збільшення рівня лейкоцитів зазвичай є провідними та одними з постійних проявів вісцерального токсокарозу [16, 18, 19]. У дитини діагностована помірна гепатомегалія, що характерна для обох захворювань [11]. При цьому дитина перебувала на диспансерному обліку в дитячого фтизіатра з приводу «віражу» туберкулінових проб.

Підсумовуючи вищевикладене, можна сказати, що на момент госпіталізації дитини до КНП «ЗРФКЛДЦ» ЗОР не було жодних зачіпок для підозри того, що можливий вісцеральний токсокароз. Ураховуючи дані дообстеження дитини, насамперед відсутність бактеріовиділення та негативні туберкулінові проби, а також наявність у помешканні дитини собаки та котів [12], лікарі прийняли рішення проконсультувати дитину в інфекціоніста з приводу виключення наявності паразитарного захворювання. У результаті цього дитині був своєчасно встановлений правильний діагноз та призначене необхідне лікування.

Таким чином, для правильного та своєчасного встановлення діагнозу вісцерального токсокарозу з ураженням легень необхідно ретельно вивчити епідеміологічний анамнез, оцінити клінічну симптоматику, гематологічні зміни та визначити специфічні антитіла класу IgG до токсокар [4, 8, 14].

Висновки

На сьогодні питання щодо вісцерального токсокарозу з ураженням легень у дітей серед лікарів різних спеціальностей знаходиться поза увагою. Наведені

літературні дані та власний клінічний випадок демонструють складнощі диференціальної діагностики вісцеральної форми токсокарозу з ураженням легень та туберкульозу. Насамперед це обумовлено малосимптомним перебігом самого токсокарозу, діагноз якого в даному випадку встановлений за даними рентгену, дослідження крові на антитіла IgG до токсокар та епідеміологічного анамнезу.

З огляду на те, що токсокароз включає великий спектр «масок» різних захворювань, а інфіковані токсокарами діти не мають специфічних клінічних симптомів, при виявленні наявності в помешканні дитини домашніх тварин необхідно не забувати додатково призначати дообстеження на наявність паразитарних захворювань, у тому числі й токсокарозу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Сорокман Т.В., Перкас І. Особливості перебігу токсокарозу в дітей. *Актуальна інфектологія*. 2018. № 6(4). С. 195-199. <http://dx.doi.org/10.22141/2312-413x.6.4.2018.142473>.
2. Chen J., Liu Q., Liu G., Zheng W., Hong S., Sugiyama H. et al. *Toxocariasis: a silent threat with a progressive public health impact*. *Infect. Dis. Poverty*. 2018. Vol. 7(59). <http://dx.doi.org/10.1186/s40249-018-0437-0>.
3. Daré L.O., Bruand P.-E., Gérard D., Marin B., Lameyre V., Boumediène F. et al. *Associations of mental disorders and neurotropic parasitic diseases: a metaanalysis in developing and emerging countries*. *BMC Public Health*. 2019. № 19(1645). <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-019-7933-4>.
4. Лембрик І.С., Матейко Г.Б., Андрусичин Л.І. Токсокароз у дітей: поширеність, особливості клініки, діагностики, лікування. *Дитячий лікар*. 2013. № 1(22). С. 44-46.
5. Ершова І.Б., Мочалова А.А., Лохматова І.А., Манашова М.Г., Петренко О.В. *Неспецифические проявления гельминтозов у детей*. *Здоровье ребенка*. 2015. № 8(68). С. 45-49.
6. Дралова О.А., Усачова О.В., Сіліна Є.А., Канакова О.В. *Сучасний погляд на проблему токсокарної інвазії у дітей (огляд літератури)*. *Современная педиатрия*. 2017. № 3(83). С. 53-61. <http://dx.doi.org/10.15574/SP.2017.83.53>.
7. Чокан В.І., Захарчук О.І., Кривчанська М.І. Токсокароз: клініко-лабораторні прояви та протиепідемічні заходи профілактики. *Молодой ученый*. 2018. № 9(61). С. 159-164.
8. Байкеева К.Т., Умешова Л.А., Садыкова А.М., Утаганов Б.К. Токсокароз в практике врача. *Вестник КазНМУ*. 2017. № 1. С. 118-121.
9. Усачова О.В., Дралова О.А. *Аналіз особливостей епідеміологічного процесу токсокарозу в Запорізькій області в 2007–2009 роках*. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. № 2(71). С. 62-65.
10. Faz-López B., Mayoral-Reyes H., Hernández-Pando R., Martínez-Labat P., McKay D.M., Medina-Andrade I. et al. *A dual role for macrophages in modulating lung tissue damage/repair during L2 Toxocara canis infection*. *Pathogens*. 2019. № 8(4). E280. <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens8040280>.
11. Woodhall D.M., Fiore A.E. *Toxocariasis: A Review for Pediatricians*. *JPIDIS*. 2014. Vol. 3 (2). P. 154-159. <https://doi.org/10.1093/jpids/pit066>.

12. Капустянська А.А., Вахненко А.В., Рум'янцева М.О., Кулик Л.Г. Токсокароз — сучасні аспекти проблеми. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017. Т. 17. № 4(60). С. 272-277.
13. Cheepsattayakorn A., Cheepsattayakorn R. Parasitic Pneumonia and Lung Involvement. *BioMed Research International*. 2014. Article ID 874021. 18 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/874021>.
14. Захарчук А.И. Токсокароз у младенцев (клініко-лабораторное и серологическое обследование). *Молодой ученый*. 2014. № 2(61). С. 329-336.
15. Lee K.H., Kim T.J., Lee K.W. Pulmonary Toxocariasis: Initial and Follow-Up CT Findings in 63 Patients. *American J. of Roentgenology*. 2015. Vol. 204. P. 1203-1211. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.14.13700>.
16. Park B.M., Jeong S.O., Park H.S., Jung S.S., Kim S.Y., Kim J.O. et al. Differences in the clinical and radiological characteristics of lung-involved toxocariasis between toxocariasis with eosinophilia and those without eosinophilia. *J. Thorac. Dis*. 2014. Vol. 6(12). P. 1757-1764. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.2>.
17. Юхименко Г.Г., Майданник В.Г. Токсокароз у дітей: лекції. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 2012. Т. 2. № 1. С. 124-132.
18. Комарницька Л.В., Сорока Г.П., Пилип'як О.В., Тихненко В.О., Бойко Л.В., Кротова А.А. та ін. Досвід лікування токсокарозу у дітей. *Медицина транспорту України*. 2009. № 1. С. 76-81.
19. Іванова Л.А., Шевчук Н.М., Гук Л.І. Вісцеральний токсокароз у підлітка: досвід лікування із застосуванням препарату Альдазол (клінічний випадок). *Здоров'я ребенка*. 2016. № 5(73). С. 143-146. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.5.73.2016.78318>.

Отримано/Received 05.03.2021

Рецензовано/Revised 26.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.04.2021 ■

Information about authors

Olena Raznatovska, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: raznatovskaya@gmail.com; phone +38 (099) 175 68 19; <https://orcid.org/0000-0003-2252-9063>.

Mironchuk Yu. V., MD, Assistant at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4608-2991>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

O.M. Raznatovska, Yu.V. Mironchuk

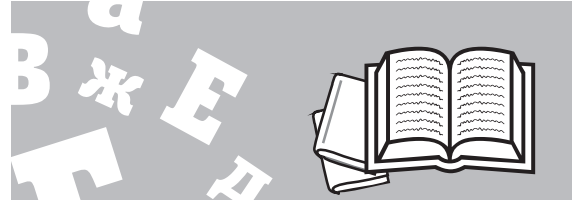
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Pulmonary lesions in visceral toxocariasis in children in the phthisiatric practice (clinical case)

Abstract. Background. The clinical and radiological picture of pulmonary tuberculosis has many common features with a large number of diseases. Therefore, differential diagnosis is very important when detecting tuberculosis. The purpose of the work: on the example of a clinical case to present the complexity of the differential diagnosis between pulmonary lesion in visceral toxocariasis and tuberculosis in children. **Results.** The child was diagnosed with an infiltrate in the third segment of the left lung with lesions of the intrathoracic lymph nodes, which is characteristic of the primary tuberculosis. The volatility of the infiltrate was not determined. All general blood test hadn't shown an increase in eosinophils and white blood cells. According to the literature data, the appearance of persistent and prolonged eosinophilia with the development of eosinophilic leukemoid reactions of the blood, an increase in the level of leukocytes are the main and one of the constant manifestations of toxocariasis. The child was diagnosed with moderate hepatomegaly, which is characteristic for both diseases. The patient was registered at a pediatric tuberculosis clinic due to a shift in tuberculin tests. At the

time of hospitalization, there were not reasons to suspect visceral toxocariasis. Due to the examination data, first of all the absence of bacterial excretion and negative tuberculin tests, and the presence in the child's house of the dogs and cats, it was decided to recommend the consultation of the infectionist to exclude any parasitic disease. At the end, the correct diagnosis was established in this child at time and the necessary treatment was prescribed. **Conclusions.** This clinical case demonstrates the difficulties of differential diagnosis of visceral toxocariasis in lung lesion and tuberculosis. First of all, this is due to the asymptomatic clinical picture of toxocariasis, the diagnosis of which was established by X-ray data, blood test for IgG antibodies to *Toxocara* and epidemiological history. Given the fact that toxocariasis includes a large spectrum of masks of various diseases, and children who are infected by *Toxocara* do not have specific clinical symptoms, doctors should remember to prescribe the additional examination for the presence of parasitic diseases, including toxocariasis, especially if pets live in the child's home.

Keywords: toxocariasis; children; tuberculosis



Роль мікробіому шкіри в розвитку атопічного дерматиту у дітей

Резюме. Атопічний дерматит — хронічне шкірне свербляче захворювання з характерною локалізацією і морфологією шкірних уражень, пов'язане з порушенням бар'єрної функції шкіри й атопічним фоном. Види *Malassezia* були пов'язані з низкою шкірних захворювань, включаючи атопічний дерматит. Це найпоширеніший грибковий рід здорової шкіри, але ці дріжджі також демонструють патогенний потенціал за відповідних умов. Показаний тісний зв'язок між шкірою і алергенами *Malassezia*, що зв'язують імуноглобулін E, при атопічному дерматиті. Вони взаємодіють майже з усіма клітинними складовими нормального епідермісу, включаючи кератиноцити, клітини Лангерганса, меланоцити, а також імунну систему хазяїна. Відомо, що дріжджі *Malassezia* мають велике значення в розвитку шкірної сенсibiliзації при атопічному дерматиті. *Malassezia* колонізують шкіру людини після народження і тому, як коменсал, повинні нормально розпізнаватися імунною системою людини. Наявність поліморфізмів у генах рецепторів розпізнавання патернів може стати передумовою розвитку атопічного дерматиту у дітей. Незважаючи на сучасні знання про асоціацію видів *Malassezia* з розвитком атопічного дерматиту, механізми, що лежать в основі зміни їх стану від коменсального до патогенного, ще потребують подальшого з'ясування. Крім того, існує потреба у стандартизації методів діагностики видів і тестуванні на протигрибкову чутливість.

Ключові слова: атопічний дерматит; *Malassezia*; діти

Шкірна сенсibiliзація алергенами є одним із найважливіших початкових етапів у патогенезі атопічного дерматиту (АД). Анатомічний субстрат бар'єрної функції епідермісу, дефектний при АД, — роговий шар епідермісу, тонка біологічна мембрана, що покриває всю поверхню тіла. Він складається з кератинізованих, диференційованих епідермальних кератиноцитів, пов'язаних між собою корнеодесмосомами, наповненими природним зволожуючим фактором і вбудованими у ліпідну матрицю, що складається з керамідів, холестерину, жирних кислот та ефірів холестерину. Природний зволожуючий фактор утворюється за рахунок деградації філагрину, що включає такі речовини, як молочна кислота, піролідонкарбонова кислота, уроканова кислота та сечовина [1]. Вирішальним для належної функції рогового шару є підтримка градієнта рН між його кислими зовнішніми та основними внутрішніми поверхнями, що керує багатьма важливими

функціями шкіри. Конституційні генетичні дефекти у формуванні цього бар'єра можуть посилюватися дією коменсальних організмів, таких як дріжджі *Malassezia*, та патогенних, зокрема *S.aureus*.

Пошкоджений епідермальний бар'єр у поєднанні з порочним колом свербіння та розчухуванням при АД дозволив би проникнути цілим і роздробленим клітинам, які могли б активувати вроджений імунітет та сенсibiliзувати адаптаційний імунітет у цих пацієнтів [2].

Malassezia — це ліпідозалежні базидіоміцетозні дріжджі, які населяють ділянки шкіри та слизових оболонок людини й інших теплокровних тварин. Вони є основним компонентом шкірного мікробіому, визначені як на культурі, так і на незалежних від культури методах, оцінені за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [3]. Різні види *Malassezia* зустрічаються на шкірі людини й тварин у вигляді коменсалів, і вони пов'язані з різними шкірними захворюваннями, та-

кими як висівкоподібний (різнокольоровий) лишай, маласезійний фолікуліт, себорейний дерматит/лупа, АД і псоріаз [4]. Використання катетерів для парентерального харчування може призвести до виникнення інфекцій крові, спричинених *Malassezia*, у пацієнтів з імуноскомпроментованим станом або недоношених дітей [5, 6].

Сучасна таксономія розміщує дріжджі *Malassezia* у тип *Basidiomycota*, підтип *Ustilaginomycotina*, клас *Exobasidiomycetes*, порядок *Malasseziales* та родину *Malasseziaceae*. Сьогодні рід *Malassezia* включає 18 ліпофільних видів, які були виділені із здорової та хворої шкіри людини та тварин. Однак дріжджі *Malassezia* вже понад 150 років визнаються членами шкірної флори людини та етіологічними агентами деяких шкірних захворювань. Ще на початку 1800-х років було відзначено, що дріжджові клітини та філаменти були присутніми в шкірних лусках пацієнтів із різнокольоровим лишаєм, тоді як дріжджові клітини, але без філаментів, спостерігались у лусочках здорової шкіри голови, себорейного дерматиту шкіри голови і лупи. Відсутність філаментів при себорейному дерматиті протягом багатьох років призводило до невизначеності щодо віднесення ізолятів дріжджів при різнокольоровому лишаї та себорейному дерматиті до одного і того ж роду [7]. Врешті-решт, R. Sabouraud [8] виділив їх в окремі роди і назвав дріжджі, що утворюють філаменти в шкірних лусках при різнокольоровому лишаї, *Malassezia furfur*, а ті, які не утворювали філаменти у лусках шкіри при себорейному дерматиті, — *Pityrosporum malassezii*. Майже через десятиліття *Pityrosporum malassezii* Castellani та Chalmers [9] виділили в біноміальну номенклатуру *Pityrosporum ovale*. Згодом була встановлена ліпідна залежність росту цих дріжджів і було підтверджено, що *Pityrosporum orbiculare* та *P. ovale* є варіантами одного виду [10, 11].

Залежно від техніки відбору проб і методів діагностики *Malassezia* виділяється на шкірі від 30 до 100 % новонароджених [12].

Види *Malassezia* залежать від екзогенних ліпідів, оскільки їм не вистачає генів синтази жирних кислот, за винятком *M. pachydermatis* [13]. Це пояснює їх розподіл на себорейних ділянках шкіри (обличчя, шкіра голови та грудної клітки), але вони були виявлені на більшості ділянок тіла, крім стоп. Існує також кореляція між видовим різноманіттям та анатомічним місцем відбору проб [3].

Розподіл видів на шкірі різниться між різними захворюваннями, пов'язаними з *Malassezia*, але їх поширення в усьому світі може також відрізнятися. Наприклад, *M. sympodialis* вважається найбільш поширеним видом в Європі, а *M. restricta* та *M. globosa* — в Азії. Різниця у розподілі видів може виявлятися не тільки через різницю в географічній специфіці, але також може бути зумовлена різницею в використовуваних діагностичних методах. Більшість європейських досліджень використовували методи, засновані на культурі, тоді як азіатські країни, як правило, застосовували молекулярні методи, і оскільки деякі види *Malassezia* повільно зростають і вибагливіші в культурі, такі як *M. restricta*,

тому у культурі превалюють більш швидкозростаючі види *Malassezia*, наприклад *M. sympodialis* [14].

Для підтвердження присутності дріжджів *Malassezia* в шкірних захворюваннях застосовуються різні методи відбору зразків, які включають липку стрічку, зскрібок шкіри, мазки та контактні пластинки [14]. Пряма мікрокопія часто використовується в клінічних умовах, оскільки вона може бути використана для виявлення грибових елементів після нанесення гідроксиду калію та додавання барвника (метиленовий синій, лактофенольний синій, забарвлення за Грамом або флуоресцентний барвник, такий як Calcofluor white та Blancophor) [14]. *Malassezia* розпізнається за виявленням характерних однополярних брунькуючих дріжджів, а у випадку лишаю різнокольорового вони супроводжуються короткими гіфами (так звані «спагеті та фрикадельки»). Гіфи не виявляються при дерматитах голови та шиї і рідко спостерігаються при маласезійному фолікуліті або себорейному дерматиті/лупі. Незважаючи на те, що можна побачити відмінності у формі дріжджових клітин *Malassezia*, як, наприклад, кулясті клітини *M. globosa* або симподіальні бруньки *M. sympodialis*, точна ідентифікація видів неможлива за допомогою прямої мікроскопії. Для цього застосовуються різні методи *in vitro*.

У початковій ізоляції зазвичай використовується агар Діксона або Леммінга — Нотмана та ріст при 32–35 °C в аеробних умовах. Щоденна оцінка культур необхідна для того, щоб спостерігати наявність колоній змішаних видів, які необхідно відокремити за допомогою голкових проб колоній та/або багаторазових розведень перед диференціацією на субкультури. Ідентифікація до видового рівня досягається шляхом оцінки різного профілю асиміляції ліпідів видами *Malassezia* у поєднанні з мікроскопічними морфологічними ознаками. Однак варіації, виявлені цим традиційним підходом, недостатньо специфічні для ідентифікації сучасних видів *Malassezia*, оскільки між видами існує загальне перекриття ліпідного профілю [3]. Ці засновані на культурі методи трудомісткі, і важко відокремити тісно пов'язані видові характеристики кожного штаму.

З цієї причини протягом останніх п'яти десятиліть молекулярні методи, а також методи, що ідентифікують хімічний профіль різних видів, наприклад різні технології ПЛР, матрична допоміжна лазерна десорбція/іонізація — масова спектрометрія Time of Flight (MALDI-TOF) [15] та/або Раман-спектроскопія були застосовані для досягнення швидкої та точної ідентифікації грибків.

Дріжджі *Malassezia* стимулюють кератиноцити виробляти різноманітні цитокіни видозалежним чином. Коли atopічну шкіру здорового вигляду перевіряли аплікаційним тестом з *M. sympodialis* ATCC 42132, він демонстрував профіль експресії генів, подібний до такого в atopічній шкірі [16]. Цей профіль показав підвищений рівень експресії генів, пов'язаних із запаленням та імунною функцією, та зниження регуляції генів, пов'язаних із виробленням шкірних ліпідів, у зразках, взятих з обох ділянок. В цілому ці дані показують, що принаймні *M. sympodialis* має здатність викликати АД *in vivo* у сприйнятливих людей.

Вважається, що взаємодія *Malassezia* з імунною системою шкіри є як гуморальною, так і опосередкованою клітинами, і це сприяє та підсилює вже наявне запалення шкіри при АД [17]. Припускають, що підвищений рН, який є вищим у хворих на АД, може сприяти вивільненню алергену *Malassezia*. Порушений шкірний бар'єр при АД дозволяє як алергенам *Malassezia*, так і цілим клітинам проникати через епідерміс, презентуючись толподібним рецепторам 2-го типу (TLR2) на дендритних клітинах і кератиноцитах. Вивільнення прозапальних цитокінів і специфічних імуноглобулінів E (IgE) антитіл до *Malassezia* spp. відбувається шляхом активації В-клітин, опосередкованої Т-клітинами, і через дендритні клітини та тучні клітини, що сприяє запаленню шкіри. Крім того, автореактивні Т-клітини можуть перехресно реагувати та підтримувати запалення шкіри [13].

Епідеміологічні дослідження вказали на географічну різницю в поширенні окремих видів *Malassezia*, імовірно, через кліматичні фактори. Наприклад, про *M.symphodialis* як найбільш частий вид повідомлялося в дослідженнях з Канади, Росії та Швеції, тоді як в Японії *M.furfur* був найпоширенішим видом [18–22].

Здорові люди, як правило, не чутливі до *Malassezia* spp., тоді як висока частка хворих на АД сенсibiliзується до цих грибів. Це було продемонстровано позитивними патч-тестами, шкірними пробами або наявністю специфічних антитіл IgE до *Malassezia* spp. [23]. Наприклад, у 30–80 % дорослих пацієнтів з АД спостерігається позитивний шкірний тест з екстрактом *Malassezia* spp. [24–26]. На жаль, ще немає комерційно доступних стандартизованих екстрактів для шкірних тестів для *Malassezia* spp., що ускладнює порівняння результатів різних досліджень. Навпаки, специфічний сироватковий IgE може бути виміряний за допомогою комерційного та стандартизованого набору (ImmunoCAP® m70, Phadia) на основі *M.symphodialis* (штам ATCC 42132). Представлений новий комплект, що містить декілька видів *Malassezia* (ImmunoCAP® m227) з дещо підвищеною чутливістю порівняно з випробуванням за одиночних видів згідно з досвідом [17]. При використанні цих комерційних наборів IgE, специфічний для *Malassezia* spp., виявляється у 5–27 % дітей [27–29] та 29–65 % дорослих з АД [17, 30, 31], що відповідає показникам, виявленим у шкірних тестах. Коефіцієнти сенсibiliзації щодо *Malassezia* spp. особливо високі у пацієнтів із АД голови та шиї [17]. Тому деякі автори припускають, що *Malassezia* відіграє патогенетичну роль, особливо при цьому типі АД [32].

Швидка та точна ідентифікація *Malassezia* в клінічних зразках має важливе значення для правильної діагностики та лікування. Традиційно ідентифікація *Malassezia* була на основі морфологічних і біохімічних ознак культури, таких як використання Tween та кремофору EL, активність каталази та ріст при різних температурах. Ці традиційні методи були обмеженими щодо диференціації між близькоспорідненими видами, забирають багато часу та мають високий показник помилок [33]. У звичайних клінічних лабораторіях розлади, пов'язані з *Malassezia*, та інфекції, імовірно, не-

достатньо діагностуються, оскільки *Malassezia* не зростають на стандартних неліпідних носіях, і це затримує правильну ідентифікацію та лікування. Так само відсутність ідентифікації видів обмежує епідеміологічні знання щодо захворювань, пов'язаних з *Malassezia* [15].

Нарешті, кількість доступних послідовностей геномів видів *Malassezia* швидко зростає та пропонує цінний ресурс для розробки цільової діагностики на основі нуклеїнової кислоти. Оскільки послідовність цілого геному стає доступнішою, порівняння повних геномів для ідентифікації та епідеміології може бути незабаром доступним.

Види *Malassezia* переважають на всіх ділянках тіла, крім стопи. Одинадцять видів *Malassezia* були виявлені з переважаючим *M.restricta* у зовнішньому слуховому каналі, ретроаурикулярній складці та *M.globosa* на спині, потилиці та паховій складці. Решта видів спостерігалися розкиданими по інших ділянках тіла та з меншою частотою. Різноманіття грибів більше залежало від ділянки тіла, ніж від окремої людини [34]. Реаналіз цих метагеномних наборів даних з використанням більш повного набору геномів *Malassezia* виявив 12 видів, з *M.restricta* та *M.globosa*, безумовно, найбільш поширеними, за ними *M.symphodialis* [35]. Більшість досліджень обстежували біле населення західного походження. Як правило, в осіб чоловічої статі на шкірі найбільше переважали *M.restricta* і *M.globosa*, за ними йдуть *M.pachydermatis*, *M.furfur*, *M.symphodialis*. У жінок на шкірі найбільше переважали *M.globosa* та *M.symphodialis*, за ними — *M.pachydermatis*, *M.restricta* та *M.furfur* [36].

Колонізація шкіри *Malassezia* починається одразу після народження і збільшується до віку 6–12 місяців. Колонізація залишається відносно низькою лише до настання статевої зрілості, коли активація сальних залоз забезпечує краще середовище проживання, а популяції *Malassezia* виростають до стабільного рівня [4]. Останні метагеномні дані говорять про те, що колонізація шкіри змінюється залежно від віку та статевих дозрівання [37], і висувається гіпотеза про захисну дію через посилення колонізації *Malassezia* у дорослих, що запобігає колонізації більш патогенними видами, зокрема дерматофітами та іншими видами, що зустрічаються частіше у дітей.

Причина високої частоти сенсibiliзації до *Malassezia* у хворих на АД порівняно зі здоровими людьми досі не зрозуміла, але пояснюється поєднанням дисфункціонального шкірного бар'єра, генетичних факторів та факторів навколишнього середовища [38]. У кількох останніх дослідженнях було вивчено можливу кореляцію тяжкості АД та опосередкованої IgE сенсibiliзації до *Malassezia* spp. Було проаналізовано 132 дитини та 67 дорослих людей з АД та виявлено значну кореляцію між вираженістю АД та наявністю IgE-специфічних до *Malassezia* spp. у дорослих [13]. Ці результати обґрунтували попередні результати у 61 дорослого пацієнта з АД з Японії [39]. На сьогодні 13 алергенів двох видів *Malassezia*, *M.furfur* і *M.symphodialis*, занесені до офіційного списку номенклатури алергенів (<http://www.allergen.org>). Експерименти *in vitro* підтвердили, що *Malassezia* spp. вивільняють більше алергенів у менш

кислому середовищі рН 6,0, що є умовами atopічної шкіри, ніж у більш кислому середовищі рН 5,5 здорової шкіри [40]. Однак, незважаючи на часту сенсibilізацію дорослих пацієнтів з АД щодо *Malassezia* spp., залишається незрозумілим, чи відповідь IgE відіграє патогенетичну роль при АД або, скоріше, служить маркером тяжкості АД.

Вважається, що взаємодія між *Malassezia* spp. та імунною системою шкіри сприяє запаленню шкіри у пацієнтів з АД. Наприклад, алерген *Malassezia* spp. Mala s 13 — грибовий тіоредоксин, дуже схожий на людський гомолог CD4+ Т-клітини, які реагують проти грибового тіоредоксину *Malassezia* spp., є повністю перехресно реагуючими на фермент людини. Тому, крім розпізнавання грибового ферменту, ці Т-клітини взаємодіють з ферментом людини, що може сприяти запаленню шкіри при АД [41]. Аналогічна індукція автореактивних Т-клітин спостерігалася для різних *Malassezia* spp. алергенів; Mala s 11 — марганець-залежна супероксиддисмутаза з високим ступенем ідентичності послідовностей відповідному ферменту людини. Подібно до Mala s 13, Mala s 11 активує Т-клітини, які потім реагують на гомолог людини і підтримують шкірне запалення. Ці результати були обґрунтовані сильною кореляцією тяжкості АД та сенсibilізації до Mala s 11 [42].

Іншими механізмами сенсibilізації, які були запропоновані, є доставка алергенів *Malassezia* через позаклітинні везикули. Ці позаклітинні везикули (MalaEx) безпосередньо взаємодіють з кератиноцитами та моноцитами і поглинаються, стаючи основним джерелом алергенів, ще більше посилюючи АД [43].

Піт вважається одним з основних факторів загострення АД у всіх вікових групах. Більше того, atopічні екзематозні ушкодження, особливо у дітей, розподіляються переважно в чутливих до поту частинах тіла, таких як ліктьова ямка, підколінна ямка та шия, що означає роль поту в погіршенні atopічних уражень шкіри. Напівочищений антиген поту викликав вивільнення гістаміну з базофілів у 77 % пацієнтів з АД, залежно від специфічного IgE у сироватках пацієнтів з АД. Низка досліджень виявили рівні специфічного IgE проти антигену поту в сироватках хворих на АД на вищому рівні, ніж у контролі, і були пов'язані з тяжкістю АД. Ці спостереження свідчать про те, що пацієнти з АД мають специфічну IgE-опосередковану (тип I) гіперчутливість до вмісту в поті. У дослідженні Т. Hiragun та співавт. було визначено білок MGL_1304 *Malassezia globosa* як основний алерген у людському поту, що індукував вивільнення гістаміну базофілами, отриманими у більшості пацієнтів з АД [44].

Отже, такі чинники, як геном-індуковані варіації, умови навколишнього середовища, спосіб життя, гігієна та імунна система, можуть спричинити порушення шкірних мікробних спільнот, пов'язаних із захворюванням.

Висновки

Захворювання, коли алергія і патоген-асоційовані молекулярні патерни (РАМР) перебувають у тісній взаємодії, — це АД, найбільш поширене запальне за-

хворювання шкіри у усьому світі. Шкіра є найбільш значимим зовнішнім бар'єром і колонізується великою кількістю мікроорганізмів. Пацієнти з АД часто колонізуються та сенсibilізуються умовно-патогенними дріжджами *Malassezia*. Протигрибкове лікування призводить до поліпшення шкірних симптомів, що може бути наслідком вимирання грибових, а також через зменшення навантаження на РАМР. Значення дріжджів *Malassezia* при АД зараз широко вивчається, і потрібні ще дослідження, щоб зрозуміти точну роль цих організмів у перебігу захворювання та загостреннях.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Cork M.J. et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2009. 129. 1892-1908.
2. De Benedetto A., Agnihotri R., McGirt L.Y., Bankova L.G., Beck L.A. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J. Invest. Dermatol.* 2009. 129. 14-30.
3. Theelen B., Cafarchia C., Gaitanis G., Bassukas I.D., Boekhout T., Dawson T.L. Jr. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment [published correction appears in *Med. Mycol.* 2019 Apr 1. 57(3). e2]. *Med. Mycol.* 2018. 56(1). S10-S25. doi: 10.1093/mmy/myx134.
4. Prohic A., Jovovic Sadikovic T., Krupalija-Fazlic M., Kuskunovic-Vlahovljak S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int. J. Dermatol.* 2016. 55. 494-504.
5. Iatta R., Cafarchia C., Cuna T. et al. Bloodstream infections by *Malassezia* and *Candida* species in critical care patients. *Med. Mycol.* 2014. 52. 264-269.
6. Velegraki A., Cafarchia C., Gaitanis G., Iatta R., Boekhout T. *Malassezia* infections in humans and animals: pathophysiology, detection, and treatment. *PLoS Pathog.* 2015. 11. e1004523.
7. Malassez L. Note sur le champignon du pityriasis simple. *Arch. Physiol.* 1874. 1. 451-459.
8. Sabouraud R. *Maladies du cuir chevelu. II. Les maladies desquamatives.* Masson & Cie, Paris, France, 1904.
9. Castellani A., Chalmers A.J. *Manual of tropical medicine, 2nd ed.* Baillière, Tindal, and Cox, London, United Kingdom, 1913.
10. Faergemann J. Pityriasis infections. *Cutaneous fungal infections.* Igaku-Shoin, New York, 1992. 69-83.
11. Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M., Bassukas I.D., Velegraki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012 Jan. 25(1). 106-41. doi: 10.1128/CMR.00021-11. PMID: 22232373; PMCID: PMC3255962.
12. Nagata R., Nagano H., Ogishima D., Nakamura Y., Hiruma M., Sugita T. Transmission of the major skin microbiota, *Malassezia*, from mother to neonate. *Pediatr. Int.* 2012. 54. 350-355.
13. Glatz M., Bosshard P.P., Hoetzenecker W., Schmid-Grendelmeier P. The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis. *J. Clin. Med.* 2015 May 29. 4(6). 1217-28. doi: 10.3390/jcm4061217. PMID: 26239555; PMCID: PMC4484996.
14. Saunte D.M.L., Gaitanis G., Hay R.J. *Malassezia*-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Front Cell. Infect. Microbiol.* 2020 Mar 20. 10. 112. doi: 10.3389/fcimb.2020.00112. PMID: 32266163; PMCID: PMC7098993.
15. Kolecka A., Khayhan K., Arabatzis M. et al. Efficient identification of *Malassezia* yeasts by matrix-assisted laser desorption ionization-

time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Br. J. Dermatol.* 2014. 170. 332-341.

16. Saaf A.M. et al. Global expression profiling in atopic eczema reveals reciprocal expression of inflammatory and lipid genes. *PLoS One.* 2008. 3. e4017.

17. Brodska P., Panzner P., Pizinger K., Schmid-Grendelmeier P. IgE-mediated sensitization to *Malassezia* in atopic dermatitis: More common in male patients and in head and neck type. *Dermatitis.* 2014. 25. 120-126. doi: 10.1097/DER.000000000000040.

18. Prohic A. Distribution of *Malassezia* species in seborrheic dermatitis: Correlation with patients' cellular immune status. *Mycoses.* 2010. 53. 344-349.

19. Gupta A.K. Molecular identification of *Malassezia* species by amplified fragment length polymorphism (AFLP) and sequence analyses of the internal transcribed spacer (ITS) and large subunit (LSU) regions of ribosomal DNA. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004. 50. 106.

20. Yim S.M., Kim J.Y., Ko J.H., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of the patients with atopic dermatitis. *Ann. Dermatol.* 2010. 22. 41-47. doi: 10.5021/ad.2010.22.1.41.

21. Sandstrom Falk M.H., Tengvall Linder M., Johansson C., Bartosik J., Back O., Sarnhult T., Wahlgren C.F., Scheynius A., Faergemann J. The prevalence of *Malassezia* yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and healthy controls. *Acta Derm. Venereol.* 2005. 85. 17-23. doi: 10.1080/00015550410022276.

22. Kaga M., Sugita T., Nishikawa A., Wada Y., Hiruma M., Ikeda S. Molecular analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities. *Mycoses.* 2011. 54. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01821.x.

23. Johansson C., Sandstrom M.H., Bartosik J., Sarnhult T., Christiansen J., Zargari A., Back O., Wahlgren C.F., Faergemann J., Scheynius A. et al. Atopy patch test reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br. J. Dermatol.* 2003. 148. 479-488. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05093.x.

24. Scheynius A., Johansson C., Buentke E., Zargari A., Linder M.T. Atopic eczema/dermatitis syndrome and *Malassezia*. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2002. 127. 161-169. doi: 10.1159/000053860.

25. Zargari A., Eshaghi H., Back O., Johansson S., Scheynius A. Serum IgE reactivity to *Malassezia furfur* extract and recombinant *M. furfur* allergens in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 2001. 81. 418-422. doi: 10.1080/000155501317208363.

26. Johansson C., Eshaghi H., Linder M.T., Jakobson E., Scheynius A. Positive atopy patch test reaction to *Malassezia furfur* in atopic dermatitis correlates with a T helper 2-like peripheral blood mononuclear cells response. *J. Invest. Dermatol.* 2002. 118. 1044-1051. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01758.x.

27. Lange L., Alter N., Keller T., Rietschel E. Sensitization to *Malassezia* in infants and children with atopic dermatitis: Prevalence and clinical characteristics. *Allergy.* 2008. 63. 486-487. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01623.x.

28. Kekki O.M., Scheynius A., Poikonen S., Koskinen A., Kautiainen H., Turjanmaa K. Sensitization to *Malassezia* in children with atopic dermatitis combined with food allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013. 24. 244-249. doi: 10.1111/pai.12057.

29. Glatz M., Buchner M., von Bartenwerffer W., Schmid-Grendelmeier P., Worm M., Hedderich J., Folster-Holst R. *Malassezia* spp.-specific Immunoglobulin E Level is a Marker for Severity of Atopic Dermatitis in Adults. *Acta Derm. Venereol.* 2015. 95. 191-196. doi: 10.2340/00015555-1864.

30. Sandstrom Falk M.H., Faergemann J. Atopic dermatitis in adults: Does it disappear with age? *Acta Derm. Venereol.* 2006. 86. 135-139.

31. Ramirez de Knott H.M., McCormick T.S., Kalka K., Skandamis G., Ghannoum M.A., Schluchter M., Cooper K.D., Nedorost S.T. Cutaneous hypersensitivity to *Malassezia sympodialis* and dust mite in adult atopic dermatitis with a textile pattern. *Contact Dermat.* 2006. 54. 92-99.

32. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002. 15. 545-563. doi: 10.1128/CMR.15.4.545-563.2002.

33. Gupta A.K., Kohli Y., Summerbell R.C., Faergemann J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med. Mycol.* 2004. 39. 243-251. doi: 10.1080/714031025.

34. Findley K., Oh J., Yang J. et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* 2013. 498. 367-370.

35. Wu G., Zhao H., Li C. et al. Genus-wide comparative genomics of *Malassezia* delineates its phylogeny, physiology, and niche adaptation on human skin. *PLoS Genet.* 2015. 11. e1005614.

36. Akaza N., Akamatsu H., Sasaki Y. et al. Cutaneous *Malassezia* microbiota of healthy subjects differ by sex, body part and season. *J. Dermatol.* 2010. 37. 786-792.

37. Jo J.H., Deming C., Kennedy E.A. et al. Diverse human skin fungal communities in children converge in adulthood. *J. Invest. Dermatol.* 2016. 136. 2356-2363.

38. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P., Hamid Q., Kapp A., Leung D.Y., Lipozencic J. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006. 61. 969-987. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x.

39. Zhang E., Tanaka T., Tajima M., Tsuboi R., Kato H., Nishikawa A., Sugita T. Anti-*Malassezia*-Specific IgE Antibodies Production in Japanese Patients with Head and Neck Atopic Dermatitis: Relationship between the Level of Specific IgE Antibody and the Colonization Frequency of Cutaneous *Malassezia* Species and Clinical Severity. *J. Allergy.* 2011. 2011. doi: 10.1155/2011/645670.

40. Selander C., Zargari A., Mollby R., Rasool O., Scheynius A. Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of *Malassezia sympodialis* allergens. *Allergy.* 2006. 61. 1002-1008. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01108.x.

41. Balaji H., Heratizadeh A., Wichmann K., Niebuhr M., Cramer R., Scheynius A., Werfel T. *Malassezia sympodialis* thioredoxin-specific T cells are highly cross-reactive to human thioredoxin in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. 128. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.043.

42. Schmid-Grendelmeier P., Fluckiger S., Disch R., Trautmann A., Wuthrich B., Blaser K., Scheynius A., Cramer R. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. 115. 1068-1075. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.065.

43. Yamasaki S., Matsumoto M., Takeuchi O. et al. C-type lectin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus, *Malassezia*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. 106(6). 1897-1902. doi: 10.1073/pnas.0805177106,164.

44. Hiragun T., Ishii K., Hiragun M., Suzuki H., Kan T., Mihara S., Yanase Y., Bartels J., Schr der J.M., Hide M. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013 Sep. 132(3). 608-615. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.047. Epub 2013 May 29. PMID: 23726042.

Отримано/Received 26.02.2021

Рецензовано/Revised 11.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2021 ■

Information about authors

O. Volosovets, MD, PhD, Professor, Head of Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volosovec@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>
S. Kryvopustov, MD, PhD, Professor at Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>
O. Mozyrska, Associate Professor at Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: elenmoz85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, O.V. Mozyrska
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The role of skin microbiome in the development of atopic dermatitis in children

Abstract. Atopic dermatitis is a chronic itchy skin disease with a characteristic localization and morphology of skin lesions associated with an impairment of the skin barrier function and an atopic background. Malassezia species have been associated with a number of skin conditions, including atopic dermatitis. It is the most common fungal genus of healthy skin, but this yeast also may have a pathogenic potential under certain conditions. A close relationship has been shown between skin and Malassezia allergens that bind IgE in atopic dermatitis. They interact with almost all cellular constituents of the normal epidermis, including keratinocytes, Langerhans cells, melanocytes, and the host's immune system. It is known that Malassezia yeasts are of great importance

in the development of skin sensitization in atopic dermatitis. Malassezia colonize human skin after birth and therefore, as a commensal, should be normally recognized by the human immune system. The presence of polymorphisms in the PRR genes can cause the development of atopic dermatitis in children. Despite the current knowledge about the association of Malassezia species with the development of atopic dermatitis, the mechanisms underlying the change in their state from commensal to pathogenic still require further elucidation. In addition, there is a need for standardization of diagnostic methods and testing for antifungal susceptibility.

Keywords: atopic dermatitis; Malassezia; children



Біогенез мікроРНК. Частина 2. Формування зрілих мікроРНК. Матурація неканонічних мікроРНК

Резюме. У науковому огляді наведений біогенез мікроРНК. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. У статті відображені етапи формування зрілих мікроРНК. Зазначено, що утворені в результаті DICER-опосередкованого розщеплення дуплексні РНК взаємодіють із протеїнами AGO, формуючи ефекторний РНК-індукований сайленсинговий комплекс (RISC). Зазначено, що дефіцит протеїнів AGO призводить до помітного зменшення кількості мікроРНК, а надлишкова експресія білків AGO супроводжується підвищенням рівня мікроРНК. Наведені основні етапи збірки повністю функціонального RISC. Перший етап — завантаження дуплексних мікроРНК на протеїни AGO. Другий етап — розкручування дуплексних мікроРНК. Наведені захворювання людини, що асоційовані з порушенням процесингу в цитоплазмі клітини. Дана характеристика численним альтернативним механізмам, які задіяні у формуванні функціонально активних мікроРНК. Розрізняють три класи мітронів: типові, 5'-хвостові і 3'-хвостові. Ендогенні кшРНК нагадують Drosha-незалежні синтетичні кшРНК, що використані для експериментальної індукції нокауту генів. Химерні шпильки неканонічних генів мікроРНК транскрибуються в тандемі або як частина іншого типу гена малої РНК. Таким чином, формування зрілих мікроРНК відбувається за рахунок утворення комплексу RISC. Ядро комплексу RISC складається з мікроРНК, AGO і протеїну з тринуклеотидним повтором 6. Завантаження дцРНК на протеїни AGO і подальше розкручування дуплексних РНК становлять основні етапи збірки повністю функціонального RISC. Порушення процесингу в цитоплазмі клітини асоційоване з розвитком деяких захворювань людини. Існують альтернативні механізми, які задіяні у формуванні функціонально активних мікроРНК: мітронів, ендогенних коротких РНК, що містять шпильки, химерних шпильок.

Ключові слова: мікроРНК; матурація мікроРНК; протеїни Argonaute (AGO); РНК-індукований сайленсинговий комплекс (RISC); огляд

Формування зрілих мікроРНК

Комплекс RISC

Утворені в результаті DICER-опосередкованого розщеплення дуплексних РНК взаємодіють із протеїнами AGO, формуючи ефекторний РНК-індукований сайленсинговий комплекс (RNA-induced silencing complex — RISC). Дефіцит протеїнів AGO призводить до помітного зменшення кількості мікроРНК, а надлишкова експресія білків AGO супроводжується підвищенням рівня мікроРНК [7]. Цілком імовірно, протеї-

ни AGO беруть участь у процесингу премікроРНК [17] і захищають зрілі мікроРНК від деградації [22]. Установлено, що в клітинах організму, зокрема в клітинах лінії HeLa, кількість молекул мікроРНК приблизно в 13 разів перевищує кількість молекул протеїнів AGO: в одній клітині близько 200 000 і 15 000 молекул miR і протеїнів AGO відповідно [16].

Ядро комплексу RISC складається з мікроРНК, AGO і протеїну з тринуклеотидним повтором 6 (trinucleotide repeat containing 6 — TNRC6). Також у комп-

PIWI (P-body-induced wimpy testes) домени. Активний слайсерний сайт знаходиться в домені PIWI, у центрі РНК-зв'язуючої кишені [30]. У людини ідентифіковані чотири протеїни AGO (AGO1–4), які можуть зв'язуватися з практично однотипними множинами дуплексних мікроРНК і міРНК [1, 10, 27].

Завантаження дуплексних мікроРНК на протеїни AGO

Цікавим є те, що взаємодія дуплексних мікроРНК із протеїнами AGO потребує забезпечення АТФ, а вивільнення пасажирського ланцюжка РНК є АТФ-незалежним процесом. У транслокації дуплексних мікроРНК від РНКази DICER на протеїни AGO беруть участь шаперони, Hsc70 (heat shock cognate protein — Hsc), Hsp40, Hsp90 (heat shock protein — Hsp), які АТФ-залежно взаємодіють із AGO, підтримуючи відкритий стан їх молекулярної конформації. Саме відкритий стан конформації протеїнів AGO і дозволяє їм приймати дуплексні мікроРНК. Шаперон HSP90 також захищає протеїни AGO від протеасомної деградації [23, 28]. Енергія, що вивільняється при гідролізі АТФ, використовується для завантаження малих дуплексних РНК на протеїни AGO, але не для процесу розкручування вторинної структури молекули РНК. Томоко Kawamata і Yukihide Tomari [18], пояснюючи механізми завантаження мікроРНК на протеїни AGO, запропонували модель «гумової стрічки», згідно з якою гідроліз АТФ примусово підтримує динамічний конформаційний відкритий стан протеїнів AGO, щоб вони на своїй поверхні могли розміщувати жорсткі РНК-дуплекси, а після прийому РНК-дуплексів через дефіцит енергії просторовий стан молекул AGO повертається в закритий стан. Детально етапи даного процесу наведені в моделі шаперонопосередкованого завантаження дуплексних РНК на протеїни AGO (рис. 1) [28].

Розкручування дуплексних мікроРНК

Первинна рекогніція дуплексних мікроРНК протеїнами AGO призводить до розкручування ланцюжків, причому направляюча нитка РНК зберігається, тоді як пасажирська нитка відкидається (рис. 2).

Характер ланцюжка визначається за відносною термодинамічною стійкістю решт ланцюжків дуплексних

мікроРНК під час етапу завантаження дуплексних мікроРНК на протеїни AGO. Як направляючий ланцюжок РНК вибирається нитка з відносно нестійким 5'-кінцем. Також визначає характер нитки перший нуклеотид послідовності РНК: протеїни AGO вибирають як направляючий ланцюжок нитку з нуклеотидом U у 1-й позиції. Пасажирський ланцюжок РНК після вивільнення швидко деградує [13]. Таким чином, розкручування дцРНК без розщеплення пасажирського ланцюжка — більш загальний процес, ніж розкручування з лізисом пасажирського ланцюжка. Точний механізм розкручування ланцюжків РНК залишається невідомим. Пасажирський ланцюжок може бути лізований, що сприяє вивільненню зрілої мікроРНК. Видаленню розщепленого пасажирського ланцюжка РНК сприяє нуклеаза СЗРО, що становить собою мультимерний комплекс трансліну (translin — TSN) і транслінасоційованого протеїну X (translin associated factor X — TSNAX) [12]. Однак лізис пасажирського ланцюжка використовується досить рідко через центральну невідповідність дуплексних мікроРНК.

Порушення процесингу в цитоплазмі клітини пов'язане з розвитком деяких хвороб людини (табл. 1).

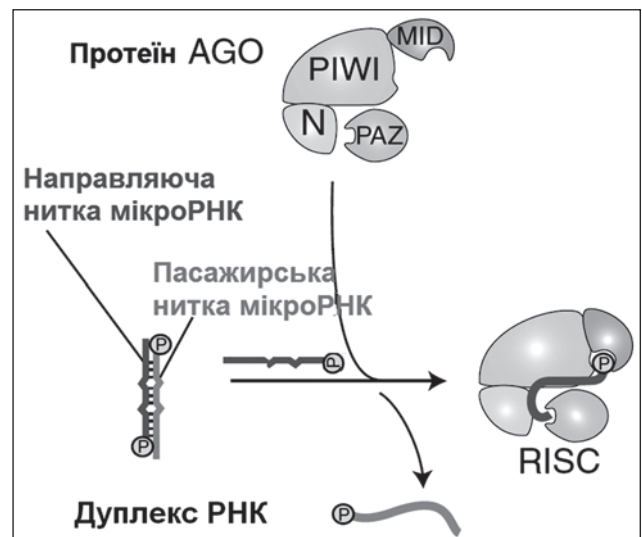


Рисунок 2. Розкручування дуплексних мікроРНК [28]

Таблиця 1. Захворювання, що асоційовані з порушенням процесингу в цитоплазмі клітини

Ген	Клінічні асоціації	Джерело
DICER	Мутації гена <i>DICER</i> асоційовані з розвитком мультинодулярного зоба	[4]
	Гіперекспресія гена <i>Dicer</i> асоційована з розвитком фіброзу печінки	[5]
	Поліморфізм <i>rs3742330A > G</i> гена <i>DICER</i> асоційований з інсультом	[20]
	Захисна функція при вірусних інфекціях	[8]
	Вікова макулярна дегенерація, що призводить до повної сліпоти	[31]
	Канцерогенез	[11]
<i>TRBP</i> та <i>TARBP2</i>	Канцерогенез	[14]
<i>AGO2</i>	Поліморфізм <i>rs2292779 C</i> гена <i>AGO2</i> асоційований із гіпертиреозом	[33]

Матурація неканонічних мікроРНК (альтернативні шляхи матурації мікроРНК)

Існують численні альтернативні механізми, що задіяні у формуванні функціонально активних мікроРНК: міртронів, ендогенних коротких РНК, що містять шпильки (short-hairpin RNA — shR, кшРНК), химерних шпильок (рис. 3) [19, 27, 35].

Матурація міртронів

Інтронні короткі РНК, що містять шпильки, у дозріванні яких внутрішньоядерно бере участь не протеїн Drosha, а сплайсеосома, отримали назву «міртрони» (mirtrons) (рис. 4) [34].

Розрізняють три класи міртронів: типові, 5'-хвостові і 3'-хвостові [24].

Міртрони, виключаючи процесинг рибонуклеазою Drosha, проходять канонічний шлях біогенезу як субстрати XPO5 і DICER, утворюючи зрілі транскрипти мікроРНК, які зв'язуються з протеїнами AGO1 і взаємодіють із мРНК-мішенями (рис. 5) [9].

Міртрони на відміну від канонічних miR містять більш рідкісні SNP, які часто асоціюються з роз-

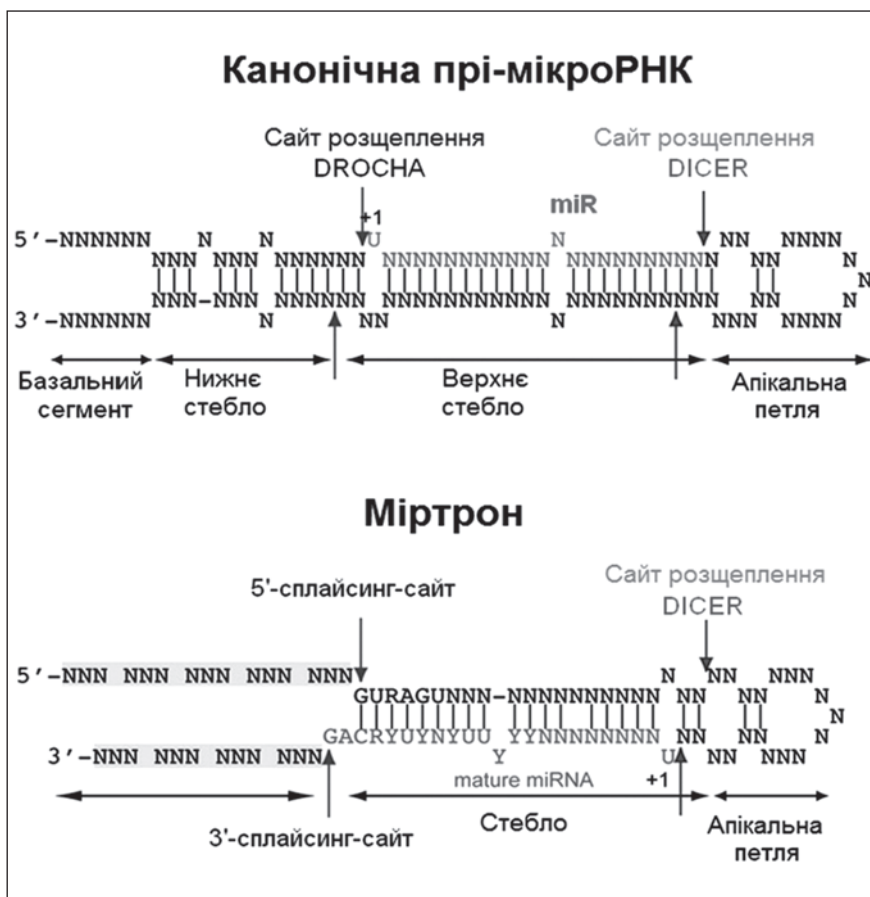


Рисунок 4. Канонічна пре-мікроРНК і міртрон [29]

Примітка: молекула типового міртрону на відміну від канонічної пре-мікроРНК не має «нижнього стебла», нитки стебла закінчуються нуклеотидними мотивами, які розпізнаються сплайсинговою машиною (GURAGU на 5'- і CAG або UAG на 3'-кінці).

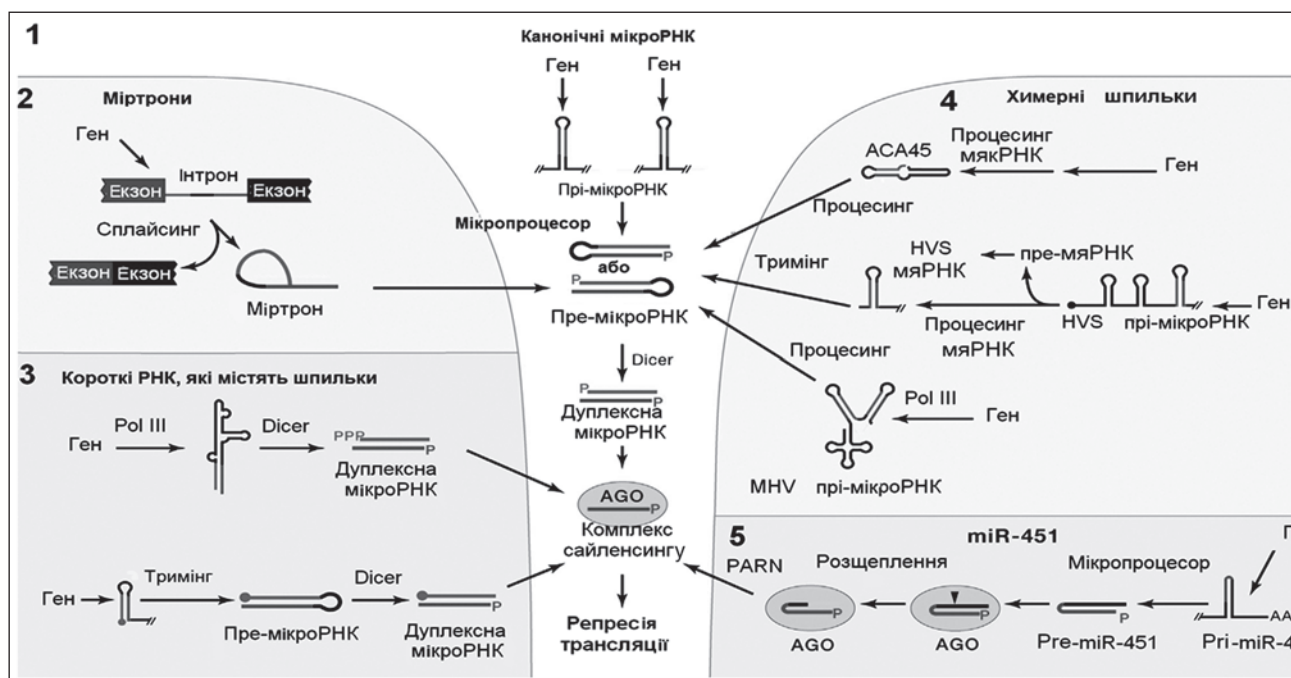


Рисунок 3. Канонічний та альтернативні шляхи біогенезу мікроРНК [2]

Примітки: 1) процесинг канонічних мікроРНК; 2–4) шляхи процесингу міртронів (2), ендогенних кшРНК (3) і химерних шпильок (4); 5) процесинг miR-451, в якому не бере участь і протеїн Dicer.

витком різних захворювань. Мітрони є внутрішнім джерелом мінливості сайленсингу, що сприяє розвитку хвороби [32].

Матурація ендегенних коротких РНК, що містять шпильки

Ендегенні кшРНК нагадують Drosha-незалежні синтетичні кшРНК, що використані для експериментальної індукції нокауту генів. Ідентифіковані дві аденовірусні ендегенні кшРНК, що транскрибуються РНКП III, і кілька ендегенних кшРНК, що транскрибуються РНКП II [2]. Молекули кшРНК спонтанно формують структури шпильок, які розпізнаються й обробляються клітинною RNAi-машинерією з утворенням активних малих інтерферуючих РНК (small interfering RNA — siR, міРНК). У клітинах ссавців кшРНК запобігають небажаним неспецифічним клітинним відповідним реакціям на вплив довгих дцРНК, зокрема, індукованих інтерферонами I типу. Принципова структурна різниця між цими двома типами молекул полягає в тому, що молекули канонічних мікроРНК зазвичай мають внутрішні невідповідності

ланцюгів, що створюють так звані опуклості вторинної структури, тоді як молекули кшРНК характеризуються повною внутрішньою відповідністю ланцюгів і відсутністю опуклостей. Молекула кшРНК складається з петлі і стебла, що містить смислову (пасажирську) та антисмислову (направляючу) нитки. Розрізняють три субтипи кшРНК: 1) молекули субтипу регулярної або правильної кшРНК містять ідеальну симетричну петлю; 2) молекули субтипу кшРНКмікроРНК характеризуються поєднанням стебла кшРНК і петлі мікроРНК; 3) молекули субтипу штучної мікроРНК становлять собою послідовність кшРНК, фланковані послідовностями мікроРНК (рис. 6). Також виділяють субтип коротких кшРНК (ккшРНК), послідовність стебла яких містить 19 або меншу кількість пар нуклеотидів, і вони зазвичай не піддаються розщепленню протеїном Dicer. Канонічні мікроРНК і кшРНК, по суті, обробляються одними і тими ж RNAi-механізмами [25].

Матурація химерних шпильок

Химерні шпильки неканонічних генів мікроРНК транскрибуються в тандемі або як частина іншого типу гена малої РНК. Наприклад, деякі мікроРНК γ-герпесвірусу 68 мишей (MHV68) формуються зі шпильок, що транскрибовані в тандемі з тРНК-подібними молекулами [2].

Матурація miR-451

Особливе місце в популяції мікроРНК посідає miR-451, матурація якої відбувається Dicer-незалежним чином. miR-451 є однією з мікроРНК, що найбільше експресується в еритроцитах хребетних тварин. Дефіцит miR-451 супроводжується розвитком дефектів дозрівання еритроblastів [3]. Молекула miR-451 характеризується незвичайно короткою основою, що складається з 17 базових нуклеотидних пар. Цілком імовірно, 17 нуклеотидних пар недостатньо для розпізнавання цієї молекули протеїном Dicer [35]. Внутрішньоядерний протеїн Drosha розщеплює pri-miR-451, та її розщеплені форми, потрапляючи в цитоплазму клітини, безпосередньо взаємодіють із протеїнами AGO2, які формують типовий 3'-фрагмент, що обрізається полі(А)-специфічною рибонуклеа-

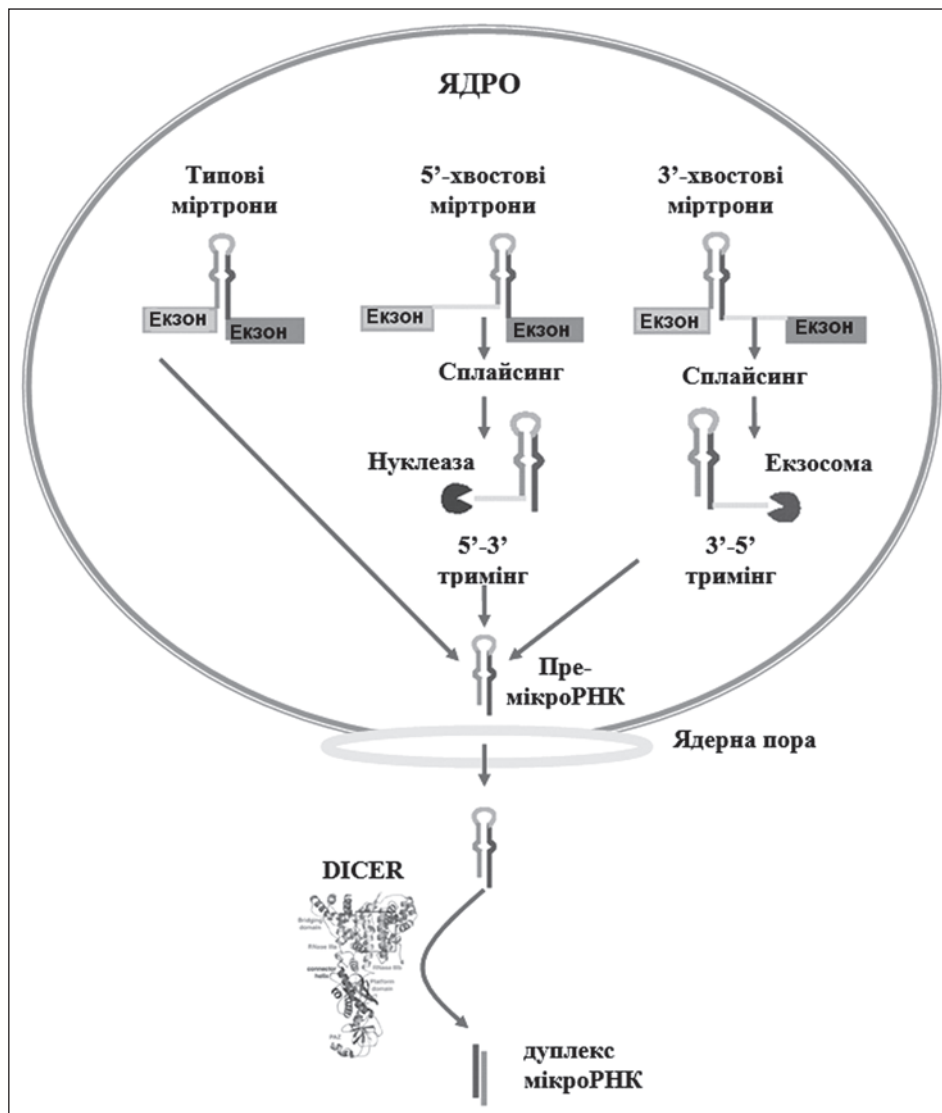


Рисунок 5. Шляхи матурації різних типів мітронів

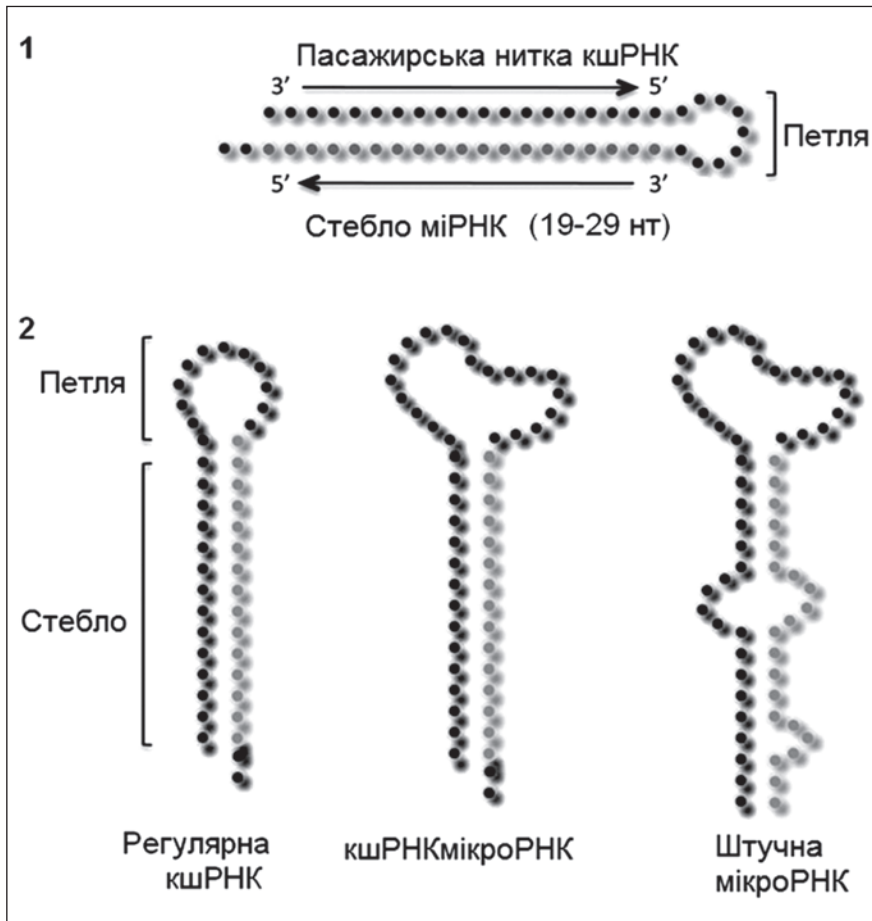


Рисунок 6. Структура короткої шпилькової РНК [25]

Примітка: 1) схематичне наведення типової структури молекули кшРНК. Направляюча нитка – антисмисловий ланцюг (міРНК) зазвичай має довжину від 19 до 29 нуклеотидів (позначена сірим кольором). Пасажи́рська нитка – смисловий ланцюг (кшРНК) (позначена чорним кольором); 2) субтип кшРНК.

зою PARN до зрілої 22/26-nt miR-451. Продемонстровано, що в клітинах, що позбавлені протеїну Dicer, наявні зрілі miR-451 в достатній концентрації [6, 26, 15]. Вважають, що miR-451 становить собою курйозний феномен еволюції мікроРНК [2].

Висновки

Таким чином, формування зрілих мікроРНК відбувається за рахунок утворення РНК-індукованого сайленсингового комплексу RISC. Ядро комплексу RISC складається з мікроРНК, AGO і протеїну з тринуклеотидним повтором 6. Завантаження дцРНК на протеїни AGO і подальше розкручування дуплексних РНК є основними етапами збірки повністю функціонального RISC. Порушення процесингу в цитоплазмі клітини асоційоване з розвитком деяких захворювань людини. Існують альтернативні механізми, які задіяні у формуванні функціонально активних мікроРНК: міртронів, ендогенних коротких РНК, що містять шпильки, химерних шпильок.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та особистої фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Azlan A., Dzaki N., Azzam G. Argonaute: The executor of small RNA function. *J. Genet. Genomics*. 2016, Aug 20. 43(8). 481-494. doi: 10.1016/j.jgg.2016.06.002.
2. Bartel D.P. Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 2018, Mar 22. 173(1). 20-51. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.006.
3. Bianchi N., Zuccato C., Finotti A. et al. Involvement of miRNA in erythroid differentiation. *Epigenomics*. 2012 Feb. 4(1), 51-65. doi: 10.2217/epi.11.104.
4. Caimari F., Kumar A.V., Kurzawinski T. et al. A novel DICER 1 mutation in familial multinodular goiter. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2018, Apr 7. doi: 10.1111/cen.13613.
5. Caviglia J.M., Yan J., Jang M.K. et al. MicroRNA-21 and Dicer are dispensable for hepatic stellate cell activation and the development of liver fibrosis. *Hepatology*. 2017, Nov 1. doi: 10.1002/hep.29627.
6. Cheloufi S., Dos Santos C.O., Chong M.M., Hannon G.J. A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis. *Nature*. 2010, Jun 3. 465(7298). 584-589. doi: 10.1038/nature09092.
7. Connerty P., Ahadi A., Hutvagner G. RNA Binding Proteins in the miRNA Pathway. *Int. J. Mol. Sci*. 2015, Dec 26. 17(1). pii: E31. doi: 10.3390/ijms17010031.
8. Cullen B.R., Cherry S., tenOever B.R. Is RNA interference a physiologically relevant innate antiviral immune response in mammals? *Cell Host Microbe*. 2013, Oct 16. 14(4). 374-378. doi: 10.1016/j.chom.2013.09.011.
9. Curtis H.J., Sibley C.R., Wood M.J. Mirtrons, an emerging class of atypical miRNA. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2012 Sep-Oct. 3(5). 617-632. doi: 10.1002/wrna.1122.
10. Dueck A., Ziegler C., Eichner A. et al. microRNAs associated with the different human Argonaute proteins. *Nucleic Acids Res*. 2012 Oct. 40(19). 9850-9862. doi: 10.1093/nar/gks705.
11. Foulkes W.D., Priest J.R., Duchaine T.F. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat. Rev. Cancer*. 2014 Oct. 14(10). 662-672. doi: 10.1038/nrc3802.
12. Gomez-Escobar N., Almoadel N., Alzahrani O. et al. Translin and Trax differentially regulate telomere-associated transcript homeostasis. *Oncotarget*. 2016, Jun 7. 7(23). 33809-33820. doi: 10.18632/oncotarget.9278.
13. Ha M., Kim V.N. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2014 Aug. 15(8). 509-524. doi: 10.1038/nrm3838.
14. Hata A., Kashima R. Dysregulation of microRNA biogenesis machinery in cancer. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. 2016 May-Jun. 51(3). 121-134. doi: 10.3109/10409238.2015.1117054.
15. Herrera-Carrillo E., Berkhout B. Dicer-independent processing of small RNA duplexes: mechanistic insights and applications. *Nucleic Acids Res*. 2017, Oct 13. 45(18). 10369-10379. doi: 10.1093/nar/gkx779.
16. Janas M.M., Wang B., Harris A.S. et al. Alternative RISC assembly: binding and repression of microRNA-mRNA duplexes by hu-

man Ago proteins. *RNA*. 2012 Nov. 18(11). 2041-2055. doi: 10.1261/rna.035675.112.

17. Juvvuna P.K., Khandelia P., Lee L.M., Makeyev E.V. Argonaute identity defines the length of mature mammalian microRNAs. *Nucleic Acids Res*. 2012 Aug. 40(14). 6808-6820. doi: 10.1093/nar/gks293.

18. Kawamata T., Tomari Y. Making RISC. *Trends Biochem. Sci*. 2010 Jul. 35(7). 368-376. doi: 10.1016/j.tibs.2010.03.009.

19. Kim H., Kim J., Yu Sh., Lee Y.-Y., Park J. et al. A Mechanism for microRNA Arm Switching Regulated by Uridylation. *Molecular Cell*. 2020. 6(78). 1224-1236. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.030>.

20. Kim J.O., Bae J., Kim J. et al. Association of MicroRNA Biogenesis Genes Polymorphisms with Ischemic Stroke Susceptibility and Post-Stroke Mortality. *J. Stroke*. 2018 Jan. 20(1). 110-121. doi: 10.5853/jos.2017.02586.

21. King V.M., Borchert G.M. MicroRNA Expression: Protein Participants in MicroRNA Regulation. *Methods Mol. Biol*. 2017. 1617. 27-37. doi: 10.1007/978-1-4939-7046-9_2.

22. Klein M., Chandradoss S.D., Depken M., Joo C. Why Argonaute is needed to make microRNA target search fast and reliable. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2017 May. 65. 20-28. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.05.017.

23. Kobayashi H., Tomari Y. RISC assembly: Coordination between small RNAs and Argonaute proteins. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016 Jan. 1859(1). 71-81. doi: 10.1016/j.bbagr.2015.08.007.

24. Ladewig E., Okamura K., Flynt A.S. et al. Discovery of hundreds of mirtrons in mouse and human small RNA data. *Genome Res*. 2012 Sep. 22(9). 1634-1645. doi: 10.1101/gr.133553.111.

25. Lambeth L.S., Smith C.A. Short hairpin RNA-mediated gene silencing. *Methods Mol. Biol*. 2013. 942. 205-232. doi: 10.1007/978-1-62703-119-6_12.

26. Langenberger D., Çakir M.V., Hoffmann S., Stadler P.F. Dicer-processed small RNAs: rules and exceptions. *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol*. 2013 Jan. 320(1). 35-46. doi: 10.1002/jez.b.22481.

27. Medley J.C., Panzade G., Zinovyeva A.Y. microRNA strand selection: Unwinding the rule. *WIREs RNA*. 2020. <https://doi.org/10.1002/wrna.1627>.

28. Nakanishi K. Anatomy of RISC: how do small RNAs and chaperones activate Argonaute proteins? *Wiley Interdiscip Rev. RNA*. 2016 Sep. 7(5). 637-660. doi: 10.1002/wrna.1356.

29. Okamura K., Hagen J.W., Duan H. et al. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell*. 2007, Jul 13. 130(1). 89-100. doi: 10.1016/j.cell.2007.06.028.

30. Sheu-Gruttadauria J., MacRae I.J. Structural Foundations of RNA Silencing by Argonaute. *J. Mol. Biol*. 2017, Aug 18. 429(17). 2619-2639. doi: 10.1016/j.jmb.2017.07.018.

31. Tarallo V., Hirano Y., Gelfand B.D. et al. DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammatory and MyD88. *Cell*. 2012, May 11. 149(4). 847-859. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.036.

32. Titov I.I., Vorozheykin P.S. Comparing miRNA structure of mirtrons and non-mirtrons. *BMC Genomics*. 2018, Feb 9. 19(Suppl. 3). 114. doi: 10.1186/s12864-018-4473-8.

33. Tokiyoshi E., Watanabe M., Inoue N. et al. Polymorphisms and expression of genes encoding Argonautes 1 and 2 in autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2018 Feb. 51(1). 35-42. doi: 10.1080/08916934.2017.1416468.

34. Westholm J.O., Lai E.C. Mirtrons: microRNA biogenesis via splicing. *Biochimie*. 2011 Nov. 93(11). 1897-1904. doi: 10.1016/j.biochi.2011.06.017.

35. Yang J.S., Lai E.C. Alternative miRNA biogenesis pathways and the interpretation of core miRNA pathway mutants. *Mol. Cell*. 2011, Sep 16. 43(6). 892-903. doi: 10.1016/j.molcel.2011.07.024.

Отримано/Received 11.03.2021

Рецензовано/Revised 25.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.04.2021 ■

Information about authors

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.

V.L. Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

A.E. Abaturov, V.L. Babych
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

MicroRNA biogenesis.

Part 2. Formation of mature miRNAs. Maturation of non-canonical miRNAs

Abstract. The scientific review presents the biogenesis of miRNAs. To write the article, information was searched using databases Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. The article shows the stages of formation of mature miRNAs. It is noted that duplex RNAs resulting from DICER-mediated cleavage interact with Argonaute (AGO) proteins to form an effector RNA-induced silencing complex (RISC). It is shown that the deficiency of AGO proteins leads to a significant decrease in the amount of miRs, and overexpression of AGO proteins is accompanied by an increase in the level of miRs. The main stages of assembling a fully functional RISC are presented. The first stage is the loading of duplex miRs on AGO proteins. The second stage is the promotion of duplex miRs. Human diseases associated with processing disorders in the cytoplasm of the cell are presented. Numerous alternative mechanisms involved in the formation of functionally active miRs are characterized. There

are three classes of mirtrons: typical mirtrons, 5'-tailed mirtrons and 3'-tailed mirtrons. Endogenous csRNAs resemble Drosha-independent synthetic csRNAs used to experimentally induce gene knockout. Chimeric hairpins of non-canonical miR genes are transcribed in tandem or as a part of another type of small RNA gene. Thus, the formation of mature miRs occurs due to the formation of the RISC complex. The core of the RISC complex consists of microRNA, AGO and protein with a trinucleotide repeat 6. Loading dsRNA on AGO proteins and subsequent promotion of duplex RNA are the main stages of assembly of a fully functional RISC. Disorders of processing in the cytoplasm of the cell are associated with the development of some human diseases. There are alternative mechanisms involved in the formation of functionally active miRs: mirtrons, endogenous short RNAs containing hairpins, chimeric hairpins.

Keywords: microRNA (miRNA; miR); maturation of miRNA; Argonaute proteins; RNA-induced silencing complex; review

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латинцею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIFF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність

конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID id).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHC тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо

(«consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно випливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується двома мовами (українською та англійською) після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).

Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У списку літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело

перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам даного рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагиату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора (Абатуров Олександр Євгенович):
alexabaturov@i.ua,

або відповідального секретаря (Борисова Тамара Петрівна):
toma.inform@gmail.com,

або через форму надсилання рукопису на сайті

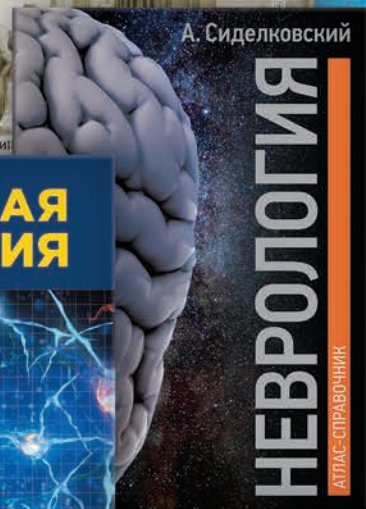
<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). **Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»).** ■



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599854 від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1, 2}
- у період годування груддю^{1, 2}
- у дорослих та дітей^{1, 2}

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та у спеціалізованій пресі для медичних та фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (IODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (IODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду, допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмалогліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакогруппа.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. **Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду.** Код АТХ Н03СА. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йоддефіцитного зоба після хирургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йоддефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражені гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономних аденом, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Паламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетикоформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брека). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят

та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономної щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричний йодом, бульозна або туберозна йододерма, експлозативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інших знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймають після їди та запивають достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3 років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, Р.П. № UA/0156/01/02. Виробник, BERLIN-CHEMIE AG, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

** Згідно з даними роздрібною аудиту системи дослідження ринку «Фармаксplorер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Ж03С за період січень – листопад 2020 р. UA_Jod_04-2021_V1_Press_Material затверджено 12.02.2021.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, РП № UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГЛБХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**