

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 17, № 3, 2022

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

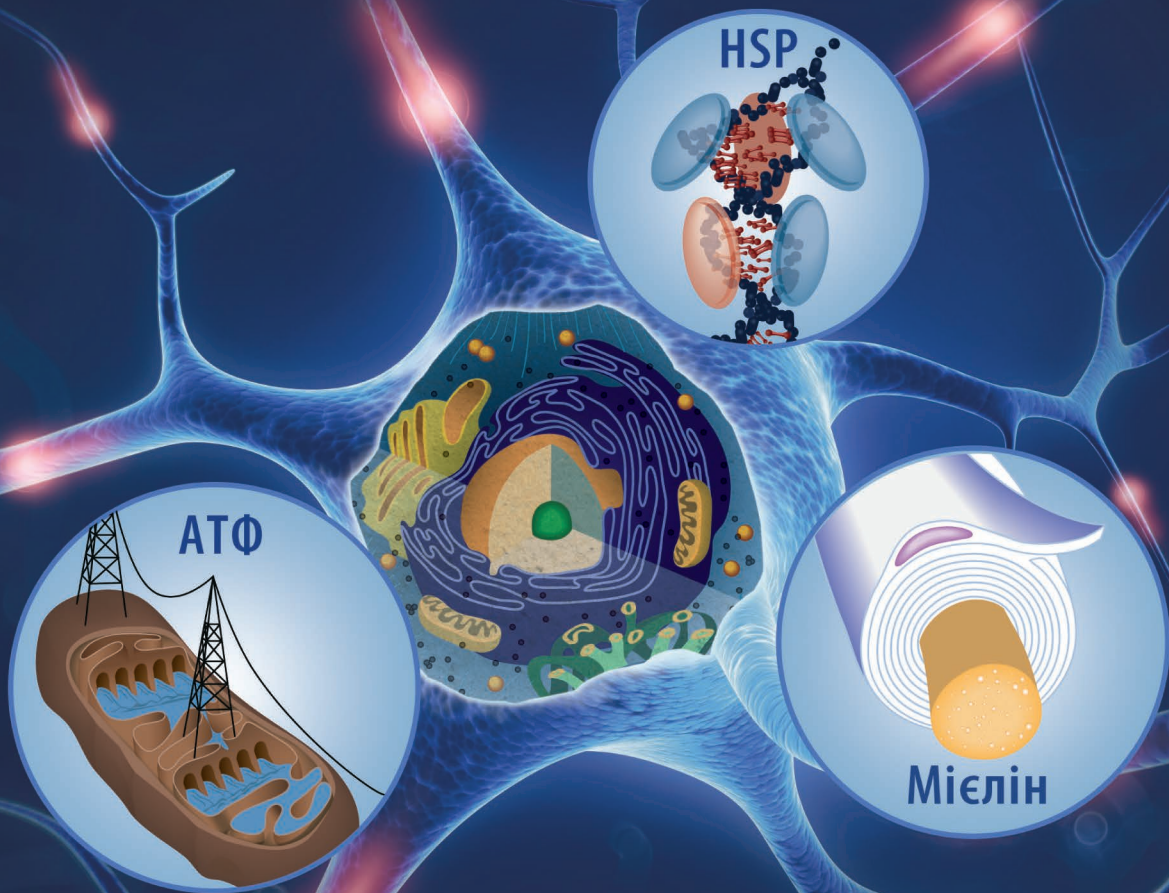
Том 17, № 3, 2022

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



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 інвалідизацію 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 Цереброкурину: 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 активізації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозаїчне руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон 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 Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромі Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралізі з психоомовною затримкою (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'яких паралічів. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сімільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова 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. Доцільні 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 № UA751601/01 від 17.01.2018

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 17, № 3, 2022

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



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 3, 2022

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

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати info@mif-ua.com
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

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
Дніпровського державного медичного університету
від 30.08.2022 р., протокол № 14

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. 6,51
Зам. 2022-сн-121. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
E-mail: medredactor@i.ua
(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)
www.mif-ua.com
http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

**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)
Кривопустов С.П. (Київ)
Крючко Т.О. (Полтава)
Леженко Г.О. (Запоріжжя)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)
Омельченко Л.І. (Київ)
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, 2022
© Донецький національний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 17, № 3, 2022

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 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

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 Dnipro State Medical University dated 30/08/2022, Protocol № 14

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 6.51.
Order 2022-ch-121. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107
E-mail: medredactor@i.ua
(Subject: Child's Health Journal)
www.mif-ua.com
http://childshealth.zaslavsky.com.ua

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

Print: Landpress Ltd.

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)
Karimdjanyov 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)
Khaitovych M.V. (Kyiv)
Chernyshova O.Ye. (Lyman)
Guggenbichler J. Peter (Germany)
Landrigan Philip J. (USA)
Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief (Austria)
Vasyl'yeva 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, 2022
© Donetsk National Medical University, 2022
© Zaslavsky O.Yu., 2022

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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



3Mict

Клінічна педіатрія

Страшок Л.А., Турчина С.І., Косовцова Г.В.,
Бузницька О.В., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю.,
Єщенко А.В., Хоменко М.А.

Клініко-лабораторні предиктори формування стеатозу печінки в юнаків із гіпоандрогенією	5
--	---

Леженко Г.О., Захарченко Н.А.

Патогенетична роль деяких
цитокінів у розвитку та перебігу
різних клінічних форм інфекцій
сечовидільної системи в дітей..... 12

Іванько О.Г., Товма А.В., Пацера М.В.,
Соляник О.В., Круть О.С.

Ендотелін, ренін, копептин, тестостерон, естрадіол, остеокальцин та PIVKA-II у підлітків віком 17 років із вперше виявленою артеріальною гіпертензією..... 17

Оболонська О.Ю., Вакуленко Л.І.,
Бадюгіна Л.П., Оболонський О.І.,
Ліхачова І.А., Коврига О.В.

Фактори ризику розвитку ретинопатії у недоношених дітей..... 22

Огляд літератури

Большот Ю.К., Бордїй Т.А., Аліфанова С.В.,
Калічевська М.В.

Інфекція *Staphylococcus aureus*
у дітей: діагностика та лікування
в умовах поширення
антибіотикорезистентності 28

Мавропуло Т.К., Мокія-Сербіна С.О.

Телефонні консультації педіатричних пацієнтів — наскільки це безпечно?.....39

Теоретична медицина

Абатуров О.Е., Бабич В.Л.

Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК.
Частина 2. МікроРНК-опосередкований
посттрансляційний сайленсинг..... 51

Contents

Clinical Pediatrics

L.A. Strashok, S.I. Turchina, G.V. Kosovtsova,
O.V. Buznytska, E.M. Zavelya, M.Yu. Isakova,
A.V. Yeshchenko, M.A. Khomenko

Clinical and laboratory predictors
of hepatic steatosis formation
in adolescent boys
with hypoandrogenism 5

H.O. Lezhenko, N.A. Zakharchenko

The pathogenetic role of some cytokines in the development and course of various clinical forms of urinary tract infections in children 12

*O.H. Ivanko, A.V. Tovma, M.V. Patsera,
O.V. Solovnyk, O.S. Krut*

The levels of endothelin, renin, copeptin, testosterone, estradiol, osteocalcin and PIVKA-II in adolescents aged 17 years with newly diagnosed hypertension 17

*O.Yu. Obolonska, L.I. Vakulenko,
L.P. Badogina, O.I. Obolonskyi,
I.A. Likhachova, O.V. Kovryga*

Risk factors for the development of retinopathy in premature infants	22
--	----

Review of Literature

*Yu.K. Bolbot, T.A. Bordii, S.V. Alifanova,
M.V. Kalichevskaya*

Staphylococcus aureus infection
in children: diagnosis and treatment
in the context of antibiotic
resistance spread 28

T.K. Mavropulo, S.O. Mokia-Serbina

Telephone consultations of pediatric patients — how safe is it?..... 39

Theoretical Medicine

A.E. Abaturov, V.L. Babych

Mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs. Part 2. MicroRNA-mediated post-translational silencing..... 51

Страшок Л.А.^{1, 2}, Турчина С.І.^{1, 3}, Косовцова Г.В.¹, Бузницька О.В.³, Завеля Е.М.^{1, 2},
Ісакова М.Ю.^{1, 2}, Єщенко А.В.^{1, 2}, Хоменко М.А.³

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

³Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Клініко-лабораторні предиктори формування стеатозу печінки в юнаків із гіпоандрогенією

Резюме. Актуальність. Установлений патогенетичний взаємозв'язок між наявністю гіпогонадизму в чоловіків і порушеннями вуглеводного й ліпідного обмінів дає можливість припустити наявність патогенетичних паралелей між дефіцитом тестостерону (Тст) і формуванням неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). **Мета:** виявити прогностичні чинники, які сприяють формуванню стеатозу печінки в юнаків із гіпоандрогенією (ГА). **Матеріали та методи.** Обстежені 157 юнаків віком 14–18 років із затримкою статевого дозрівання. Визначалися рівні Тст, γ -глутамілтрансептидази, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, загального білірубину і його фракцій, ліпідний спектр у сироватці крові, індекс НОМА-IR, проводилось ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи. Для визначення значущих прогностичних ознак щодо формування порушень функціонального стану гепатобіліарної системи використані системно-інформаційний аналіз, методика неоднорідної послідовної статистичної процедури Вальда. **Результати.** Хворі з ГА були розподілені на групи за показниками Тст: гіпоандрогенія 0-го ст. — 13 (12 %); гіпоандрогенія 1-го ст. — 18 (17 %), гіпоандрогенія 2-го ст. — 22 (21 %) юнаки, а з найнижчим умістом Тст — 53 (50 %) юнаки. Зростання ступеня ГА супроводжувалось тенденцією до підвищення рівня печінкових ферментів. У 75 % хворих виявляються патологічні зміни рівня ліпідів. Підвищення індексу НОМА-IR вірогідно частішим було у юнаків з ГА 3-го ст. (45 %) порівняно з хворими з ГА 0-го ст. (25 %), $\chi^2 < 0,05$. За даними УЗД ознаки стеатогепатозу відзначались майже в третини юнаків із гіпоандрогенією. Частота збільшення печінки в юнаків із ГА зростала відповідно до ступеня андрогенної недостатності та була вірогідно вищою в юнаків із ГА 3-го ст. порівняно з хворими з ГА 0-го ст. (47 та 23 % відповідно). Майже у третини юнаків із гіпоандрогенією виявлені УЗ-ознаки стеатозу підшлункової залози незалежно від ступеня дефіциту андрогенів. Значущими інформативними прогностичними чинниками щодо формування НАЖХП визначені надлишкова вага або ожиріння, підвищення активності амінотрансфераз, вмісту ХС ЛПНЩ, коефіцієнта атерогенності, наявність інсулінорезистентності за індексом НОМА. Прогностично несприятливими щодо ризику розвитку стеатозу печінки визначилися рівні Тст від 12,0 до 8,0 нмоль/л. **Висновки.** До прогностично значущих чинників формування стеатозу печінки в юнаків із гіпоандрогенією відносяться: наявність інсулінорезистентності за індексом НОМА, підвищений або нормальний індекс маси тіла, підвищення рівня ХС ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності, зниження вмісту тестостерону та підвищення активності АЛТ та АСТ.

Ключові слова: юнаки; гіпоандрогенія; неалкогольна жирова хвороба печінки

Вступ

Збереження здоров'я нації є першочерговою медико-соціальною проблемою, у вирішенні якої беруть участь фахівці на всіх рівнях надання медичної допомоги. Здоров'я підлітків, як важлива складова цієї проблеми, залежить багато в чому від якості довкілля, умов

освіти та навчання, виховання в сім'ї, матеріальної забезпеченості, побуту, організації медичного обслуговування. Особливістю перебігу захворювань у сучасних умовах є поліморбідність та коморбідність, які обумовлені сукупністю патологічних процесів в індивіда, які діагностуються як нозологічні форми, синдроми,

клініко-діагностичні ознаки та симптоми. Особливості патогенезу багатьох неінфекційних захворювань досить часто залежать від статі хворого, що нерідко впливає на прояви та перебіг цих захворювань. У той же час наявність тих чи інших захворювань впливає на стан репродуктивної системи. Україн важливого значення це набуває в підлітковому віці, тому що саме процеси статевого дозрівання формують репродуктивний потенціал як індивіда, так і країни в цілому.

Останніми роками багато досліджень присвячені вивченню витоків формування метаболічного синдрому. Доведено, що основні складові метаболічного синдрому починають формуватися саме в підлітковому віці [1–3, 7, 8, 12, 16]. По-перше, це стосується серцево-судинних захворювань, висока смертність від яких призвела до зміщення акцентів у практичній охороні здоров'я на первинному рівні на діагностику і лікування саме кардіоваскулярної патології. У той же час більшість дослідників розглядають неалкогольний стеатогепатоз, що є початковою стадією неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), як фактор ризику кардіоваскулярних захворювань, що сприяє їх прогресуванню [3, 7, 8, 12, 13]. Незважаючи на те, що формально діагностика й лікування НАЖХП є сферою діяльності гастроентеролога, насправді це мультидисциплінарне захворювання. Саме тому в даний час активно обговорюється питання про розгляд НАЖХП як печінкового компонента метаболічного синдрому [5, 8, 14].

На сьогодні встановлено патогенетичний взаємозв'язок між наявністю гіпогонадізму в чоловіків і порушеннями вуглеводного й ліпідного обміну [9, 11, 12, 16]. Такий тісний взаємозв'язок між цими станами дає можливість припустити наявність патогенетичних паралелей між дефіцитом тестостерону (Тст) і формуванням НАЖХП. Однак у сучасній літературі лише поодинокі роботи присвячені пошуку зв'язку між гіпогонадізмом і НАЖХП. Визначення взаємного впливу НАЖХП та стану гіпоандрогенії (ГА) в юнаків є актуальною проблемою, тому що на початку формування цих коморбідних станів можуть бути досить ефективними профілактичні та лікувальні заходи.

Мета дослідження: виявити прогностичні чинники, які сприяють формуванню стеатозу печінки в юнаків із гіпоандрогенією.

Матеріали та методи

Нами були обстежені 157 юнаків віком від 14 до 18 років із затримкою статевого дозрівання (ЗСД). ЗСД I ступеня була у 76 юнаків (48 %), ЗСД II ступеня — у 60 (38 %), ЗСД III ступеня — у 21 юнака (14 %). У половини хворих було виявлено дефіцит маси тіла, у 62 юнаків (34 %) визначалась нормальна маса тіла, у 13 (8 %) — надлишкова вага та в 13 (8 %) — ожиріння. Для об'єктивізації андрогенного статусу у хворих було визначено вміст тестостерону. Залежно від ступеня гіпоандрогенії пацієнтів було розподілено на групи [3]:

- 0-ва група: рівень Тст був в межах до 12,0 нмоль/л;
- 1-ша група: підлітки, у яких рівень Тст був в межах від 12,0 до 8,0 нмоль/л;

— 2-га група: підлітки, у яких рівень Тст був в межах від 7,0 до 4,0 нмоль/л;

— 3-тя група: підлітки, у яких рівень Тст був менший ніж 4,0 нмоль/л.

У кожній групі юнаків було розподілено за наявністю або відсутністю ознак НАЖХП. Діагноз НАЖХП було встановлено за клініко-лабораторними та ультразвуковими ознаками [4, 8, 14].

Морфофункціональний стан гепатобіліарної системи вивчали із застосуванням ультразвукового дослідження за загальноприйнятою методикою на апараті «SLE-101 PC» MEDELCOM (УЗ-ознаки стеатозу печінки: помірна гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми та зменшення звукопровідності. УЗ-ознаки стеатозу підшлункової залози: підвищення ехогенності паренхіми, нечіткі контури органа, підвищення зернистості [4, 6, 8, 10]. Проведено біохімічне дослідження крові уніфікованими методами. Визначення рівня γ -глутамілтрансептидази (ГГТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ)¹, лужної фосфатази (ЛФ) проводили за допомогою стандартного набору фірми «СпайнЛаб» (Україна) на спектрофотометрі «SOLAR PV 1251С», загального білірубину і його фракцій, загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в сироватці крові проводили на напівавтоматичному фотометрі «Cormay Multi» (Польща) за допомогою стандартних наборів фірми «СпайнЛаб» (Україна).

Рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ, ммоль/л), коефіцієнта атерогенності (КА, Од) розраховували за формулами: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХ} - \text{ХС ЛПВЩ} - (\text{ТГ}/2,2)$; $\text{КА} = (\text{ЗХ} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}$.

Для оцінки наявності інсулінорезистентності визначався індекс НОМА = $(\text{G0} \cdot \text{Ins0})/22,5$, де G0 — рівень глюкози плазми крові натще, ммоль/л; Ins0 — вміст імунореактивного інсуліну у сироватці крові натще, мкОД/мл.

У групах досліджень розраховували середню величину (М), середню помилку показників (m), референтний інтервал для значень досліджуваних показників контрольної групи ($M \pm m$ за $p < 0,05$). Для визначення вірогідності відмінностей показників використовували параметричні та непараметричні критерії: Ст'юдента, Вілкоксона — Манна — Уїтні та критерій справжньої значущості (HSD Тьюкі).

Для вивчення взаємозв'язків між змінними проводили кореляційний аналіз із визначенням парних коефіцієнтів (Пірсона і Спірмена), що вказують на ступінь (тісноту) зв'язку між статистичними чинниками.

Для визначення значущих прогностичних клініко-анамнестичних та гормонально-метаболічних ознак щодо формування порушень функціонального стану гепатобіліарної системи при ГА використовувався системно-інформаційний аналіз, методика неоднорідної послідовної статистичної процедури Вальда із застосу-

¹ Верхня межа норми АЛТ для хлопців, за рекомендаціями NASPGHAN, 2017, становить 26 Од/л [15].

ванням інформаційної міри Кульбака. Якщо величина загальної інформативності ознаки $I_j < 0,3$, результат вважався статистично невірним. Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилися з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0.

Результати та обговорення

Патологічні прояви з боку органів травлення мали місце у 106 (68 %) юнаків. Хворі з гіпоандрогенією були розподілені на групи за показниками рівня андрогенної насиченості: гіпоандрогенія 0-го ст. — 13 юнаків (12 %); гіпоандрогенія 1-го ст. — 18 (17 %), гіпоандрогенія 2-го ст. — 22 юнаки (21 %), а з найнижчим вмістом тестостерону в дослідження були включені 53 юнаки (50 %).

У клінічний симптоматиці в обстежених підлітків визначалися больовий та диспептичний синдроми незалежно від ступеня ГА (рис. 1, 2). У всіх хворих були скарги диспептичного характеру, а болі у животі відмічались у 73 юнаків (67 %), з переважною локалізацією у верхніх відділах живота, причому в половини — після прийому їжі, а у третини — натще. Порушення моторики травного тракту (печія та відрижка) зустрічались у 59 % хворих. Половина обстежених юнаків скаржилась

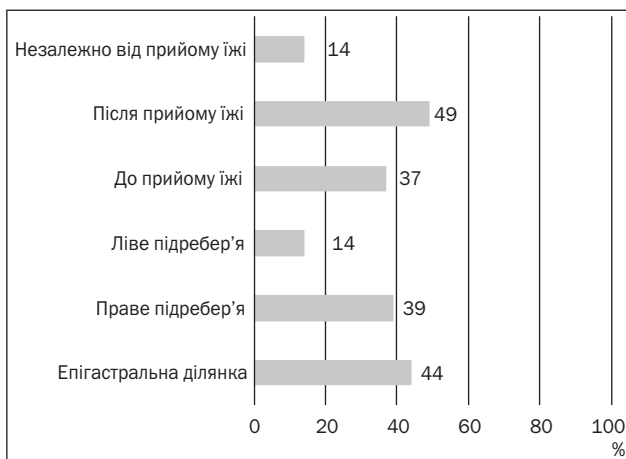


Рисунок 1. Скарги на болі в животі у підлітків із гіпоандрогенією (%)

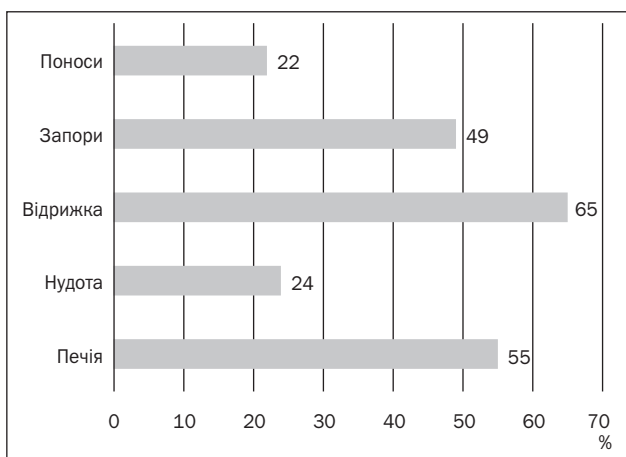


Рисунок 2. Скарги на диспептичні розлади в підлітків із гіпоандрогенією (%)

на запори. У 42 % хворих із гіпоандрогенією апетит був підвищеним, а у 34 % — зниженим.

За даними анамнезу, у групі юнаків із гіпоандрогенією та патологією з боку травної системи було виявлено обтяжену спадковість щодо захворювань репродуктивної системи у 13 (12 %) хворих, щодо ожиріння — у 19 (18 %) юнаків. Потрібно відзначити, що обтяжена щодо ожиріння спадковість зустрічалась тільки у хворих із гіпоандрогенією 3-го ступеня. Щодо гастроентерологічної патології, батьки обстежених хворих мали захворювання органів травлення лише в 7 (6,6 %) юнаків.

При пальпації живота (рис. 3) не було виявлено різниці в симптомах залежно від ступеня гіпоандрогенії. У більшості підлітків було виявлено болючість при пальпації в епігастрії та правому підреб'ї, у третини хворих також відмічалась болючість у лівому підреб'ї. У 32 % юнаків пальпаторно визначалось незначне збільшення печінки (на 1–2 см нижче від реберної дуги). У 4 % юнаків із гіпоандрогенією були виявлені позитивні міхурові симптоми.

Загальноприйняті біохімічні дослідження функцій печінки визначили, що середні рівні загального білірубіну та печінкових ферментів знаходились у межах норми та статистично значуще не відрізнялись по групах. Але зростання ступеня ГА супроводжувалося тенденцією до підвищення рівня досліджених ферментів. Отримані дані свідчать про те, що в юнаків із гіпоандрогенією значущих порушень функціонального стану печінки, ймовірно, ще немає (табл. 1). При порівнянні частоти збільшення вмісту АЛТ вище від верхньої межі норми встановлено, що при зростанні андрогенного дефіциту активність цього ферменту, яка є однією зі скринінгових ознак НАЖХП, зростає. Так, у групі хворих з 0-м ступенем зниження рівня тестостерону підвищення активності АЛТ (> 26 Од/л) реєструвалось у 25 %, а при найбільш вираженій ГА визначалась майже вдвічі частіше у 48 % юнаків ($\chi^2 < 0,05$).

Дані щодо ліпідного спектра крові в юнаків із гіпоандрогенією подані в табл. 2.

Аналіз показників ліпідного спектра крові в дітей та підлітків із гіпоандрогенією показав, що у 75 % хворих виявляються патологічні зміни рівня ліпідів, у тому

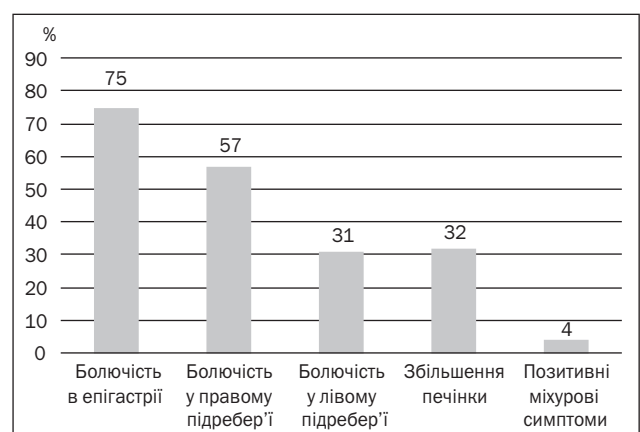


Рисунок 3. Результати об'єктивного дослідження органів черевної порожнини в підлітків із гіпоандрогенією (%)

числі у 42 % — підвищення рівня загального холестерину, у 47 % — зниження вмісту ХС ЛПВЩ та підвищення рівня ТГ, у 57 % — підвищення рівня ХС ЛПНЩ та КА. Слід відмітити, що саме підвищений вміст ХС ЛПНЩ вірогідно частіше визначався у юнаків із ГА 3-го ст. порівняно з хворими, у яких значення тестостерону були на нижній межі норми (відповідно 60 та 44 %, $\chi^2 < 0,01$). Тобто зміни в ліпідогамі атерогенної спрямованості наростали пропорційно дефіциту андрогенів.

Що стосується вуглеводного обміну, то рівень глюкози натще майже у всіх юнаків із ГА не перевищував верхньої межі норми. Визначення стану інсулінорезистентності за підвищенням індексу НОМА-IR вірогідно частішим було в юнаків із ГА 3-го ст. (45 %) порівняно з хворими з ГА 0-го ст. (25 %), $\chi^2 < 0,05$. Слід підкреслити, що в більшості обстежених юнаків мала місце недостатня відповідно до віку маса тіла. Лише в групі хворих із ГА 3-го ст. в 10 юнаків (19 %) визначались надлишкова маса тіла та ожиріння.

Для уточнення морфофункціонального стану печінки проводилось ультразвукове дослідження (табл. 3, рис. 4).

При проведенні УЗД було встановлено збільшення розмірів печінки та підвищення ехогенності печінки у 32 % обстежених із гіпоандрогенією. Таким чином, за даними УЗД, ознаки стеатогепатозу відзначались майже у третини юнаків із гіпоандрогенією. Причому частота збільшення печінки в юнаків із ГА зростала відповідно до ступеня андрогенної недостатності та була вірогідно вищою в юнаків із ГА 3-го ст. порівняно з хворими з ГА 0-го ст. Збільшення розмірів жовчного міхура зустрічалось практично у всіх обстежених із гіпоандрогенією, а наявність згустків жовчі (біліарного сладжу) виявлена більше ніж у половини хворих незалежно від ступеня ГА. У 76 % юнаків із ГА УЗ-дослідження виявило аномалії форми жовчного міхура, що може призводити до застою жовчі. Привертає увагу той факт, що майже у третини юнаків із гіпоандрогенією виявлено УЗ-ознаки стеатозу підшлункової залози незалежно від ступеня дефіциту андрогенів.

Отримані нами результати вказують на те, що в юнаків із ГА на фоні метаболічних порушень має місце формування як стеатозу печінки, так і стеато-

Таблиця 1. Показники біохімічного аналізу крові в юнаків із гіпоандрогенією та патологією органів травлення ($M \pm m$)

Показник	ГА 0-го ст., n = 13	ГА 1-го ст., n = 18	ГА 2-го ст., n = 22	ГА 3-го ст., n = 53
АЛТ, Од/л	21,60 ± 3,44	21,25 ± 2,92	20,00 ± 2,22	25,89 ± 1,78
АСТ, Од/л	24,75 ± 4,86	20,00 ± 2,44	21,35 ± 1,83	26,90 ± 1,56
ЛФ, Од/л	477 ± 112	389 ± 98	412 ± 49	371 ± 20
ГГТ, Од/л	14,67 ± 2,17	15,67 ± 1,18	14,13 ± 0,8	16,87 ± 0,67
Загальний білірубін, мкмоль/л	15,85 ± 3,76	17,23 ± 2,76	14,54 ± 0,54	14,48 ± 0,43

Таблиця 2. Показники ліпідного спектра крові в юнаків із гіпоандрогенією ($M \pm m$)

Групи хворих	ХС, ммоль/л (4,2 ± 0,2)	ТГ, ммоль/л (0,85 ± 0,07)	ХС ЛПВЩ, ммоль/л (1,62 ± 0,11)	ХС ЛПНЩ, ммоль/л (2,26 ± 0,11)	КА, ум.од. (1,90 ± 0,02)
ГА 0-го ст., n = 13	4,28 ± 0,75	1,09 ± 0,18*	1,46 ± 0,17	2,32 ± 0,33*	1,81 ± 0,22*
ГА 1-го ст., n = 18	4,99 ± 0,36	1,15 ± 0,13*	1,66 ± 0,14	2,79 ± 0,21*	1,96 ± 0,19
ГА 2-го ст., n = 22	4,66 ± 0,31	0,81 ± 0,12	2,26 ± 0,11	2,05 ± 0,34*	1,31 ± 0,21
ГА 3-го ст., n = 53	5,08 ± 0,21	1,19 ± 0,12*	1,69 ± 0,09	2,85 ± 0,18*	2,11 ± 0,16

Примітка: * — $p \leq 0,001$ — вірогідність порівняно з контрольними показниками (вказані у скобках).

Таблиця 3. Дані УЗ-дослідження органів черевної порожнини в юнаків із гіпоандрогенією (%)

Показник	ГА 0-го ст., n = 13	ГА 1-го ст., n = 18	ГА 2-го ст., n = 22	ГА 3-го ст., n = 53
Ознаки стеатозу печінки	23*	22	23	47
Ознаки стеатозу підшлункової залози	38	28	27	41
Збільшення розмірів жовчного міхура	78	85	77	88
Зміни форми жовчного міхура	55	80	64	85
Біліарний сладж	50	63	64	46

Примітка: * — $\chi^2 < 0,01$ — вірогідність різниці між групами ГА 0-го ст. та ГА 3-го ст.

зу підшлункової залози, що при прогресуванні може призводити до формування її зовнішньосекреторної недостатності. Також гіпотонія жовчного міхура, особливо в поєднанні з неоднорідністю жовчі, є несприятливою прогностичною ознакою щодо розвитку жовчнокам'яної хвороби.

На підставі проведеного дослідження було визначено найбільш інформативні ознаки щодо формування НАЖХП у юнаків із ГА та розраховано їх прогностичні коефіцієнти (ПК) (табл. 4).

Таким чином, проведення медико-статистичної процедури прогнозування щодо формування стеатозу печінки (стадія НАЖХП) у юнаків із ГА виявило, що значущими інформативними прогностичними чинниками є надлишкова вага або ожиріння, підвищення активності амінотрансфераз, вмісту ХС ЛПНЩ і, від-

повідно, коефіцієнта атерогенності, наявність інсулінорезистентності за індексом НОМА. Це збігається з сучасними поглядами на патогенез НАЖХП. Але саме наше дослідження довело, що навіть нормальна маса тіла за ІМТ, нормальні показники коефіцієнта атерогенності можуть сприяти формуванню НАЖХП. Що стосується дефіциту тестостерону, то прогностично несприятливими щодо ризику розвитку стеатозу печінки визначились рівні від 12,0 до 8,0 нмоль/л. Таким чином, навіть не наднизький уміст андрогенів може сприяти формуванню НАЖХП. Можливо, досить низький рівень тестостерону надає поштовх метаболічним порушенням або підтримує їх і стає тригером щодо формування стеатозу печінки. У подальшому до прогресування коморбідної патології можуть залучатися й інші чинники, природа яких потребує уточнення. З іншого боку, можливо, формування та прогресування НАЖХП посилює дефіцит андрогенів.

Висновки

- 1. У третини юнаків із гіпоандрогенією, за даними УЗД, є ознаки НАЖХП на стадії стеатозу. Частота виявлення НАЖХП підвищується на фоні збільшення дефіциту андрогенів.
- 2. У третини юнаків із гіпоандрогенією є УЗ-ознаки стеатозу підшлункової залози незалежно від ступеня ГА.
- 3. У 73 % юнаків із гіпоандрогенією виявлено дисфункціональні розлади біліарного тракту, а саме гіпотонію жовчного міхура незалежно від ступеня ГА та аномалій форми жовчного міхура, що сприяє застою жовчі.

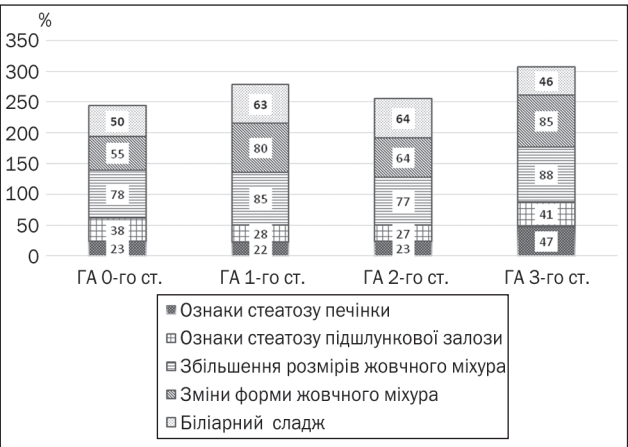


Рисунок 4. Дані УЗД у юнаків із гіпоандрогенією

Таблиця 4. Прогностичні коефіцієнти та їх інформативність щодо формування НАЖХП у юнаків із гіпоандрогенією

Ознаки	Градації ознак	ПК	Інформативність	Загальна інформативність
ІМТ	Норма	-2,26	0,17	1,38
	Дефіцит МТ	3,74	0,48	
	Надлишок МТ або ожиріння	-6,32	0,73	
АЛТ	Підвищена	-1,56	0,10	0,36
	Норма	0,89	0,06	
АСТ	Підвищена	-4,56	0,30	0,44
	Норма	0,65	0,04	
ХС ЛПНЩ	Підвищений	-1,46	0,15	0,3
	Норма	1,72	0,15	
КА	Підвищений	-1,25	0,07	1,09
	Норма	0,90	0,05	
ГА	Тст до 12,0 нмоль/л	-3,52	0,18	0,8
	Тст від 12,0 до 8,0 нмоль/л	-5,74	0,32	
	Тст від 7,0 до 4,0 нмоль/л	4,07	0,29	
	Тст нижче від 4,0 нмоль/л	0,43	0,02	
НОМА	Підвищений	-5,90	1,53	2,67
	Норма	4,37	1,14	

4. У половини юнаків із гіпоандрогенією виявлено УЗ-ознаки жовчнокам'яної хвороби незалежно від ступеня ГА.

5. У 75 % юнаків із ГА та гепатобіліарною патологією виявлено дисліпідемію атерогенної спрямованості.

6. До прогностично значущих чинників формування стеатозу печінки в юнаків із гіпоандрогенією відносяться: наявність інсулінорезистентності за індексом НОМА, підвищений або нормальний індекс маси тіла, підвищення рівня ХС ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності, зниження вмісту тестостерону та підвищення активності АЛТ та АСТ.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про необхідність включення до діагностичного алгоритму в юнаків із гіпоандрогенією показників ліпідограми, активності АЛТ та АСТ, УЗД печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози. Для профілактики та лікування гепатобіліарної патології в юнаків із ГА може бути доцільним застосування дієтичної корекції, гепатопротекторів (препаратів ліпоевої кислоти, есенціальних фосфоліпідів), призначення препаратів урсодезоксихолевої кислоти в разі наявності біліарного складу.

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

Інформація щодо внеску авторів. Страшок Л.А., Турчина С.І. — концепція та дизайн, Косовцова Г.В., Бузницька О.В., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю., Єщенко А.В., Хоменко М.А. — збір та обробка матеріалів, Страшок Л.А., Завеля Е.М., Бузницька О.В., Хоменко М.А. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Зелінська Н.Б. Ожиріння та метаболічний синдром у дітей. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2013. № 4(45). С. 62–72. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(45\).2013.78635](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(45).2013.78635)
2. Мкртумян А.М., Егшатян Л.В. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин. Ожирение и метаболизм. 2017. Т. 14. № 3. С. 19–24. <https://doi.org/10.14341/OMET2017319-24>
3. Турчина С.І., Костенко Т.П., Косовцова Г.В., Вародова О.В. Критерії визначення гіпоандрогенії у хлопчиків-підлітків. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2020. № 4. С. 14–19. <https://doi.org/10.30978/UJPE2020-4-14>
4. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення.
5. Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Турчина С.І. та ін. Механізми формування стеатозу печінки в юнаків із гіпоандрогенією. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021. № 1(57). С. 79–83. <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.79-83>

6. Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю. Клініко-сонографічні особливості стеатозу підшлункової залози у дітей з надмірною вагою та ожирінням. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51. № 4. С. 249–256. <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.51.4.2017.119290>

7. Antonio L., Wu F.C., O'Neill T.W. et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. № 4. P. 1396–1404. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4184>

8. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018. Vol. 67. № 1. P. 328–357. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>

9. Cunningham G.R. Testosterone and metabolic syndrome. *Asian J. Androl.* 2015. Vol. 17. № 2. P. 192–196.

10. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. № 6. P. 1388–1402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>

11. Ebrahimi F., Christ-Crain M. Metabolic syndrome and hypogonadism — two peas in a pod. *Swiss Med. Wkly.* 2016. Vol. 21. № 146. P. 4283. <https://doi.org/10.4414/smww.2016.14283>

12. Khazai B., Golden S.H., Colangelo L.A. et al. Association of endogenous testosterone with subclinical atherosclerosis in men: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2016. Vol. 84. № 5. P. 700–707. <https://doi.org/10.1111/cen.12997>

13. Mody A., White D., Kanwal F., Garcia J.M. Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc. Endocrinol.* 2015. Vol. 4. № 3. P. 83–89. <http://dx.doi.org/10.1097/XCE.000000000000057>

14. Степанов Ю.М., Абатуров О.Є., Завгородня Н.Ю., Скрида І.Ю. Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (І частина). *Гастроентерологія*. 2015. № 2. С. 99–107.

15. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E. et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 64. № 2. P. 319–334. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>

16. Winter A.G., Zhao F., Lee R.K. Androgen deficiency and metabolic syndrome in men. *Transl. Androl. Urol.* 2014. Vol. 3. № 1. P. 50–58. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.01.04>

Отримано/Received 02.06.2022

Рецензовано/Revised 15.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 22.06.2022 ■

Information about authors

L.A. Strashok, MD, PhD, Professor, Head of the Department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; phone: +38 (0572) 62 70 45, +38 (050) 218 99 91; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9683-4776>
S.I. Turchina, MD, PhD, senior researcher, Head of the department of endocrine pathology and puberty, SI "Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine"; professor of the Department of hygiene and social medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: svetlanaturchina00@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>
G.V. Kosovtsova, PhD, senior scientific researcher of endocrinology pathology and puberty, SI "Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine"; Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7737-1518>
O.V. Buznytska, PhD, associate professor of the department of pediatrics 2, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: elena.buznytska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6293-1933>

E.M. Zavylya, PhD, associate professor of the department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics and pediatric cardiorheumatology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: emzav@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9887-0159>

M.Yu. Isakova, PhD, associate professor of the department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics and pediatric cardiorheumatology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7014-7417>

A.V. Yeshchenko, PhD, associate professor of the department of pediatrics and rehabilitation, SI "Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics and pediatric cardiorheumatology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8536-1643>

M.A. Khomenko, PhD, assistant of the department of pediatrics № 2, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kh.margaryta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4747-3828>

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

Information about the authors' contribution. L.A. Strashok, S.I. Turchina — concept and design; G.V. Kosovtsova, O.V. Buznytska, E.M. Zavylya, M.Yu. Isakova, A.V. Yeshchenko, M.A. Khomenko — collection and processing of materials; L.A. Strashok, E.M. Zavylya, O.V. Buznytska, M.A. Khomenko — analysis of the obtained data, writing the text.

L.A. Strashok^{1, 2}, S.I. Turchina^{1, 3}, G.V. Kosovtsova¹, O.V. Buznytska³, E.M. Zavylya^{1, 2}, M.Yu. Isakova^{1, 2}, A.V. Yeshchenko^{1, 2}, M.A. Khomenko³

¹State Institution "Institute of Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Clinical and laboratory predictors of hepatic steatosis formation in adolescent boys with hypoandrogenism

Abstract. Background. The established pathogenetic link between the presence of hypogonadism in males and disorders of carbohydrate and lipid metabolism makes it possible to assume the presence of pathogenetic parallels between testosterone deficiency and the formation of non-alcoholic fatty liver disease. The purpose of the study was to identify prognostic factors that contribute to the formation of hepatic steatosis in adolescent boys with hypoandrogenism (HA). **Materials and methods.** The study involved 157 adolescent boys with delayed puberty aged 14–18 years. The level of testosterone, γ -glutamyltransferase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin and its fractions, blood lipids, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) were determined, and an ultrasound examination of the hepatobiliary system was carried out. A system-informational analysis, the methodology of the non-homogeneous sequential Wald statistical procedure was used to determine the significant prognostic signs regarding the formation of violations of the functional state of the hepatobiliary system. **Results.** Patients with HA were divided into groups according to testosterone level: stage 0 hypoandrogenism — 13 (12 %), stage 1 hypoandrogenism — 18 (17 %), stage 2 hypoandrogenism — 22 (21 %), and hypoandrogenism 3 stage with the lowest content of testosterone — 53 (50 %) of adolescent boys. An increase in HA stage was associated with a tendency to an increase in the level of liver enzymes. Pathological changes in the lipid content were detected in 75 % of patients. An

increase in the HOMA-IR was reliably more frequent in adolescent boys with the HA stage 3 (45 %) compared to the patients with HA stage 0 (25 %), $\chi^2 < 0.05$. Ultrasound examination revealed signs of steatohepatosis in almost a third of adolescent boys with HA. The frequency of liver enlargement in HA increased according to the stage of androgen insufficiency and was significantly higher in patients with HA stage 3 compared to those with HA stage 0 (47 and 23 %, respectively). Almost one third of adolescent boys with HA had ultrasound signs of pancreatic steatosis, regardless of the stage of androgen deficiency. Overweight or obesity, increased activity of aminotransferases, the content of low-density lipoprotein cholesterol, atherogenic index, and the presence of insulin resistance according to the HOMA-IR were identified as significant informative prognostic factors for the formation of non-alcoholic fatty liver disease. Testosterone level from 12.0 to 8.0 nmol/l turned out to be prognostically unfavorable in terms of the risk of developing hepatic steatosis. **Conclusions.** Prognostically significant factors for the formation of hepatic steatosis in adolescent boys with HA include the presence of insulin resistance according to the HOMA-IR, elevated or normal body mass index, an increase in low-density lipoprotein cholesterol level, and atherogenic index, a decrease in testosterone level, an increase in the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase.

Keywords: adolescent boys; hypoandrogenism; non-alcoholic fatty liver disease

The pathogenetic role of some cytokines in the development and course of various clinical forms of urinary tract infections in children

Abstract. Background. The purpose of the research: to study the content of interleukin-6 and interleukin-15 cytokines in the blood serum of children with urinary tract infection and to establish their pathogenetic role in the development of various clinical forms of the disease. **Materials and methods.** The study groups consisted of 84 children (mean age of 10.0 ± 1.3 years). The main group was divided into subgroups: the first one — 17 children with acute pyelonephritis, the second — 21 patients with chronic pyelonephritis, the third — 16 children with acute cystitis, the fourth subgroup — 10 patients with unspecified urinary tract infections. The control group included 20 relatively healthy children. The content of interleukin-6 and interleukin-15 was evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** It was established that the development of acute urinary tract infections was accompanied by a high level of serum pro-inflammatory interleukin-6. We found the highest level in children with cystitis, which exceeded that of the control group by 2.8 times ($p < 0.01$). In children with acute pyelonephritis, this cytokine was 1.8 times higher ($p < 0.05$). However, patients with chronic pyelonephritis had only a tendency towards its increase ($p > 0.05$). Interleukin-15 in the main group was statistically higher than in controls ($p < 0.05$). In children of subgroups 3 and 4, its level did not differ from that of the control group ($p > 0.05$). However, in subgroups 1 ($p < 0.05$) and 2 ($p < 0.01$), we observed a statistically significant increase in interleukin-15 level. A direct correlation between interleukin-15 content and disease duration ($r = 0.64$, $p < 0.05$) was also found. **Conclusions.** The development of an acute inflammatory process in the urinary tract in children occurs against the background of a marked increase in the expression of interleukin-6, while a chronic inflammatory process develops with a statistically significant increase in the level of interleukin-15 in blood serum.

Keywords: children; infection of the urinary system; cytokines

Introduction

Urinary tract infection (UTI) remains one of the most frequent reasons for visiting a pediatrician. The impact of inflammatory diseases of the urinary system on children's health is significant throughout childhood, from the newborn period to late adolescence [3]. UTIs are the second most common cause of antibiotic prescription in pediatric outpatients, second only to respiratory tract infections [23]. The diagnosis and effective treatment of urinary tract infections, despite their high prevalence, still pose significant challenges due to frequent occurrence, recurrences, and the rampant increase in antibiotic resistance worldwide [12]. Timely detection and adequate treatment of urinary system infections is the primary task of the doctor, because untreated

UTI and frequent recurrences in children can lead to persistent kidney damage (kidney scarring) and, over time, to the development of arterial hypertension, proteinuria, and chronic renal failure [22]. Therefore, it is necessary to understand the pathogenesis of UTI, as well as the body's defense mechanisms.

More and more data indicate a multifaceted role of the innate immune system in the development of UTI, including sanitation from uropathogens and prevention of a damage to the renal parenchyma and scarring [5]. It provides advanced protection against microbial damage and contributes to further activation of the adaptive immune system [19]. The innate immune system also includes local defense mechanisms, such as the bladder wall and uroepithelium,

which are of great importance in limiting the attachment and penetration of pathogens [11]. When various uropathogens violate the physical barriers of the urothelium, they are recognized by Toll-like receptors, which mobilize not only the immune responses of the epithelial cells of the urinary bladder and kidneys, but also induce a persistent urothelial cytokine response [19].

Cytokines are small (15–20 kDa) short-lived proteins that coordinate the development and activity of the immune system [16]. Interleukin-1 (IL-1), IL-6, and IL-8 are often the first cytokines detected in urine after infection. They are produced in response to bacterial infections and are important mediators of inflammation [1, 2]. IL-6 is a multifunctional cytokine that regulates numerous functions of the body, such as the acute phase response [2]. It is currently known that IL-6 stimulates the synthesis of acute phase proteins by the liver, promotes the proliferation and differentiation of B- and T-cells, and activates leukocytopoiesis. Macrophages, fibroblasts, vascular endothelium, T-cells and others have the ability to secrete IL-6 after their activation by pathogen-related molecules and some other factors.

IL-15 is a cytokine produced by various cells of the body, particularly renal epithelial cells, which acts on many cell types and connects the innate and adaptive immune systems [9, 15]. A characteristic feature of IL-15 is a certain structural and functional similarity with interleukin-2, but the specificity of IL-15 lies in the α -chain of the receptor. IL-15 performs functions similar to IL-2: it stimulates the proliferation of activated T-cells, induces cytotoxic T-lymphocytes, generates, proliferates, and activates NK-cells [17, 24]. In contrast to interleukin-2, IL-15 has little effect on regulatory T-cells, while IL-2 inhibits T-cell response [4, 20, 24]. In addition to affecting T- and NK-cells, IL-15 influences other components of the immune system. Thus, IL-15 protects neutrophils from apoptosis, modulates phagocytosis, and stimulates IL-8 and IL-1R secretion. At the same time, increased activity of IL-15 can cause side effects associated with many human diseases, such as cancer, infections, and autoimmune inflammatory diseases [15]. Engelsöy U. et al. (2019) showed in their work that pro-inflammatory cytokines have the ability to change the virulence characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* (*E.coli*), induce enhanced growth of the strain, which, in turn, can promote persistence in the urinary tract and cause UTI recurrences.

All of the above, together with the fact that studies of these cytokines in children with inflammatory processes in the urinary tract are sporadic and sometimes contradictory, served as a motive for conducting this study.

The purpose: to study the content of interleukin-6 and interleukin-15 cytokines in the blood serum of children with urinary tract infection and to establish their pathogenetic role in the development of various clinical forms of the disease.

Materials and methods

We examined 84 children aged 6 to 14 years (the mean age was 10.0 ± 1.3) who were hospitalized to the Zaporizhzhia Regional Children's Clinical Hospital during 2018–2020. The main study group included 64 children with primary uri-

nary tract infections. Patients with urinary tract abnormalities, as well as those who received antibacterial therapy prior to the experiment, were excluded from the study. The children were divided into groups taking into account the classification and criteria for the diagnosis of UTI, according to the 2021 European Association of Urology guidelines (levels of evidence I, II) [10] and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 627 dated 03.11.2008 [26].

The main group was divided into four subgroups: the first one included 17 children with acute pyelonephritis, the second — 21 patients with chronic pyelonephritis, the third — 16 children with acute cystitis, the fourth — 10 patients with unspecified urinary tract infections. The control group consisted of 20 relatively healthy children, representative by sex and age, without any signs of the urinary system inflammation.

The serum IL-6 and IL-15 concentrations were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay using Human IL-6 and Human IL-15 (Elabscience, USA) commercial kits, respectively.

The results obtained were processed by the method of variation statistics using statistical packages Excel and Statistica 13.0 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J). The method of correlation analysis with the calculation of Spearman's rank correlation coefficient was applied. The non-parametric Mann-Whitney test (U) was used to assess differences between indicators. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

All human studies complied with the ethical standards of the Institutional and National Research Committee and the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. A complete set of data on children, their parents and physicians confirming the results of this study was not publicly available due to limited initial ethics approvals.

Results

The results of the research are shown in Table 1. As can be seen from its data, the development of the inflammatory process in the urinary tract was accompanied by a predicted statistically significant ($p < 0.05$) increase in the level of IL-6 in the blood serum of children with UTI.

When working with the actual data, we paid attention to the high coefficient of variation in the main group ($cV = 89\%$), which indicated its heterogeneity. Since patients with different levels of urinary tract damage participated in our study, we associated the high coefficient of variation of the indicator with this. Therefore, the next step of our work was to study the IL-6 content in children's blood serum taking into account the level of the lesion.

As can be seen from the data in Table 1, despite the presence of an increase in the IL-6 level in most subgroups, the degree of its expression was different. Thus, we found the highest level of IL-6, which exceeded that of controls by 2.8 times ($p < 0.01$), in children of subgroup 3, i.e. patients with cystitis. Further ranking of the level of the specified cytokine showed that in patients with acute pyelonephritis, it exceeded the figures in the control group by 1.8 times ($p < 0.05$). At the next step of the rank, there were children

Table 1. The serum levels of IL-6 and IL-15 in the examined children, pg/ml

Cytokine	Control group, n = 20	Study group, n = 64	Subgroup 1, n = 17	Subgroup 2, n = 21	Subgroup 3, n = 16	Subgroup 4, n = 10
IL-6	2.34 (1.9; 3.7)	3.4 (2.6; 6.4)*	4.2 (3.4; 6.9)*	2.8 (1.4; 5.2)	6.2 (4.4; 8.0)**	3.3 (2.4; 6.5)*
IL-15	0.22 (0.2; 0.23)	0.34 (0.22; 1.64)*	0.45 (0.3; 1.56)*	1.1 (0.22; 4.1)**	0.2 (0.2; 0.3)	0.22 (0.2; 0.4)

Notes: * $p < 0.05$ — compared with the control group; ** $p < 0.01$ — compared with the control group.

from subgroup 4 in which the serum content of the studied pro-inflammatory cytokine exceeded the reference values by 1.41 times ($p < 0.05$). The obtained data look quite logical, if we consider the fact that IL-6 is a pro-inflammatory cytokine that regulates the acute phase response, in particular, in the urinary system. At the same time, there was no reliable increase in the serum level of children of the second subgroup with chronic pyelonephritis, but only a tendency to its increase ($p > 0.05$). The obtained data looked somewhat illogical, if we take into account that all children of this group were examined during the exacerbation period, that is, under activation of the inflammatory process. The explanation of this fact, obviously, lies in another plane of the development of the inflammatory process, with other ways of the course of low-grade chronic inflammation.

A different picture was observed when we studied the level of IL-15 in the blood serum of children who were included in the study. As can be seen from the data presented in Table 1, the level of IL-15 in the main group was statistically higher than that of the control group ($p < 0.05$). In addition, the high coefficient of variation in the main group ($cV = 84.6\%$) attracted attention, which emphasized the need to redistribute patients according to the level of damage and the specific course of the disease, as in the previous stage of the study. With this in mind, the next step of our work was to evaluate IL-15 in children of each selected subgroup. According to the data presented in Table 1, in patients of subgroups 3 and 4 with cystitis and unspecified UTI, IL-15 content did not differ from that in controls ($p > 0.05$). However, in subgroups 1 ($p < 0.05$) and 2 ($p < 0.01$), we observed a statistically significant increase in the level of IL-15. The obtained data did not automatically repeat the picture obtained when the IL-6 content was investigated. Particular attention was paid to the results of subgroup 2, patients with chronic pyelonephritis, because the indicator was exceeded by more than 5 times, which emphasized the need for further analysis to interpret the obtained data. In addition, a direct correlation between IL-15 content and the duration of the disease ($r = 0.64$, $p < 0.05$) attracted attention.

Discussion

We have demonstrated in our study that the development of acute urinary tract infections is expectedly accompanied by high levels of serum proinflammatory IL-6. The received data were confirmed in the work of Al Rushood M.A. et al. (2020) who also described an increase in the level of IL-6 in acute UTIs. Another researcher, Mazaheri M. (2021), also indicated a high content of IL-6 in acute inflammatory diseases of the urinary system; however, in this study, the level of serum IL-6 in children with acute pyelonephritis was higher than that in children with cystitis. Masajtis-

Zagajewska A., Nowicki M. (2017) in their review showed a diagnostically significant difference of IL-6 in the blood serum of patients with acute pyelonephritis and cystitis, resulting in suggestion that IL-6 could be used for differential diagnosis of upper and lower UTI. In our work, we obtained the opposite results: in cystitis, the level of serum IL-6 was significantly higher than in acute pyelonephritis, which indicates that studying this cytokine alone is not sufficient for differential diagnosis, and additional factors should be considered that require their further detection. In support of this assumption, the research of Al Rushood M.A. et al. (2020) showed that the difference between serum IL-6 in children with acute pyelonephritis and cystitis was not statistically significant. Therefore, we cannot confirm the hypothesis regarding the use of IL-6 as a biomarker for differential diagnosis of upper and lower UTIs. Ching B.C. et al. (2018) in their work demonstrated that uropathogenic *E.coli* strains suppress the secretion of IL-6 by urothelial cells, and a decrease in the amount of IL-6 leads to an increase in renal bacterial load and severe inflammation. Judging by these data, we can assume that the low level of serum IL-6 in children with chronic pyelonephritis may be due to a decrease in its secretion by uropathogens, and taking into account the data of Engelsöy U. et al. (2019) about the persistence of pathogens in the urinary tract, it could be suggested that this was one of the reasons for the chronicity of the process.

Peculiarities of IL-15 expression in children with urinary tract infections have not been studied enough to date. Thus, Devocelle A. et al. (2019) characterize IL-15 as a cytokine that acts as a potent survival factor and homeostatic factor for renal epithelial cells through autocrine loops, thereby protecting renal epithelial cells by counteracting apoptosis and inflammation is nephritis. Fiore P.F. et al. (2020) showed in their mouse study that under inflammatory and infectious conditions, the majority of circulating IL-15 is converted to a soluble complex isoform, acting as a rapid response to pathological conditions. The data of Ward P.A. (2007) who showed that excessive production of IL-15 improves the resistance of mice to infection with live *E.coli* look interesting. Thus, based on the above, as well as taking into account the results of our study, we can assume that one of the causes of elevated serum IL-15 level in children with chronic pyelonephritis was an increase in bacterial load.

At the same time, it was shown that regulation of the production of this interleukin occurs at several levels, mainly post-transcriptional, that is, at the level of protein translation and intracellular transport, unlike other cytokines, including IL-2. Therefore, if IL-15 production is not subject to translational control, its excessive expression occurs, which is accompanied by a violation of the homeostasis of the immune system with possible further chronicity of the process.

Indeed, studies have been described that determined the role of excessive synthesis of IL-15 in the development of inflammatory and autoimmune diseases by stimulating the production of tumor necrosis factor α , IL-1P, as well as the activation of NK- and T-cells [14].

Thus, IL-15 becomes an active participant in the pathogenesis of bacterial diseases due to many immunoregulatory effects in its impaired production, disorders of regulation or signaling, and its role can be diametrically opposed, which requires further study and comparisons.

Conclusions

1. The development of an acute inflammatory process in the urinary tract in children occurs against the background of a marked increase in the expression of the pro-inflammatory IL-6 in the blood serum, with the absence of statistically significant changes in this cytokine under chronic low-grade inflammation.

2. It was found that the development of a chronic inflammatory process in the urinary tract of children develops on the background of a statistically significant increase in the serum level of IL-15, with the absence of a reaction from IL-6.

References

1. Abraham S., Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nature Reviews Immunology*. 2015. 15(10). 655-663. doi: 10.1038/nri3887.
2. Al Rushood M., Al-Eisa A., Al-Attiyah R. Serum and urine interleukin-6 and interleukin-8 levels do not differentiate acute pyelonephritis from lower urinary tract infections in children. *Journal of Inflammation Research*. 2020. 13. 789-797.
3. Balighian E., Burke M. Urinary tract infections in children. *Pediatrics in Review*. 2018. 39(1). 3-12. doi: 10.1542/pir.2017-0007.
4. Berger C., Berger M., Hackman R., Gough M., Elliott C., Jensen M., Riddell S. Safety and immunologic effects of IL-15 administration in nonhuman primates. *Blood*. 2009. 114(12). 2417-2426.
5. Ching C., Gupta S., Li B., Cortado H., Mayne N., Jackson A., McHugh K., Becknell B. Interleukin-6/Stat3 signaling has an essential role in the host antimicrobial response to urinary tract infection. *Kidney International*. 2018. 93(6). 1320-1329. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.006.
6. Devocelle A., Lecru L., François H., Desterke C., Gallerne C., Eid P., Estelle O., Azzarone B., Giron-Michel J. Inhibition of TGF- β 1 signaling by IL-15: a novel role for IL-15 in the control of renal epithelial-mesenchymal transition: IL-15 counteracts TGF- β 1-induced EMT in renal fibrosis. *International Journal of Cell Biology*. 2019. 2019. 1-15.
7. Engelsöy U., Rangel I., Demirel I. Impact of proinflammatory cytokines on the virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Frontiers in Microbiology*. 2019. 10. doi: 10.3389/fmicb.2019.01051.
8. Fiore P., Di Matteo S., Tumino N., Mariotti F., Pietra G., Ottonello S., Negrini S., Bottazzi B., Moretta L., Mortier E., Azzarone B. Interleukin-15 and cancer: some solved and many unsolved questions. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020. 8(2). e001428. doi: 10.1136/jitc-2020-001428.
9. Giron-Michel J., Azzi S., Ferrini S., Chouaib S., Camussi G., Eid P., Azzarone B. Interleukin-15 is a major regulator of the cell-micro-environment interactions in human renal homeostasis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2013. 24(1). 13-22.
10. Hoen L., Bogaert G., Radmayr C., Dogan H., Nijman R., Quaedackers J., Rawashdeh Y., Silay M., Tekgul S., Bhat N., Stein R. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *European Urology*. 2021. 79. S446-S448.
11. Leung A., Wong A., Leung A., Hon K. Urinary tract infection in children. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2019. 13(1). 2-18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.
12. Masajtis-Zagajewska A., Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clinica Chimica Acta*. 2017. 471. 286-291. doi: 10.1016/j.cca.2017.06.003.
13. Mazaheri M. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are sensitive markers for early detection of pyelonephritis and its prevention to progression to chronic kidney disease. *International Journal of Preventive Medicine*. 2021. 12(1). 2. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_50_19.
14. McInnes I., Leung B., Sturrock R., Field M., Liew F. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor- α production in rheumatoid arthritis. *Nature Medicine*. 1997. 3(2). 189-195.
15. Patidar M., Yadav N., Dalai S. Interleukin 15: a key cytokine for immunotherapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016. 31. 49-59. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.06.001.
16. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2017. 10(2). a028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415.
17. Schluns K., Lefrançois L. Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nature Reviews Immunology*. 2003. 3(4). 269-279.
18. Simões e Silva A., Oliveira E., Mak R. Urinary tract infections in pediatrics: an overview. *Journal de Pediatria*. 2020. 96. 65-79. doi: 10.1016/j.jped.2019.10.006.
19. Spencer J., Schwaderer A., Becknell B., Watson J., Hains D. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatric Nephrology*. 2013. 29(7). 1139-1149. doi: 10.1007/s00467-013-2513-9.
20. Steel J., Waldmann T., Morris J. Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2012. 33(1). 35-41.
21. Su H., Lei C., Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. *Frontiers in Immunology*. 2017. 8. doi: 10.3389/fimmu.2017.00405.
22. Tramma D., Hatzistilianou M., Gerasimou G., Lafazanis V. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring. *Pediatric Nephrology*. 2012. 27(9). 1525-1530. doi: 10.1007/s00467-012-2156-2.
23. Vazouras K., Velali K., Tassiou I., Anastasiou-Katsiardani A., Athanasopoulou K., Barbouni A., Jackson C., Folgari L., Zaoutis T., Basmaci R., Hsia Y. Antibiotic treatment and antimicrobial resistance in children with urinary tract infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020. 20. 4-10. doi: 10.1016/j.jgar.2019.06.016.
24. Waldmann T., Tagaya Y. The multifaceted regulation of interleukin-15 expression and the role of this cytokine in NK cell differentiation and host response to intracellular pathogens. *Annual Review of Immunology*. 1999. 17(1). 19-49.
25. Ward P. The curiosity of IL-15. *Nature Medicine*. 2007. 13(8). 903-904.
26. Zakon.rada.gov.ua. Treatment protocol for children with urinary tract infections and tubulointerstitial nephritis. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0627282-08#Text> [in Ukrainian].

Received 02.07.2022

Revised 13.07.2022

Accepted 27.07.2022 ■

Information about authors

Hennadii Lezhenko, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: genalezh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0851-4586>

Zakharchenko N.A., MD, PhD, Student of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: natali_koms@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3956-8571>

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

Funding information. The work was performed within the research work of the Department "Predicting the course of the most common inflammatory diseases of childhood". State registration number 0121U107520.

Information on the contribution of each author. *Lezhenko H.O.* — research concept and design, critical revision and final approval of the article; *Zakharchenko N.A.* — collection and assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article.

Леженко Г.О., Захарченко Н.А.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Патогенетична роль деяких цитокінів у розвитку та перебігу різних клінічних форм інфекцій сечовидільної системи в дітей

Резюме. Мета роботи. Дослідити вміст цитокінів інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-15 у сироватці крові дітей з інфекцією сечовидільної системи та встановити їх патогенетичну роль у розвитку різних клінічних форм хвороби. **Матеріали та методи.** Групи дослідження становили 84 дитини (середній вік — $10,0 \pm 1,3$ року). Основну групу розділили на підгрупи: 1-ша — 17 дітей, хворих на гострий пієлонефрит; 2-га — 21 пацієнт із хронічним пієлонефритом; 3-тя — 16 дітей, хворих на гострий цистит; 4-та — 10 пацієнтів із неуточненими інфекціями сечовидільної системи. Контрольну групу становили 20 умовно здорових дітей. Методом імуноферментного аналізу досліджено вміст інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-15. **Результати.** Установлено, що розвиток гострих інфекцій сечовивідних шляхів супроводжувався підвищенням рівня сироваткового прозапального інтерлейкіну-6. Найвищим він був у дітей, хворих на цистит, — у 2,8 раза більше за показники контрольної групи ($p < 0,01$). У пацієнтів із гострим

пієлонефритом вміст цитокіну було перевищено в 1,8 раза ($p < 0,05$). Однак у хворих на хронічний пієлонефрит ми спостерігали лише тенденцію до його зростання ($p > 0,05$). Рівень інтерлейкіну-15 в основній групі був статистично вищим за показники контрольної групи ($p < 0,05$). У дітей 3-ї та 4-ї підгруп його вміст не відрізнявся від такого в групі контролю ($p > 0,05$). Проте в 1-й ($p < 0,05$) та 2-й ($p < 0,01$) підгрупах ми спостерігали статистично значуще підвищення рівня інтерлейкіну-15. Також встановлено наявність прямої кореляційної залежності вмісту інтерлейкіну-15 від тривалості захворювання ($r = 0,64$, $p < 0,05$). **Висновки.** Розвиток гострого запального процесу в сечовивідних шляхах у дітей відбувається на тлі вираженого зростання експресії інтерлейкіну-6, тоді як хронічний запальний процес перебігає із статистично значущим підвищенням рівня інтерлейкіну-15 у сироватці крові. **Ключові слова:** діти; інфекція сечовидільної системи; цитокіни



Ендотелін, ренін, копептин, тестостерон, естрадіол, остеокальцин та PIVKA-II у підлітків віком 17 років із вперше виявленою артеріальною гіпертензією

Резюме. *Мета роботи:* залежно від гендерної ознаки та перебігу хвороби в підлітків віком 17 років у порівняльному дослідженні із здоровими особами дослідити вміст у крові біологічно активних речовин — пептидів та гормонів, спроможних впливати на артеріальний тиск (АТ) та розвиток артеріальної гіпертензії (АГ). **Матеріали та методи.** Обстежили 87 підлітків (37 юнаків та 50 дівчат), які в подальшому ввійшли до 4 основних (підлітки жіночої та чоловічої статі із стабільною та лабільною АГ) та 2 контрольних (26 дівчат та юнаків із нормальним артеріальним тиском крові) груп спостереження. Усім підліткам проведений добовий моніторинг АТ та комплексне клінічне обстеження, яке включило симптоматичну АГ. У всіх підлітків визначали сироваткові концентрації біологічно активних сполук, а саме: ендотеліну, реніну, копептину, тестостерону, естрадіолу, остеокальцину та PIVKA-II (протеїну, що виникає в разі дефіциту вітаміну К) методами імуноферментного аналізу. **Результати.** Визначено, що найважливіша особливість, яка відрізняє підлітків з АГ від однолітків із нормальним АТ, стосується реніну, сироваткової концентрації якого майже в 1,5 рази підвищені в юнаків із лабільною АГ та вдвічі — із стабільною АГ. У дівчат виявлені такі ж закономірності з перевищенням рівня реніну більше ніж удвічі при стабільній АГ. У дівчат, незалежно від перебігу АГ, були підвищені показники ендотеліну. Крім того, дівчата зі стабільною АГ мали й високі показники PIVKA-II. **Висновки.** Підвищення рівня сироваткового реніну в юнаків та дівчат пізнього пубертатного віку як показника ренальної дисфункції можна вважати суттєвою ознакою розвитку АГ у підлітків. Встановлення важливого значення ниркової дисфункції з підвищенням рівня вазопресорних гормонів спрямовує терапевтичні зусилля при лікуванні підлітків з АГ саме на корекцію цієї ланки патогенезу юнакової АГ. **Ключові слова:** підлітки; артеріальна гіпертензія; ендотелін; ренін; копептин; тестостерон; естрадіол; остеокальцин; PIVKA-II

Вступ

Патогенетичні аспекти первинної артеріальної гіпертензії (АГ) продовжують активно вивчатися. Важливим напрямком досліджень є спостереження молодих осіб на початку хвороби, оскільки вважають, що такі дослідження дозволять встановити найбільш ранні, генуїнні порушення гомеостазу, притаманні саме розвитку хвороби. Певний інтерес викликає гормональний стан підлітків у пізньому пубертатному періоді, коли дитинство закінчується. Дитина в цей час перебуває під впливом великого числа стресорних несприятли-

вих чинників, таких як психологічне та інтелектуальне перенавантаження, нерідко нераціональний спосіб життя та харчування, формування шкідливих звичок (тютюнопаління, спроби вживання алкоголю та інших психотропних речовин).

Серед великої кількості біохімічних показників, які вивчались і продовжують вивчатися як потенційно важливі в патогенезі АГ у підлітків, увагу привертають електролітні відношення в крові, сечова кислота, гормони наднирників [1]. З іншого боку, є група сполук (ендотелін, копептин, остеокальцин, статеві гормони),

які почали досліджувати лише останнім часом, хоча гіпотетично їх можна залучити до факторів, що сприяють розвитку гіпертензії внаслідок їх вазопресорної, плазма-еспандерної та кальцій-регулюючої активності. Кількість досліджень цих сполук у підлітків і молодих осіб залишається обмеженою. Саме тому ми вирішили провести порівняльне дослідження за типом «випадок — контроль» концентрацій низки біологічно активних речовин у сироватці крові підлітків, які за віком залишають дитинство, з урахуванням розвитку в них лабільної або стабільної артеріальної гіпертензії та залежно від їх статі.

Мета роботи: залежно від гендерної ознаки та перебігу хвороби в підлітків віком 17 років у порівняльному дослідженні зі здоровими особами дослідити вміст у крові біологічно активних речовин — пептидів та гормонів, спроможних впливати на артеріальний тиск (АТ) та розвиток артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи

Усі етапи дослідження виконані відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації та з дозволу комісії з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті.

Робота базувалася на результатах профілактичного безвибіркового огляду 457 підлітків в умовах навчального закладу з офісними вимірюваннями АТ за аускультативним методом Н.С. Короткова. Увагу приділяли дослідженням з АТ, який при декількох амбулаторних візитах дорівнював або перевищував 120/80 мм рт.ст., що у віці 17 років, незалежно від статі та зросту, вважається за рівень 95-го перцентилля [2, 4]. Діагноз АГ підтверджували за допомогою добового моніторингу АТ (ДМАТ) із використанням апарата Cardio Tens (Meditech Ltd, Угорщина). ДМАТ дозволив визначити стабільний або лабільний перебіг АГ згідно з національними рекомендаціями [3]. Лабільну АГ (ЛАГ) встановлювали, коли добовий час гіпертензії при амбулаторному моніторингу зі значеннями АТ > 95-го перцентилля відповідно до статі, зросту, віку та часу доби становив більше ніж 25 % від добового часу, але не перевищував 50 %. При стабільній АГ (САГ) підвищення АТ > 95-го перцентилля спостерігалось протягом 50–80 % добового часу зазвичай за рахунок переважно систолічної гіпертензії. Особливістю роботи було залучення до контрольної групи підлітків на засадах офісних вимірювань АТ, а також виключення в них прихованої гіпертензії за результатами ДМАТ.

У дослідження залучені 87 підлітків, а саме 37 юнаків (42,5 %) та 50 дівчат (57,5 %), які в подальшому ввійшли до 4 основних (61 підліток жіночої та чоловічої статі із САГ та ЛАГ) та 2 контрольних (26 нормотензивних дівчат та юнаків) груп спостереження (табл. 1). Середній вік пацієнтів становив $17,30 \pm 0,05$ року. Діагноз САГ був установлений у 17 (27,9 %) осіб з АГ, відповідно ЛАГ — у 44 (72,1 %) підлітків. На момент залучення до дослідження жоден підліток не приймав антигіпертензивної терапії, тому що схильність до підвищення АТ була встановлена вперше. На

підставі огляду, опитування та вивчення даних медичних амбулаторних карт у хворих на АГ була встановлена наявність в анамнезі таких факторів ризику АГ, як ризик ожиріння (надмірна вага), гіпертонічна хвороба в родині, смертність від кардіоваскулярних подій серед родичів у віці до 55 років тощо. Відзначено, що до тютюнопаління були схильні 7 (11,5 %) підлітків основних груп та 5 (19,2 %) підлітків контрольних груп, споживали спиртні напої 2–3 рази на тиждень 5 (8,2 %) підлітків основних та 5 (19,2 %) підлітків контрольних груп, постійно досоловували готову їжу кухарською сіллю 9 (14,8 %) підлітків основних та 6 (23,0 %) підлітків контрольної групи. Обтяжена на АГ спадковість виявлена у 29 (47,5 %) підлітків з АГ та у 9 (34,6 %) підлітків контрольної групи. Малорухливий спосіб життя був притаманним 25 (41,0 %) підліткам основних груп та 13 (50,0 %) — контрольних. Об'єктивне дослідження включало вимірювання маси тіла і зросту з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ). За показниками ІМТ до групи ризику ожиріння було віднесено 11 (18,0 %) хлопчиків та дівчат з АГ, аліментарно-конституційний тип ожиріння І ступеня був діагностований у 5 (8,1 %) підлітків основної групи. У контрольних групах підлітків із надмірною вагою не було.

Із метою виключення вторинної (симптоматичної) АГ усім підліткам проведено загальноклінічне обстеження. Обов'язково вимірювали АТ на верхніх та нижніх кінцівках. Електрофізіологічний стан міокарда досліджували за допомогою ЕКГ. Оцінку структурно-функціональних показників серця, нирок та щитоподібної залози проводили за допомогою ультрасонографії на апараті «АЛОКА SSD-500» (Японія) за загальноприйнятою методикою. Усім підліткам проведені загальноклінічні та біохімічні аналізи крові та сечі.

За програмою дослідження імуноферментними методами визначали сироваткові концентрації біологічно активних сполук, а саме: ендотеліну, реніну, копептину, тестостерону, естрадіолу без урахування фази менструального циклу в дівчат, остеокальцину та PIVKA-II (протеїну, що виникає в разі дефіциту вітаміну К). Тестостерон визначали за допомогою тесту PSA AccuBind ELISA Kits (Monobind Inc., США), ендотелін — із використанням набору Big Endothelin 1 ELISA kit (Biomedica Gruppe, США), ренін — за тестом Human Renin (REN) ELISA Kit (CCC, США), копептин — за Copeptin Human-EIA Kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Філіппіни). Концентрацію PIVKA-II досліджували за допомогою Kit ELISA (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай) і остеокальцину — за тестом N-MID® Osteocalcin ELISA (Велика Британія) методами імуноферментного аналізу.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) з розрахунками непараметричних критеріїв Манна — Уїтні для незалежних вибірок із оцінюванням медіани (Me) та квартильних розмахів 25–75 % (Q25; Q75). Для оцінки статистичних взаємозв'язків застосовували кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнтів парної кореляції Спірмена.

Результати

Лабораторні показники, обрані для дослідження клінічних та контрольних груп, демонстрували певну статистичну незалежність за відсутності поєданого варіювання. Поодинокі статистично значимі коефіцієнти кореляції відрізнялись низькою щільністю, що можна пояснити з позиції системної регуляції ендокринної системи. Так, у юнаків коефіцієнт кореляції між естрадіолом і тестостероном становив $+0,34$ ($p < 0,05$), між остеокальцином та реніном $-0,38$ ($p < 0,05$). У дівчат виявлена зворотна кореляція середнього ступеня ($-0,53$, $p < 0,05$) між остеокальцином та копептином, з'ясування якої, можливо, потребує додаткових опрацювань.

Статистичні відмінності досліджених показників у юнаків та дівчат з АГ залежно від перебігу хвороби у зіставленні з показниками відповідних гендерних груп нормотензивних підлітків наведені в табл. 1.

Обговорення

У дослідженнях було доведено, що копептин, який є С-кінцевою частиною проаргінінового вазопресину, відіграє певну роль у виникненні вазопресинергічних дисфункцій, таких як синдром поліурії-полідипсії, а також деяких неврологічних та серцево-судинних хвороб [5]. Підвищений рівень копептину спостерігається при хронічній хворобі нирок і артеріальній гіпертензії [6]. Останніми роками копептин використовується для діагностики диснатріємії в дорослих і дітей. Він також може бути маркером ризику ожиріння та метаболічного синдрому [7]. Наші дані (табл. 1) свідчать, що рівні копептину були дещо вищими в юнаків порівняно з дівчатами, але мали лише тенденцію ($p > 0,05$) до збільшення відповідно до підвищення АТ незалежно від статі досліджених. Тому на даний час копептин ми не можемо вважати біомаркером розвитку первинної АГ у дітей та підлітків.

Ендотелін, як пептид із судинозвужувальними властивостями [8], відіграє важливу роль у регуляції тону кровеносних судин, причетний до виникнення низки патологічних процесів, таких як інфаркт міокарда, порушення ритму серця, легенева та системна гіпертензія, але є недостатньо дослідженим у педіатричній практиці [9]. Проведені дослідження взаємозв'язків між ендотеліном, оксидом азоту, артеріальним тиском і станом інсулінорезистентності в молодих людей із надмірною масою тіла та/або підвищеним артеріальним тиском роблять перспективними дослідження цього біологічного маркера у формуванні АГ на ранніх етапах її розвитку. У дослідженні K.D. Sung, E.J. Pekas, S.D. Scott et al. (2019) [10] було оцінено прямий взаємозв'язок вмісту в крові ангіотензинперетворюючого ферменту та рівня циркулюючого ендотеліну в молодих людей. Ці факти дозволили нам включити ендотелін у програму досліджень як можливий фактор патогенезу есенційної АГ у підлітків наприкінці пубертатного періоду.

У нашому дослідженні встановлене статистично значуще ($p < 0,05$) переважання сироваткових концентрацій ендотеліну в дівчат із лабільною і стабільною АГ порівняно з нормотензивними дівчатами. Водночас у юнаків такої закономірності статистично не було підтверджено.

Становлення системи статевих гормонів у пізньому пубертаті дитини традиційно привертає значну увагу клініцистів. Дефіцит андрогенів може відіграти важливу роль у патогенезі раннього атеросклерозу й гіпертензії в чоловіків. У дослідженні зв'язків рівня дельта-4- та дельта-5-дегідроепіандростерону (вільного тестостерону) із підвищенням АТ як фактором ризику серцево-судинних захворювань у молодих жінок віком 18–24 роки, які вважали себе здоровими, встановлено [11], що сироваткові концентрації андрогенів, а саме співвідношення дегідроепіандростерону сульфату і вільного тестостерону, є важливим незалежним фактором ризику

Таблиця 1. Сироваткові концентрації біологічно активних речовин (Me, Q25; Q75) у підлітків віком 17 років з АГ порівняно з показниками контрольних груп

Групи	n	PIVKA-II, нг/мл	Остео- кальцин, нг/мл	Естрадіол, пг/мл	Тесто- стерон, нг/мл	Ендоте- лін, пг/мл	Ренін, пг/мл	Копеп- тин, нг/мл
Юнаки								
Здорові	6	0,3 (0,2; 0,7)	26,9 (24,4; 32,8)	84,1 (50,6; 89,6)	4,1 (4,0; 6,8)	0,4 (0,2; 0,6)	64,1 (44,5; 66,7)	2,8 (1,4; 6,8)
Із лабільною АГ	22	0,4 (0,2; 0,7)	22,9 (20,5; 26,0)	78,3 (64,3; 87,8)	4,0 (3,3; 4,5)	0,3 (0,2; 0,6)	104,2 (53,2; 145,0)*	3,1 (1,0; 4,7)
Із стабільною АГ	11	0,4 (0,4; 0,7)	25,7 (16,5; 35,4)	92,9 (77,1; 102,6)	4,0 (2,7; 5,0)	0,5 (0,3; 0,5)	133,7 (85,4; 201,3) *	4,3 (1,2; 7,0)
Дівчата								
Здорові	20	0,4 (0,2; 1,0)	20,7 (12,3; 24,6)	129,7 (89,3; 270,1)	0,5 (0,4; 0,5)	0,2 (0,1; 0,4)	50,9 (30,7; 59,3)	1,1 (0,7; 5,5)
Із лабільною АГ	22	0,4 (0,2; 0,5)	20,7 (16,7; 26,4)	245,4 (104,6; 433,7)	0,4 (0,4; 0,6)	0,4 (0,1; 0,7)*	82,3 (40,5; 117,7)	1,6 (0,8; 3,4)
Із стабільною АГ	6	1,0 (0,7; 1,5)*	16,0 (15,6; 17,3)	119,8 (74,5; 267,6)	0,5 (0,4; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4) *	97,9 (56,1; 144,4)*	1,8 (0,6; 6,7)

Примітки: АГ — первинна артеріальна гіпертензія; Me — медіана, Q25; Q75 — квартилі; * — статистична вірогідність відмінностей із здоровими особами $p < 0,05$.

розвитку АГ. Дослідження О.В. Насоненко (2019) [12] показали вплив андрогенного дефіциту в чоловіків з АГ та асоціацію його з високим кардіоваскулярним ризиком за Фремінгемською шкалою, шкалами SCORE та PROCAM порівняно з чоловіками з нормальним сироватковим умістом тестостерону. Отже, рівні тестостерону можуть впливати на рівень кров'яного тиску, стимулюючи ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, тоді як естрогени окремо або в поєднанні з прогестероном діють у протилежному напрямку, пригнічують ренін-ангіотензинову систему, знижуючи АТ.

Наші спроби дослідити відмінності стану статевих гормонів — тестостерону та естрадіолу в підлітків віком 17 років залежно від рівня АТ не виявили статистично значущих відмінностей.

Остеокальцин, як вітамін-К-залежний білок, синтезується остеобластами під час кісткового ремоделювання. Усе частіше остеокальцин використовується не тільки як біомаркер метаболізму кісток, але і як біомаркер широкої системної дії. Так, у пацієнтів з ожирінням та діабетом 2-го типу рівень остеокальцину є значно зниженим, тоді як рівень холестерину та ліпопротеїдів високої щільності та систолічний АТ значно підвищуються. У дослідженнях остеокальцину в сироватці крові та АТ у представників китайської популяції було встановлено, що особи чоловічої статі з АГ демонстрували нижчий рівень остеокальцину порівняно з чоловіками з нормотензією. У той же час у молодих жінок у дослідженні не виявляли подібної закономірності [13]. На даному етапі роботи нами не встановлено суттєвих розбіжностей у рівнях остеокальцину в порівняльних зіставленнях юнаків та дівчат залежно від рівня АТ. Проте нашу увагу привернули дані про стан забезпеченості дівчат із стабільною АГ вітаміном К. Так, його дефіцит (> 1 пг/мл) ми виявили за допомогою тесту PIVKA-II у 5 з 6 досліджених хворих жіночої статі із САГ. У цьому контексті можна згадати цікаві дослідження американських учених [14], які привертають увагу до проблеми недостатнього аліментарного забезпечення вітаміном К сучасних підлітків. Авторами встановлений вплив підліткової дієти з низьким рівнем вітаміну К на виникнення дилатації та гіпертрофії лівого шлуночка серця, що можна пов'язати з АГ. Цими ж авторами були встановлені інші взаємозв'язки прихованого дефіциту вітаміну К із виникненням кардіологічних симптомів у підлітків. У контексті цих даних ми не виключаємо впливу рестриктивної за складом та обсягом дієти дівчаток із САГ для контролю маси тіла, яку вони, можливо, приховували. Вивчення впливу аліментарного дефіциту вітаміну К як можливого фактора патогенезу підліткової АГ тільки розпочалося [14] і є достатньо перспективним.

Ренін-ангіотензин-альдостеронову систему відіграє важливу роль у регуляції водно-сольового балансу та судинного тону. Цілою низкою досліджень доведено, що ренін займає ключову позицію в системі регуляції АТ, забезпечуючи перетворення ангіотензиногену в ангіотензин-1, один із найважливіших ангіоконстрикторів. Крім того, ренін безпосередньо посилює реакції вазоконстрикції та затримання рідини, тобто підви-

щує АТ. Проте, як не дивно, дослідження компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронову системи до цього часу не набули значення практичного інструменту в оцінці кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з АГ [14]. Нами визначені підвищені рівні сироваткового реніну в підлітків незалежно від статі з уперше встановленою АГ, які не мали клінічних ознак структурно-функціональних та запальних захворювань нирок, що можна виявити загальноприйнятими в педіатричній клініці методами. Так, у нашому дослідженні випадково обраних при профілактичному огляді дітей віком 17 років сироваткові концентрації реніну майже в 1,5 рази перевищували контрольні показники в юнаків із лабільною АГ та вдвічі — зі стабільною АГ ($p < 0,05$). У дівчат виявлені такі ж закономірності з перевищенням рівня реніну більше ніж вдвічі при стабільній АГ. Таким чином, підвищений рівень реніну, на наш погляд, має властивості важливого біомаркера есенціальної артеріальної гіпертензії в дітей, які закінчують період статевого дозрівання. Ця особливість відрізняє підлітків на початку АГ від однолітків із нормальним АТ і свідчить про наявність у них своєрідної ендокринної дисфункції нирок. Одержані факти можуть спрямувати терапевтичні зусилля саме на корекцію цієї ланки патогенезу АГ у підлітків.

Таким чином, дослідження біологічно активних сполук, які потенційно можуть впливати на рівень АТ у підлітків і молодих осіб, становлять актуальний напрямок у розробці засобів своєчасної діагностики, лікування та запобігання АГ. Як свідчать надані нами результати досліджень, обрані нами пептиди, а саме ренін, ендотелін та PIVKA-II, як маркер дефіциту вітаміну К, мають перспективно важливе значення в уточненні чинників розвитку АГ у підлітків в періоді пізнього пубертату.

Висновки

1. Високі концентрації сироваткового реніну у юнаків (Ме від 104,2 до 133,7 пг/мл залежно від лабільного або стабільного перебігу АГ) та дівчат (відповідно від 82,3 до 97,9 пг/мл) у пізньому пубертаті порівняно з нормотензивними однолітками (відповідно до статі 64,1 та 50,9 пг/мл) можна вважати однією із найбільш суттєвих ознак формування АГ.
2. Дівчата з ЛАГ та САГ мають підвищені (Ме до 0,4 пг/мл) порівняно з контрольною групою (Ме 0,2 пг/мл) показники ендотеліну, який може вважатись кандидатом на участь у формуванні хвороби.
3. Дівчата із САГ під час досліджень перебували в стані дефіциту вітаміну К, що було виявлено за підвищенням показників PIVKA-II більше ніж 1 пг/мл. Вплив вітамін-дефіцитного стану на розвиток підліткової гіпертензії потребує подальшого дослідження.
4. Між показниками реніну, ендотеліну та PIVKA-II не виявлено статистично значущих кореляцій, тому вони можуть бути використані як самостійні біомаркери розвитку АГ у підлітків.

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

Список літератури

1. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. *International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines*. Hypertension. 2020. Vol. 75. P. 1334-1357. <https://doi.org/10.116/120.15026>
2. Flynn J., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M. et al. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. Pediatrics. 2017. <https://www.ahajournals.org/10.116/HYP.0000000000000007>
3. Майданник В.Г., Коренев М.М., Хайтович М.В., Богмат Л.Ф. *Діагностика та класифікація первинної артеріальної гіпертензії у дітей*. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2006. № 6. С. 5-10.
4. Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension*. 2016. Vol. 34. Iss. 10. P. 1887-1920. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>
5. Baranowska B., Kochanowski J. Copeptin — a new diagnostic and prognostic biomarker in neurological and cardiovascular diseases. *Neuroendocrinology Letters*. 2019. Vol. 40. Iss. 4. P. 207-214.
6. Afsar B. Pathophysiology of copeptin in kidney disease and hypertension. *Clinical hypertension*. 2017. Vol. 23. Iss. 13. P. 1-8. <https://doi.org/10.1186/s40885-017-0068-y>
7. Tuli G., Munarin J., Tessaris D. et al. Distribution of plasma copeptin levels and influence of obesity in children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*. 2021. Vol. 180. Iss. 1. P. 119-126. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03777-3>
8. Orlando A., Viazzi F., Giussani M. et al. Endothelin-1/nitric oxide balance and HOMA index in children with excess weight and hypertension: a pathophysiological model of hypertension. *Hypertension Research*. 2019. Vol. 42. Iss. 8. P. 1192-1199. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0253-3>
9. Aflyatunova G.N., Nigmatullina R.R., Sadykova D.I. et al. Endothelin-1, nitric oxide, serotonin and high blood pressure in male adolescents. *Vascular health and risk management*. 2018. Vol. 14. P. 213. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S170317>
10. Sung K.D., Pekas E.J., Scott S.D. et al. The effects of a 12 week jump rope exercise program on abdominal adiposity, vasoactive substances, inflammation, and vascular function in adolescent girls with prehypertension. *European journal of applied physiology*. 2019. Vol. 119. Iss. 2. P. 577-585. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-4051-4>
11. Mantzoros C.S., Georgiadis E.I., Young R. et al. Relative androgenicity, blood pressure levels, and cardiovascular risk factors in young healthy women. *American journal of hypertension*. 1995. Vol. 8. Iss. 6. P. 606-614. [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(95\)00051-P](https://doi.org/10.1016/0895-7061(95)00051-P)
12. Насоненко О.В. Оптимізація діагностики та лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.11. Запоріжжя, 2019. 24 с.
13. De Pergola G., Triggiani V., Bartolomeo N. et al. Independent relationship of osteocalcin circulating levels with obesity, type 2 diabetes, hypertension, and HDL cholesterol. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2016. Vol. 16. Iss. 4. P. 270-275. <https://doi.org/10.2174/1871530317666170106150756>
14. Douthit M.K., Fain M.E., Nguyen J.T. et al. Phylloquinone intake is associated with cardiac structure and function in adolescents. *The Journal of nutrition*. 2017. Vol. 147. Iss. 10. P. 1960-1967. <https://doi.org/10.3945/jn.117.253666>

Отримано/Received 20.04.2022

Рецензовано/Revised 04.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 13.05.2022 ■

Information about authors

Oleg Ivanko, MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: iog@ukr.net; phone: +38 (067) 9971256; <https://orcid.org/0000-0001-7655-552>

Tovma A.V., PhD, Assistant at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: ia175wewe@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9700-6852>

Patsera M.V., PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: 7dr.marina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2649-1533>

Solyanyk O.V., PhD, Assistant at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: solianik.alex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2397-3898>

Krut O.S., PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: as_krut@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6374-941>

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

O.H. Ivanko, A.V. Tovma, M.V. Patsera, O.V. Solyanyk, O.S. Krut
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The levels of endothelin, renin, copeptin, testosterone, estradiol, osteocalcin and PIVKA-II in adolescents aged 17 years with newly diagnosed hypertension

Abstract. Background. The purpose of the work is to study the blood content of biologically active substances — peptides and hormones that can affect blood pressure and the development of hypertension, depending on the gender and disease course in adolescents aged 17 years by comparing them with healthy individuals. **Materials and methods.** There were examined 87 adolescents (37 boys and 50 girls) who were divided into 4 main groups with stable and labile hypertension and 2 control groups with normotension. All patients underwent daily blood pressure monitoring and a comprehensive clinical examination, which ruled out symptomatic hypertension. The serum concentrations of biologically active substances were determined, namely endothelin, renin, copeptin, testosterone, estradiol, osteocalcin and protein induced by vitamin K absence (PIVKA-II), by enzyme immunoassay. **Results.** It was found that the most important feature that distinguishes hypertensive adoles-

cents from normotensive peers was renin, which serum concentrations were almost 1.5 times higher in boys with labile hypertension and twofold — with stable hypertension. Girls with stable hypertension had the same patterns, with a twofold increase in renin level. Regardless of hypertension course, female adolescents had higher endothelin levels. In addition, girls with stable hypertension had high serum content of PIVKA-II. **Conclusions.** The elevated serum renin level in boys and girls at late stages of puberty as an indicator of renal dysfunction can be considered an essential cause of hypertension development. Determining the importance of renal dysfunction with increased levels of vasopressor hormones directs therapeutic efforts in the treatment of adolescents with hypertension precisely to the correction of this link in the pathogenesis of juvenile hypertension.

Keywords: adolescents; hypertension; endothelin; renin; copeptin; testosterone; estradiol; osteocalcin; PIVKA-II

Фактори ризику розвитку ретинопатії у недоношених дітей

Резюме. Актуальність. Ретинопатія недоношених є одним із станів, що спричиняють інвалідність у передчасно народжених дітей. Потребують подальшого вивчення фактори, які потенційно можуть спричинити ретинопатію недоношених. **Мета дослідження:** визначення факторів ризику розвитку ретинопатії у недоношених новонароджених для кращого її контролю. **Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний аналіз 50 медичних карт стаціонарного хворого недоношених дітей зі строком гестації при народженні 28–34 тижні та медичної документації їхніх матерів. Виділено 2 групи: група I — 29 дітей з ретинопатією, II група — 21 дитина без ретинопатії. **Результати.** Серед 50 дітей переважна більшість — 38 (76,0 %) народились у гестаційному віці 28–31 тиждень, без вірогідної відмінності у групах. 3 I стадією ретинопатії було 14 (48,3 %) недоношених, з II стадією — 6 (20,7 %), з III — 5 (17,2 %), з IV — 4 (13,8 %). Були виявлені найбільш впливові фактори ризику розвитку ретинопатії недоношених. Наявність ретинопатії статистично значуще корелювала зі строком гестації при народженні менше ніж 34 тижні ($p = 0,64$, $p < 0,001$), потребою в допації кисню ≥ 40 % ($p = 0,59$, $p < 0,001$), розвитком бронхолегеневої дисплазії ($p = 0,34$, $p < 0,01$), сепсисом ($p = 0,59$, $p < 0,001$), внутрішньошлунковими крововиливами ($p = 0,56$, $p < 0,001$). Визначено, що наявність обтяженого материнського анамнезу у вигляді хронічних вогнищ інфекції та хоріоамніоніту є вагомим фактором ризику розвитку ретинопатії ($p = 0,56$, $p < 0,001$). Наявність інфекції у матері у 3,8 рази ($p < 0,05$) збільшувала шанс розвитку ретинопатії III–IV ст. у дитини та у 5 разів — ретинопатії I–II стадії. При поєднанні хоріоамніоніту та хронічних вогнищ інфекції ризик розвитку тяжкої ретинопатії становив майже 95 % ($p < 0,007$). **Висновки.** Обтяжений материнський анамнез у вигляді хронічних вогнищ інфекції та/або хоріоамніоніту є вагомим фактором ризику розвитку ретинопатії у дітей. Хоріоамніоніт є предиктором тяжкої ретинопатії. Лікування хронічних вогнищ інфекції у вагітних має розглядатися як обов'язковий захід профілактики ретинопатії у недоношених новонароджених.

Ключові слова: ретинопатія недоношених; фактори ризику; хронічні вогнища інфекції; хоріоамніоніт

Вступ

Перехід на нові критерії реєстрації перинатального періоду зумовив збільшення питомої ваги недоношених дітей, які перебувають в умовах інтенсивної терапії, потребують агресивних методів лікування та можуть мати різноманітні ускладнення [1–3]. Одне з найпоширеніших — ретинопатія недоношених (РН), яка, незважаючи на вдосконалення рекомендацій щодо догляду за новонародженими та їх лікування,

залишається провідною причиною дитячої сліпоти у всьому світі [4–7]. Основним фактором ризику розвитку РН є гестаційний вік та маса тіла при народженні. Так, РН реєструється на 3-му тижні життя у 32–37 % недоношених, народжених у строку гестації від 27 до 28 тижнів, і у 80 % новонароджених, народжених до 28-го тижня. Абсолютна більшість дітей з РН має масу при народженні менше ніж 1500 г [8]. Тому сучасні рекомендації щодо скринінгу в першу чергу базуються на

двох факторах: масі тіла при народженні та гестаційному віці. Однак багато дослідників припускають, що РН є мультифакторним захворюванням і в порушенні нормального розвитку судин сітківки важливу роль відіграють пренатальні (соціальний статус та харчування матері, наявність шкідливих звичок та захворювань під час вагітності), перинатальні та неонатальні фактори, медичні втручання, супутні захворювання недоношених, генетичні та інші фактори ризику [6, 9–11].

Найбільш вивченими тригерами розвитку РН є киснева терапія, сепсис новонародженого, внутрішньошлунковий крововилив (ВШК), бронхолегенева дисплазія (БЛД), причому вказані чинники часто є пов'язаними між собою [11].

При всіх однакових умовах виходжування у частини дітей немає чіткої залежності формування РН від означених предикторів. Навіть при мінімальних впливах РН діагностується, має варіабельний перебіг і поступово прогресує в бік більшої агресії та ризику для якості зору, що говорить про ймовірну наявність інших факторів ризику, які впливають на розвиток РН [9, 12, 13]. На сьогодні як важливий фактор ризику розвитку РН розглядається внутрішньоутробне запалення, включаючи хоріоамніоніт (ХА) [9, 14–16]. Зараз потребують подальшого вивчення фактори, які потенційно можуть спричинити РН, ведеться інтенсивна дослідницька діяльність, спрямована на визначення нових терапевтичних і профілактичних стратегій РН [9, 11, 17]. Розуміння механізмів, за допомогою яких фактори ризику визначають початок і перебіг РН, може покращити скринінг і лікування цього захворювання [18].

Мета дослідження: визначення додаткових факторів ризику розвитку РН у недоношених новонароджених для кращого контролю РН.

Матеріали та методи

У відкритому одноцентровому ретроспективному стратифікаційному дослідженні проведений аналіз 50 медичних карт стаціонарного хворого дітей, які проходили лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» (ДОДКЛ) у 2019–2021 роках. Проаналізована також медична документація матерів.

Діагностика та стратифікація ступеня тяжкості РН виконувались відповідно до критеріїв, встановлених наказом МОЗ України від 21.09.2009 № 683 [19].

Діти стратифіковані на 2 групи. До I групи увійшло 29 недоношених дітей із строком гестації при народженні 28–34 тижні з ретинопатією (з них 20 — з РН I–II стадії, 9 — з РН III–IVa, b стадії), до II групи — 21 недоношена дитина зі строком гестації при народженні 28–34 тижні без ознак ретинопатії. Діти з V стадією ретинопатії не реєструвались.

Досліджувались клініко-анамнестичні дані дітей (маса, строк гестації, перинатальний анамнез, основний діагноз та ін.) та матерів (наявність гострих та хронічних захворювань протягом вагітності та хоріоамніоніту за даними дослідження плаценти). Групи були репрезентативні за масою тіла, строком гестації та статтю.

Критерієм виключення дітей з дослідження були наявність гідроцефалії, вад розвитку, строк гестації при народженні менше ніж 28 тижнів та більше ніж 34 тижні.

Дослідження виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалений локальною комісією з питань медичної етики ДОДКЛ. Обов'язковою умовою було отримання згоди батьків на дослідження.

Статистичний аналіз проводився за допомогою IBM SPSS Statistics Base (версія 22). Статистично значущими вважались результати при значенні $p < 0,05$. Нормальність розподілу даних перевірялась за допомогою тесту хі-квадрат. Дані вважались такими, що відповідають нормальному розподілу, якщо результат цього тесту був $p > 0,05$.

Результати

Серед 50 дітей переважна більшість — 38 (76,0 %) народились у гестаційному віці 28–31 тиждень, без вірогідної відмінності у групах. Середня маса тіла при народженні становила $1396,2 \pm 56,55$ г. Відмінностей в оцінці за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині між досліджуваними групами не було. Респіраторний дистрес-синдром та асфіксія при народженні зустрічались однаково часто, ознаки внутрішньоутробної інфекції визначались частіше у дітей I групи (табл. 1).

Виявлені випадки РН були переважно I (14 — 48,3 %) та II стадії (6 — 20,7 %), вони не потребували оперативного лікування і мали оборотний перебіг хвороби на тлі консервативної терапії. Розподіл за стадіями РН наведено на рис. 1.

За допомогою статистичних методів були виявлені найбільш впливові фактори ризику розвитку РН. Так, наявність ретинопатії статистично значуще корелювала зі строком гестації менше ніж 34 тижні ($p = 0,64$, $p < 0,001$), потребою в дотації кисню ≥ 40 % ($p = 0,59$, $p < 0,001$), розвитком БЛД ($p = 0,34$, $p < 0,01$), сепсисом ($p = 0,59$, $p < 0,001$), ВШК ($p = 0,56$, $p < 0,001$).

При аналізі випадків формування РН був виявлений вагомий фактор ризику — обтяжений материнський анамнез за рахунок наявності ХА, хронічних вогнищ інфекції (ХВІ) та перенесених захворювань протягом вагітності (гострі респіраторні інфекції, загострення інфекцій групи TORCH (герпес і хламідіоз) ($p = 0,56$, $p < 0,001$).

Аналіз показав, що ХВІ та ХА, а також запальні процеси з боку сечостатевої системи частіше реєструвались у матерів дітей I групи (табл. 2).

Поєднання ХВІ та ХА зустрічалося переважно у жінок, у дити яких розвинулася III та IV ст. РН. Структура захворюваності під час вагітності у матерів дітей I групи з різними стадіями ретинопатії порівняно з дітьми II групи наведена на рис. 2.

ХВІ у матерів дітей з РН I–II стадії зустрічались у 2,4 раза частіше ($p < 0,05$), а дітей з тяжкою РН (III–IV стадії) — майже в 2,6 раза частіше ($p < 0,05$), ніж у матерів II групи. ХА більше ніж у 2 рази частіше ($p < 0,05$) діагностувався у матерів дітей з РН усіх стадій, ніж дітей без РН. У матерів дітей, у яких не розвинулася РН, протягом вагітності частіше реєструвались вірусні ін-

фекції, але статистично значущої відмінності між групами не встановлено.

За оцінкою шансів розвитку виявлено, що за наявності одного з факторів, ХВІ чи ХА у матері у 5 разів ($p < 0,01$) збільшувався шанс РН І–ІІ стадії, у 3,8 раза ($p < 0,01$) — розвитку ретинопатії ІІІ–ІV стадії. При поєднанні ХА та ХВІ ризик розвитку тяжкої РН становив майже 95 % ($p < 0,007$).

Обговорення

Основна мета цієї роботи полягала в тому, щоб проаналізувати, які фактори ризику у недоношених новонароджених можуть впливати на розвиток РН. Будь-який новий фактор ризику, який ідентифікується, покращує статистичну модель і може в кінцевому підсумку допомогти у діагностиці, прогнозуванні та лікуванні РН. Таким чином, складна взаємодія між різними перинатальними характеристиками потребує подальших досліджень, щоб з'ясувати, як ці фактори впливають на появу та прогресування РН, і вдосконалити клінічні рекомендації щодо РН [18].

На сьогодні лікування РН є складним та малоефективним, особливо на пізніх стадіях, тому з точки зору поліпшення прогнозу захворювання профілактика її є вкрай важливою [9, 17]. У той час як на ранніх стадіях РН може спонтанно регресувати без будь-яких наслідків, на пізніх стадіях спонтанний регрес є рідкістю, часто призводить до рубцевих наслідків, таких як зтягнута макула, макулярна складка або відшарування сітківки [11]. Повідомляється, що швидке прогресування захворювання до найтяжчих стадій відбувається приблизно у чверті новонароджених із РН [4, 5, 9]. Однак ці показники різняться залежно від народжуваності та виживаності недоношених дітей у кожній країні, а також від маси тіла та гестаційного віку при народженні [4].

Більшість досліджень зосереджені на частоті РН (усі стадії), а не на конкретних стадіях РН. У цьому до-

слідженні ми проводили аналіз залежно від стадій РН. Серед дітей з РН, за нашими даними, переважали пацієнти з РН I та II стадії, які загалом становили 69,0 %. Вони не потребували оперативного лікування і мали оборотний перебіг хвороби на тлі консервативного лікування.

Така тенденція є загальносвітовою. Прогресування показників захворюваності на РН усіх стадій, що вимагають лікування, протягом останніх 10–20 років знижується у Європі [18]. У США, за даними 10-річного спостереження з 2008 по 2018 рік, також спостерігалось не тільки значне зниження частоти будь-якої стадії зареєстрованої РН, а й тяжких стадій (III–V) РН [5]. Така динаміка, швидше за все, пов'язана з поліпшенням перинатального та неонатального догляду [3].

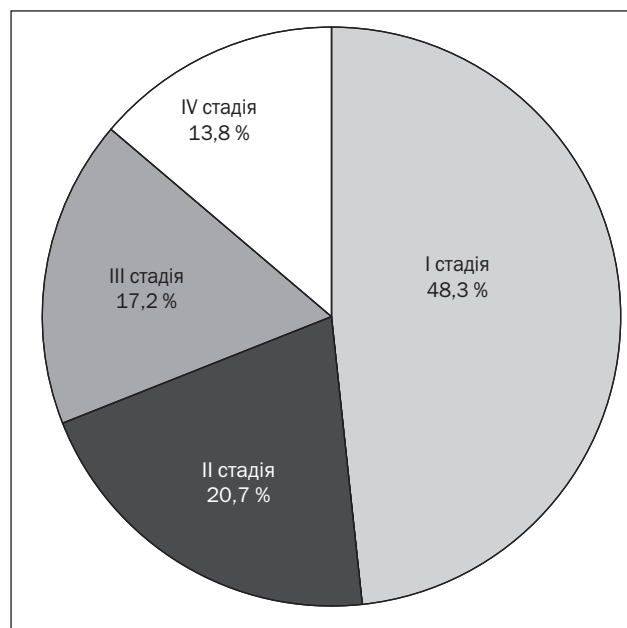


Рисунок 1. Розподіл дітей I групи за стадіями РН

Таблиця 1. Клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів

Показник	I група (n = 29)	II група (n = 21)	p _{I-II}
Термін гестації при народженні 32–34 тиж., n (%) 28–31 тиж., n (%)	7 (24,2) 22 (75,8)	5 (23,8) 16 (76,2)	НС НС
Маса тіла при народженні, г, M ± s 1501–2400 г, n (%) ≤ 1500 г, n (%)	1337,20 ± 352,60 6 (20,7) 23 (79,3)	1356,50 ± 224,63 8 (38,1) 13 (61,9)	НС НС НС
Хлопчики, n (%) Дівчатка, n (%)	16 (55,1) 13 (44,9)	14 (66,7) 7 (34,3)	НС НС
Оцінка за шкалою Апгар, бали, M ± s на 1-й хв на 5-й хв	6,20 ± 1,18 6,60 ± 1,14	5,90 ± 1,11 6,80 ± 1,01	НС НС
Респіраторний дистрес-синдром, n (%)	22 (75,9)	14 (66,7)	НС
Асфіксія при народженні, n (%)	3 (10,3)	4 (19,0)	НС
Ознаки внутрішньоутробного інфікування, n (%)	8 (27,6)	0 (0,0)	< 0,05

Примітка: застосовано U-критерій Манна – Уїтні, χ^2 -критерій (НС – значущої відмінності не спостерігалося).

Проте багато питань на сьогодні є невирішеними. Наприклад, залишаються нез'ясованими причини, чому деякі фактори пов'язані лише з розвитком РН, а інші — лише з прогресуванням РН. У дослідженні, проведеному J.W. Chang, метод множинної логістичної регресії показав, що значущими факторами ризику РН були пренатальна стероїдна терапія, гестаційний вік, тривалість ШВЛ і респіраторний дистрес-синдром, а факторами ризику прогресування РН були гестаційний вік, БЛД, кількість перелитих еритроцитів, ВШК і перивентрикулярна лейкомаляція. Серед різних потенційних факторів ризику лише гестаційний вік сприяв як розвитку, так і прогресуванню РН [4].

Нами підтверджені дані про найбільш впливові фактори ризику розвитку РН: строк гестації менше ніж 34 тижні, сепсис, ВШК, БЛД, потреба в дотації кисню $\geq 40\%$, які отримані іншими дослідниками [2, 11]. Вплив кисню (40–50 %) значно знижує рівні ендотеліальної синтази оксиду азоту і оксиду азоту в ендотеліальних колонієутворюючих клітинах, виділених із пуповинної крові недоношених немовлят. Н. Fujinaga і співавт. дійшли висновку, що спричинене киснем зниження фактора росту ендотелію судин порушує

сигнальний шлях «фактор росту ендотелію судин — оксид азоту», який є важливим для судинного та альвеолярного росту при БЛД та РН [20].

У цьому дослідженні нами були виявлені вагомі, але менш детально описані в літературі фактори ризику — обтяжений материнський анамнез за рахунок наявності ХА, ХВІ та перенесених захворювань протягом вагітності (гострі респіраторні інфекції, загострення інфекцій групи TORCH (герпес та хламідіоз)). На думку С.У. Kim і співавт., наявність системного запалення у матері впливає на розвиток РН шляхом зниження рівнів інсуліноподібного фактора росту 1, що викликає аномальну васкуляризацію сітківки [1].

Метааналіз, проведений Villamor-Martinez і співавт., підтвердив, що ХА є фактором ризику розвитку РН. Однак, на думку авторів, частково вплив ХА на патогенез РН може бути опосередкований роллю ХА як етіологічного фактора дуже передчасних пологів [14]. Поеднання ХВІ та ХА у нашому дослідженні зустрічалося переважно у жінок, у дітей яких розвинулися ІІІ та ІV ст. РН.

Дослідження, проведене С.У. Kim і співавт. у 402 немовлят, також продемонструвало зв'язок між ХА (згідно з результатами дослідження патології плаценти) та тяжкою РН у дітей з надзвичайно малою масою тіла [1].

На думку С.М. Jackson і співавт., ХА може сприяти розвитку синдрому запальної відповіді плода, яка включає багатоорганне запалення та пошкодження. Як саме ХА впливає на розвиток імунної системи новонародженого, чітко не визначено, але встановлено, що ХА призводить до посилення Th17-подібних реакцій, які зберігаються протягом 4 тижнів після народження дитини [15].

Є й інші пояснення дії інфекційних факторів матері на організм дитини. На думку J.C. Rivera і співавт., запальна реакція, пов'язана з інфекцією матері, є високорегульованим процесом, за якого підвищена концентрація одного цитокіну часто асоціюється з підвищеним рівнем інших. Цитокіни, такі як IL-1 β , TNF- α та IL-6, діють як первинні ініціатори запалення після інфекції або пошкодження тканин. Ці ініціатори запалення можуть опосередковувати активацію цитокінового рецептора, що призводить до посилення регуляції ефекторних молекул, таких як хемокіни і молекули адгезії. Цікаво, що IL-1 β і TNF- α , що виробляються клітинами мікроглії сітківки після впливу

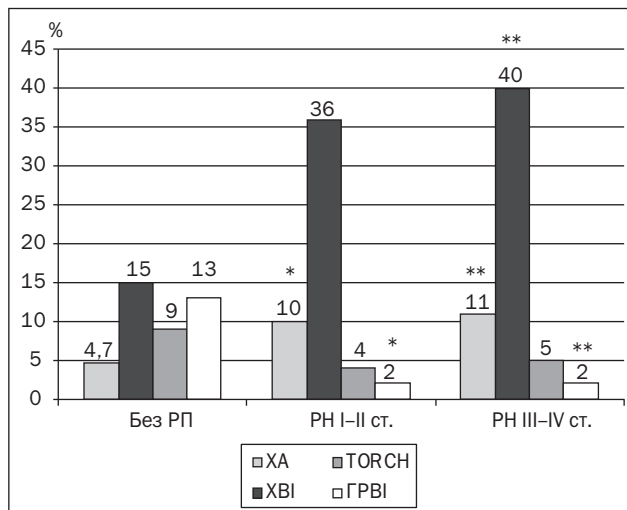


Рисунок 2. Структура та частота захворювань в анамнезі у матерів дітей з різними стадіями РН
Примітки: * — статистично значуща відмінність між показниками в групі без РН та з РН I–II ст., $p < 0,05$; ** — статистично значуща відмінність між показниками в групі без РН та з РН III–IV ст., $p < 0,005$.

Таблиця 2. Наявність хронічних вогнищ інфекції та хоріоамніоніту в матерів дітей різних груп

Показник	I група (n = 29)	II група (n = 21)	P_{I-II}
Хронічні захворювання лор-органів, n (%)	12 (41,3)	1 (4,7)	$< 0,05$
Запалення сечостатевої системи, n (%)	10 (34,5)	2 (9,4)	$< 0,05$
Хоріоамніоніт, n (%)	6 (20,6)	1 (4,7)	$< 0,05$
TORCH-інфекції, n (%)	1 (3,4)	1 (4,7)	НС
Гострі вірусні інфекції, n (%)	4 (13,8)	3 (14,1)	НС
Поеднання 2 та більше факторів, n (%)	6 (20,6)	0 (0)	$< 0,05$

Примітка: застосовано U-критерій Манна — Уїтні, χ^2 -критерій (НС — значущої відмінності не спостерігалося).

ву гіпоксії, асоціюються зі шкідливими ефектами для сітківки [7].

Встановлено також, що ХА та ХВІ викликають запалення в тканинах плода, що зумовлює наступний каскад взаємопов'язаних процесів. Порушення оксигенації тканин впливає на вільнорадикальну активність кисню та рівень фактора росту ендотелію судин 2 з наступним стимулюванням вироблення ендотеліальної синтази оксиду азоту в ендотеліальних клітинах. Ендотеліальна синтаза оксиду азоту відповідає за продукцію оксиду азоту, який згодом регулює проліферацію ендотеліальних клітин-попередників, апоптоз та диференціювання в місцях формування судин [20–22]. Можливо припустити, що тканини ока не є винятком. Це патофізіологічно пояснює більш ймовірне ураження сітківки ока у недоношених новонароджених з можливим інфекційним впливом.

Наступне припущення належить О. Dammann та співавт. Дослідники вважають, що, оскільки основним збудником ХА є внутрішньоутробна бактеріальна інфекція, вона може справляти прямий вплив на етіопатогенез РН. Продукти запалення в системному кровообігу плода/неонатальному кровообігу, ймовірно, досягають сітківки та хоріоїдальних судин плода/новонародженого та можуть викликати місцеву запальну відповідь через активацію мікроглії [16].

На сьогодні актуальними є подальші дослідження, які вивчатимуть безпосередній причинний зв'язок ХА з розвитком пошкодження сітківки та РН [1].

Висновки

Таким чином, обтяжений материнський анамнез у вигляді хронічних вогнищ інфекції та/або хоріоамніоніту є вагомим фактором ризику розвитку ретинопатії у дітей. Хоріоамніоніт є предиктором тяжкої ретинопатії.

Наявність інфекції у матері в 5 разів збільшує шанс формування РН І–ІІ стадій та у 3,8 раза — ретинопатії ІІІ–ІV стадій. При поєднанні хоріоамніоніту і хронічного вогнища інфекції ризик розвитку тяжкої ретинопатії підвищується майже до 95 %.

Лікування хронічних вогнищ інфекції у вагітних має розглядатися як обов'язковий захід профілактики ретинопатії у недоношених новонароджених.

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

Список літератури

1. Kim C.Y., Jung E., Kim E.N. et al. Chronic Placental Inflammation as a Risk Factor of Severe Retinopathy of Prematurity. *J. Pathol. Transl. Med.* 2018. 52(5). 290–297. doi: 10.4132/jptm.2018.07.09.
2. Lyu Z., Mao J.B., Chen Y.Q., Zhu M.Q., Lian H.L., Wu M.Y. Association between postnatal weight gain and severe retinopathy of prematurity in preterm babies with very low birth weight. *Chin. J. Ocul. Fundus Dis.* 2016. 32. 172–6. doi: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2016.02.014.
3. Horbar J.D., Edwards E.M., Greenberg L.T. et al. Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017. 171(3). e164396. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4396.

4. Chang J.W. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLoS One.* 2019. 14(7). e0219934. doi: 10.1371/journal.pone.0219934.
5. Prakalapakorn S.G., Greenberg L., Edwards E.M., Ehret D.E.Y. Trends in Retinopathy of Prematurity Screening and Treatment: 2008–2018. *Pediatrics.* 2021. 147(6). e2020039966. doi: 10.1542/peds.2020-039966.
6. Kim S.J., Port A.D., Swan R., Campbell J.P., Chan R.V.P., Chiang M.F. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv. Ophthalmol.* 2018. 63(5). 618–637. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002.
7. Rivera J.C., Holm M., Austeng D. et al. Retinopathy of prematurity: inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies. *J. Neuroinflammation.* 2017. 14(1). 165. doi: 10.1186/s12974-017-0943-1.
8. Wallace D.K., Dean T.W., Hartnett M.E. et al. Pediatric Eye Disease Investigator Group. A Dosing Study of Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Late Recurrences and Additional Treatments. *Ophthalmology.* 2018. 125(12). 1961–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.001.
9. Filippi L., Cammalleri M., Amato R. et al. Decoupling Oxygen Tension from Retinal Vascularization as a New Perspective for Management of Retinopathy of Prematurity. *New Opportunities From β -adrenoceptors.* *Front. Pharmacol.* 2022. 13. 835771. doi: 10.3389/fphar.2022.835771.
10. Hanif M., Ariff S., Ansar A., Ahmed K., Hussain A.S. Characteristics of Preterm with Sight Threatening Retinopathy of Prematurity. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad.* 2020. 32(2). 174–178.
11. Ratra D., Akhundova L., Das M.K. Retinopathy of prematurity like retinopathy in full-term infants. *Oman J. Ophthalmol.* 2017. 10. 167–72. doi: 10.4103/ojo.OJO_141_2016_2016.
12. Cayabyab R., Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. *Neonatology.* 2016. 109(4). 369–76. doi: 10.1159/000444901.
13. Mao J.B., Yu X.T., Shen L.J. et al. Risk factors of retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants by strictly controlling oxygen inhalation after birth. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2019. 55(4). 280–288. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.04.010.
14. Villamor-Martinez E., Cavallaro G., Raffaeli G. et al. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018. 13(10). e0205838. doi: 10.1371/journal.pone.0205838.
15. Jackson C.M., Wells C.B., Tabangin M.E., Meinen-Derr J., Jobe A.H., Choungnet C.A. Pro-inflammatory immune responses in leukocytes of premature infants exposed to maternal chorioamnionitis or funisitis. *Pediatr. Res.* 2017. 81. 384–390. doi: 10.1038/pr.2016.232.
16. Dammann O., Rivera J.C., Chemtob S. The prenatal phase of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2021. 110(9). 2521–2528. doi: 10.1111/apa.15945.
17. Hansen E.D., Hartnett M.E. A review of treatment for retinopathy of prematurity. *Expert Rev. Ophthalmol.* 2019. 14(2). 73–87. DOI: 10.1080/17469899.2019.1596026.
18. Borea C.I., Stoica F., Boia M. et al. Risk Factors Associated with Retinopathy of Prematurity in Very and Extremely Preterm Infants. *Medicina (Kaunas).* 2021. 57(5). 420. doi: 10.3390/medicina57050420.
19. Наказ МОЗ України від 21.09.2009 р. № 683 «Про затвердження Протоколу з лікування дітей з ретинопатією недоношених». Доступно: https://zakononline.com.ua/documents/show/38807_38807.
20. Fujinaga H., Baker C.D., Ryan S.L. et al. Hyperoxia disrupts vascular endothelial growth factor-nitric oxide signaling and decreases growth of endothelial colony-forming cells from preterm infants. *Am. J.*

Physiol Lung Cell Mol. Physiol. 2009. 297(6). L1160-9. doi: 10.1152/ajplung.00234.2009.

21. Stark A., Dammann C., Nielsen H.C., Volpe M.V. A Pathogenic Relationship of Bronchopulmonary Dysplasia and Retinopathy of Prematurity? A Review of Angiogenic Mediators in Both Diseases. *Frontiers in Pediatrics*. 2018. 6. 125. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00125>.

22. Sood B.G., Madan A., Saha S. et al. NICHD neonatal research network. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr. Res.* 2010. 67(4). 394-400. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d01a36.

Отримано/Received 26.05.2022

Рецензовано/Revised 04.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 13.06.2022 ■

Information about authors

Obolonska Olha, PhD, Assistant of Professor at the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: o_obolonskaja@ukr.net; phone +38 (098) 122 74 49; <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>

Vakulenko Liudmyla, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net; phone +38 (097) 158 88 88; <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Badogina Liudmyla, MD, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: lyudmila.badogina@gmail.com; mob. phone +38 (050)3612116; <https://orcid.org/0000-0002-2971-9815>

Obolonskyi Oleksii, MD, PhD, anesthesiologist of the neonatal intensive care unit with the field neonatology team of the Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: a_obolonskij@ukr.net, mob. phone +38 (067)5677608; <https://orcid.org/0000-0002-3190-0402>

Likhachova Irina, MD, ophthalmologist of the Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: ehelslikhachova@gmail.com; mob. phone +38 (097)6931265, <https://orcid.org/0000-0003-3283-5160>

Kovryga Olena, student of the 6th year, medical faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: elenakovryga99@gmail.com; mobile phone +38 (099) 3441125

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

O.Yu. Obolonska¹, L.I. Vakulenko¹, L.P. Badogina¹, O.I. Obolonskyi², I.A. Likhachova², O.V. Kovryga¹

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Municipal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital of Dnipropetrovsk Regional Council", Dnipro, Ukraine

Risk factors for the development of retinopathy in premature infants

Abstract. Background. Retinopathy of prematurity is one of the disabling conditions in premature babies. Despite the fact that the main predictors for the development of retinopathy of prematurity are known, the factors that can potentially cause it require further study. The purpose was to determine risk factors for the development of retinopathy in premature newborns for better control. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 50 medical records of inpatient premature babies with a gestational age of 28–34 weeks and the medical charts of their mothers was carried out. Two groups were distinguished: the first one — 29 children with retinopathy, the second one — 21 patient without retinopathy. **Results.** The vast majority of children — 38 (76.0 %) were born at a gestational age of 28–31 weeks. Differences between groups were not significant. The analysis showed that 14 (48.3 %) premature children were diagnosed with stage I retinopathy, 6 (20.7 %) — with stage II, 5 (17.2 %) — with stage III and 4 (13.8 %) — with stage IV. The most influential risk factors for the development of retinopathy of prematurity were identified. The presence of retinopathy significantly correlated with gestational age of less than 34 weeks ($p = 0.64$, $p < 0.001$), need

for oxygen subsidy ≥ 40 % ($p = 0.59$, $p < 0.001$), development of bronchopulmonary dysplasia ($p = 0.34$, $p < 0.01$), sepsis ($p = 0.59$, $p < 0.001$), intraventricular hemorrhages ($p = 0.56$, $p < 0.001$). It was also found that the presence of a burdened maternal history in the form of chronic foci of infection and chorioamnionitis is a significant risk factor for the development of retinopathy ($p = 0.56$, $p < 0.001$). Moreover, the presence of an infection in the mother increased the risk of retinopathy stage III–IV in a child by 3.8 times ($p < 0.05$), and stage I–II retinopathy — by 5 times. With a combination of chorioamnionitis and chronic foci of infection, the risk of developing severe retinopathy was almost 95 % ($p < 0.007$). **Conclusions.** Burdened maternal history in the form of chronic foci of infection and/or chorioamnionitis is an important risk factor for the development of retinopathy in children. Chorioamnionitis is a predictor of severe retinopathy. Treatment of chronic foci of infection in pregnant women should be considered as a mandatory measure to prevent retinopathy in premature newborns.

Keywords: retinopathy of prematurity; risk factors; chronic foci of infection; chorioamnionitis



УДК 616.98:579.86-036.22-078-085-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.3.2022.1510>

Больбот Ю.К., Бордій Т.А., Аліфанова С.В., Калічевська М.В.

Дніпровський державний медичний університет

Інфекція *Staphylococcus aureus* у дітей: діагностика та лікування в умовах поширення антибіотикорезистентності

Резюме. Поява та швидке поширення у світі ізолятів *S.aureus*, резистентних до метициліну (MRSA), значно утруднили лікування та змінили підходи до діагностики стафілококових інфекцій у дітей. Золотистий стафілокок є поширеним та небезпечним для людини мікроорганізмом. Широкий спектр факторів вірулентності, перелік яких досі поповнюється, дозволяє йому швидко проникати в організм через пошкоджені бар'єри та викликати локальні та інвазивні інфекції, токсинопосередковані хвороби, а також персистувати протягом тривалого часу. Зараз розрізняють два принципово різних варіанти метицилінрезистентних *S.aureus*: нозокоміальні та позалікарняні. Нозокоміальні ізоляти MRSA є стійкими до більшої кількості антимікробних засобів, а позалікарняні характеризуються рецидивним характером інфекцій та більш тяжким перебігом інвазивних захворювань. Крім того, поступово розвивається резистентність MRSA до тих антибактеріальних засобів, що становили основу лікування цих інфекцій, насамперед кліндаміцину та ванкоміцину. Усе це вимагає глобального та регіонального моніторингу поширення MRSA при різних варіантах стафілококових інфекцій та чутливості знайдених ізолятів до антибіотиків із метою оптимізації емпіричної та патогенспецифічної антибактеріальної терапії. У статті наведені дані щодо активності різних протимікробних засобів проти *S.aureus*, проаналізована наявна інформація щодо поширеності MRSA в Україні та результатів локального моніторингу антибіотикорезистентності, які виявились односпрямованими із загальносвітовими тенденціями. Подані клінічні та лабораторні критерії діагностики локальних стафілококових інфекцій, інвазивних та токсинопосередкованих захворювань у дитячому віці. Лікування інфекцій *S.aureus* передбачає необхідні хірургічні втручання та антибактеріальну терапію з урахуванням актуальної епідеміологічної ситуації щодо поширення MRSA та їх чутливості до протимікробних засобів. Потрібні подальші дослідження з визначення поширеності MRSA у дітей в Україні для розробки алгоритмів антибактеріальної терапії при різних варіантах стафілококових інфекцій.

Ключові слова: діти; *Staphylococcus aureus*; метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus*; MRSA; CA-MRSA; HA-MRSA; антибіотикотерапія; огляд

Вступ

Протягом останніх 20 років у всьому світі спостерігається зростання частоти інфекцій, викликаних *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), у тому числі й резистентними до антибіотиків штамми. Спектр захворювань, спричинених цими патогенами, варіює від незначних поверхневих інфекцій, що можуть минути самотійно, до тяжких інвазивних інфекцій, а також серйозних токсинопосередкованих хвороб, що можуть загрожувати життю. Здатність до тривалої персистен-

ції *S.aureus* на шкірі та слизових оболонках сприяє їх значному поширенню в суспільстві та рецидивуванню інфекцій. Але найбільше занепокоєння у клініцистів нині викликає значне поширення ізолятів *S.aureus*, резистентних до метициліну (MRSA), як у стаціонарах, так і в суспільстві, що вимагає постійного глобального та регіонального моніторингу поширеності метицилінрезистентних штамів та їх чутливості до антибіотиків із метою оптимізації рекомендацій з антибактеріальної терапії стафілококових інфекцій.

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov' e rebenka»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Бордій Тіна Андріївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії 3 та неонатології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна, факс: (056) 760-51-15, e-mail: tinabordiy@gmail.com, контактний тел.: +38 (050) 361 12 20.

For correspondence: Tina Bordiy, MD, PhD, Associate professor, Department of pediatrics 3 and neonatology, Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky st., Dnipro, 49044, Ukraine; fax: (056) 760-51-15; e-mail: tinabordiy@gmail.com; phone +38 (050) 361 12 20.

Епідеміологія та патогенез інфекції *S. aureus*

Золотистий стафілокок є грампозитивним коком, що відноситься до неспороутворюючих каталазопозитивних бактерій. Його клітинна стінка містить пептидоглікан та тейхоеві кислоти. Він є стійким до температури до 50 °C, високої концентрації солі та висихання. Здатність *S. aureus* до продукції коагулази відрізняє його від інших, менш вірулентних штамів стафілококів.

Передача мікроорганізму здійснюється контактним шляхом (від інфікованих хворих або безсимптомних носіїв), через повітря та заражені предмети. Найбільшу небезпеку становлять хворі із стафілококовими ураженнями, що дренуються. У лікарнях стафілококи можуть передаватись від зараженого пацієнта до іншого через руки персоналу. Крім того, сам персонал може мати невеличкі вогнища інфекції (ячмінь, фурункул тощо). За наявності особи, яка активно виділяє стафілокок чи є його постійним носієм, можуть виникати спалахи інфекції в сім'ях, стаціонарах та колективах.

S. aureus — один із найбільш вірулентних та небезпечних для людей мікроорганізмів, значно поширений у суспільстві. Він може бути компонентом людської мікрофлори, що знаходиться в пахвових западинах, паху, промежині, а також у передніх носових ходах. У будь-який момент часу близько 30 % людей є носіями стафілококу в носі [1]. Поширеність назального носійства *S. aureus* у дітей та персоналу лікарень вища, ніж у загальній популяції. Носійство підвищує ризик інфікування самого носія та його оточення. Було показано, що в більшості пацієнтів із бактеріємією *S. aureus* ізольовані з крові були ідентичними тому, що міститься в передніх носових ходах [2]. Усіх людей можна розділити на 3 типи за патерном носійства стафілококу: постійні носії, періодичні носії змінних штамів та особи, які ніколи не є носіями. Крім того, назальних носіїв розділяють на постійних носіїв із високим ризиком інфікування та періодичних, або не носіїв, із низьким ризиком інфікування [3]. Схильність до постійного носійства стафілококу є генетично детермінованою [4].

Патогенні властивості *S. aureus* визначаються низкою чинників, які забезпечують його здатність до адгезії, проникнення у тканини та поширення в організмі, а також допомагають уникати імунної відповіді хазяїна. Деякі з цих чинників асоційовані з клітинною поверхнею, а саме мікробні поверхневі компоненти, що розпізнають молекули адгезивного матриксу (MSCRAMMs) — стафілококовий протеїн А, фібрoneктин-зв'язуючі протеїни (А та В), клампінг-фактори А та В (фібриноген-зв'язуючі протеїни) та колаген-зв'язуючий протеїн, які є адгезинами, що зв'язуються з позаклітинним матриксом [5]; а також полісахаридна капсула, яка не тільки перешкоджає фагоцитозу, що сприяє персистенції мікроорганізму, але й модулює адгезію до ендотеліальних поверхонь [6]. Інші чинники патогенності секретуються стафілококами. До таких відносять токсини (токсин синдрому токсичного шоку 1, ентеротоксини, ексfolіативні токсини, гемолізени, лейкоцидин Пантона — Валентайна), ферменти (плазмокоагулаза, лецити-

наза, протеази, гіалуронідаза, нейрамінідаза, стафілокіназа, ДНКаза), а також бактеріоцини, бактеріолізени, фактори, що інгібують комплемент та хемотаксис та інші. За спектром чинників вірулентності *S. aureus* значно перевершує коагулазонегативні стафілококи, деякі з його позаклітинних токсинів навіть в ізолюваному стані здатні справляти потужну біологічну дію на інтактних тварин, тканини, клітини та мембрани. Останнім часом увагу науковців привернула група цитолітичних пептидів — фенолрозчинних модулів (PSM), які мають помірну цитолітичну здатність та сприяють створенню біоплівки, хоча точна функція цих молекул залишається неясною. PSM найбільш активно продукуються ізолятами, що виділені при інфекціях шкіри та м'яких тканин, що вказує на їх важливу роль у патогенезі цих уражень [7].

Основою захисту макроорганізму від стафілококової інфекції є неушкоджені бар'єри. Рани (навіть незначні), опіки, вірусні інфекції шкіри (вітряна віспа, простий герпес), укуси комах, захворювання шкіри (наприклад, atopічний дерматит), бульозний епідермоліз, хірургічні рани є важливими воротами для проникнення стафілококів. У пацієнтів з atopічним дерматитом до того ж має місце дефіцит антимікробних пептидів (дефензинів та кателіцидинів) у шкірі, що сприяє дуже високій частоті колонізації шкіри *S. aureus* (більше 90 %) та частому інфікуванню [8]. Важливу роль у проникненні та підтриманні інфекції *S. aureus* відіграють сторонні предмети (забруднені рани, тромби, шунти, протези судин та клапанів, внутрішньовенні голки, катетери, нитки, нігті, проволочка тощо). У новонароджених важливими воротами для проникнення стафілококів можуть бути пупкова ранка та рана після обрізання, які можуть бути колонізовані протягом перших кількох годин життя. Респіраторні вірусні інфекції, такі як кір та грип, сприяють розвитку стафілококової пневмонії знову ж таки через пошкодження епітеліальних бар'єрів. CDC констатував, що *S. aureus* був найбільш часто ідентифікованим патогеном при ускладненнях та бактеріальних коінфекціях у дітей, госпіталізованих із приводу грипу у 2003–2010 рр. у США [9].

Після подолання бар'єрів найбільш важливою лінією захисту проти *S. aureus* стає неушкоджена відповідь із боку поліморфноядерних лейкоцитів [10]. Успішний фагоцитоз включає хемотаксис, опсонізацію та внутрішньоклітинне знищення патогену. Опсонізація за участю термолабільних опсонінів (комплемент), імовірно, має більше значення, ніж термостабільних (антитіла). Потрапивши всередину фагоцита, *S. aureus* здатні виживати там, не піддаючись фагоцитозу, протягом тривалого часу. Коагулазопозитивні стафілококи можуть персистувати в поліморфноядерних лейкоцитах набагато довше, ніж коагулазонегативні, завдяки чому вони переносяться у віддалені ділянки та формують там метастатичні вогнища. Ця здатність забезпечується токсинами *S. aureus*, такими як лейкоцидин Пантона — Валентайна, та іншими чинниками. Багато генів *S. aureus* регулюються у бік підвищення чи зниження експресії після дії нейтрофілів людини, а також існує різниця в експресії генів між різними штамми,

що може пояснити різницю у спроможності ізолятів викликати інфекцію [11]. Клітинний та гуморальний імунітет, імовірно, мають менше значення. Високий рівень специфічних антитіл не захищає від розвитку інфекції *S.aureus*. Серйозні інфекції в пацієнтів з агаммаглобулінемією, дефектами антитіл та дефектами клітинного імунітету частіше викликані не стафілококами, а іншими патогенами. Тоді як від рецидивних та інвазивних стафілококових інфекцій потерпають особи із гранулоцитопенією, хронічною гранулематозною хворобою, синдромами недостатності адгезії нейтрофілів, дефіцитом компонентів комплементу, а також гіпер-IgE-синдромом [12, 13].

Геномні дослідження дозволяють краще зрозуміти індивідуальні розбіжності в реакції макроорганізму на *S.aureus*. В одному дослідженні було продемонстровано, що в дітей із переважно інвазивними інфекціями *S.aureus* мала місце надмірна експресія генів вродженого імунітету й гематопоезу та недостатня експресія генів, пов'язаних з адаптивним імунітетом [14]. Різниця в експресії генів спостерігалась між дітьми із кістково-м'язовими інфекціями та дітьми з пневмонією. При цьому в пацієнтів із кістково-суглобовими інфекціями була надмірною експресія транскриптів, пов'язаних із коагуляцією крові, що може бути асоційоване з венозними тромбозами, які можуть виникати при остеомієліті *S.aureus* [15].

S.aureus викликають захворювання шляхом безпосередньої інвазії у тканини або шляхом вироблення токсинів, які можуть уражати макроорганізм у ділянках, віддалених від вогнища інфекції чи колонізації. Характерною ознакою стафілококової інфекції є абсцес, що складається з фібринової стінки, оточеної запальними тканинами, з центральним ядром із гною, що містить мікроорганізми та лейкоцити. Стафілококи можуть зберігатись живими в абсцесі протягом тривалого часу. Із накопиченням гною абсцес проривається або назовні, або в оточуючі тканини з утворенням кишень та вторинних абсцесів. Окрім локального поширення можливе й поширення інфекції гематогенним шляхом (навіть якщо абсцес дуже малий). Гематогенний переніс стафілококів може спричинити пневмонію, інфекції кісток і суглобів, а також серцевих клапанів.

В окремих випадках стафілококи тривало персистують у тканинах і викликають повторні інфекції, незважаючи на адекватну антимікробну терапію. Такі стійкі глибоко вкорінені стафілококові вогнища описані при остеомієліті, абсцесах головного мозку й при легеневи́х інфекціях у хворих на муковісцидоз і зараз пов'язуються з варіантами малих колоній *S.aureus* [16, 17]. Варіанти малих колоній являють собою ізоляти з атиповою морфологією, зниженим гемолізом, пігментацією, уповільненим ростом та незвичайними біохімічними характеристиками, що утруднює їх виділення та ідентифікацію. Ці ізоляти можуть тривало існувати внутрішньоклітинно та є більш стійкими до антибіотиків та менш імуногенними, ніж батьківський штам [18]. В одній моделі хронічного остеомієліту деякі антибіотики індукували варіанти малих

колоній *S.aureus*, і тільки рифампіцин не мав такого ефекту [19].

Токсини, які виробляють *S.aureus*, здатні самі по собі викликати специфічні захворювання або синдроми. Штами *S.aureus*, що продукують ентеротоксини, спричиняють одну з найпоширеніших харчових токсикоінфекцій. Энтеротоксини можуть зберігатись навіть у термічно обробленій їжі. Ексфоліативні токсини, що виробляються штамми, які належать до фагової групи II, викликають стафілококовий синдром опшареної шкіри (хвороба Ріттера), добре описаний у новонароджених та немовлят. При цьому механізм розщеплення епідермісу ексфоліативними токсинами до кінця не з'ясований [20]. Але найбільш серйозним токсинопосередкованим захворюванням, пов'язаним зі *S.aureus*, є синдром токсичного шоку (СТШ). Хоча вперше він був описаний у дітей (у 1978 році), частіше його спостерігали в жінок, які використовували тампони під час менструації. Але вже з початку 1990-х років принаймні половина випадків не була пов'язана з менструацією. Причиною розвитку СТШ є штамми, які продукують токсин синдрому токсичного шоку I (TSST-1), хоча штамми, які продукують ентеротоксини B і C, можуть викликати до 50 % випадків неменструального СТШ. Ці токсини є суперантигенами, T-клітинними мітогенами, які зв'язуються безпосередньо з інваріантними ділянками молекул головного комплексу гістосумісності класу II, викликаючи експансію клональних T-клітин із наступним масовим вивільненням цитокінів, які й призводять до розвитку шоку. Тобто в даному випадку має місце неспецифічна стимуляція T-лімфоцитів без нормального розпізнавання антигену [21], що відрізняє СТШ від інфекційно-токсичного шоку.

Чутливість *S.aureus* до антибіотиків

Із середини 60-х років XX сторіччя переважна більшість *S.aureus* набула здатності до вироблення пеніцилінази, що зробило ці мікроорганізми резистентними до пеніциліну G, ампіциліну, амоксициліну та протипсевдомонадних пеніцилінів (тепер їх близько 95 %). Появу пеніцилінрезистентних штамів почали фіксувати ще у 40-х роках, практично відразу після впровадження терапії пеніциліном. Це стало поштовхом для розробки стійких до пеніцилінази напівсинтетичних пеніцилінів (метицилін, а далі — оксацилін, нафцилін і їх похідні). Однак уже протягом року від початку їх застосування стали з'являтися повідомлення про появу ізолятів *S.aureus*, резистентних до метициліну (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), спершу в Англії (у 1961 році), а потім в інших країнах. До кінця 60-х років спостерігались поодинокі випадки інфекцій MRSA у лікарнях, а з початком 70-х поширеність MRSA в стаціонарах неухильно зростала. У 1989 році 97 % госпіталів у США повідомили про наявність у них MRSA, а проспективне спостереження SCOPE показало, що частота виявлення MRSA при нозокоміальній бактеріємії *S.aureus* у дітей виросла з 10 % у 1995 році до 29 % у 2001 році [22]. Фактори ризику розвитку інфекції або колонізації нозокоміальним MRSA (healthcare-

associated MRSA — HA-MRSA) включають недавню або тривалу госпіталізацію, антибіотикотерапію та перебування у відділенні інтенсивної терапії. HA-MRSA має вірулентність, подібну до такої в чутливих до метициліну стафілококів, і порівнянні показники смертності.

Паралельно із цим у 1970-х роках спорадично спостерігалися окремі випадки інфікування MRSA, яке, очевидно, відбулося в суспільстві, однак зазвичай у цих пацієнтів можна було виявити ті чи інші описані вище фактори ризику і вважалося, що походженням MRSA в цих випадках були лікарні. Однак із 1980-х років у літературі стали з'являтися повідомлення про епізоди справжньої позалікарняної інфекції MRSA (community-acquired MRSA — CA-MRSA) у пацієнтів без ідентифікованих факторів ризику. Протягом першої половини 90-х років поширення CA-MRSA набуло вибухового збільшення, що свідчить про наявність унікальних властивостей, які дозволяють цим клонам швидко поширюватися у суспільстві [23, 24]. У переважній більшості випадків у дітей без факторів ризику CA-MRSA викликав поверхневі інфекції, включаючи підшкірні абсцеси та целюліт [23, 25]. Також дуже поширеними були рецидивуючі шкірні інфекції [26]. Тепер у США до 75 % інфекцій шкіри та м'яких тканин пов'язані з MRSA. Однак паралельно з цим спостерігалось зростання й частоти інвазивних інфекцій CA-MRSA, включаючи остеомієліт, септичний артрит і пневмонію [27–29]. Крім того, є дані, що деякі інвазивні інфекції, спричинені CA-MRSA, відрізняються більш тяжким перебігом та більш частим розвитком ускладнень, ніж інфекції, викликані чутливими до метициліну стафілококами.

Резистентність до β -лактамінів у MRSA зумовлена модифікацією пеніцилінзв'язуючого білка (ПЗБ), позначеного як ПЗБ-2', який, на відміну від внутрішнього набору ПЗБ (від ПЗБ-1 до ПЗБ-4) *S. aureus*, має значно нижчу афінність до зв'язування з β -лактамінами антибіотиками, що дозволяє стафілококу ефективно формувати клітинні стінки у присутності інгібуючих концентрацій препаратів. ПЗБ-2' кодується геном *mecA*, який переноситься унікальним мобільним генетичним елементом — стафілококовою касетною хромосою (staphylococcal cassette chromosome *mec* — SCC*mec*), що являє собою ділянку розміром від 20 до 70 kb, розташовану приблизно на 30 kb нижче від хромосомного початку реплікації. Існує кілька типів SCC*mec*. Історично нозокоміальні ізоляти MRSA містили типи SCC*mec* I–III, а коли вперше були описані позалікарняні ізоляти, були введені три нових типи — IV, V та VI. Було описано ще два типи SCC*mec*, попередньо названі VII та VIII. Вважається, що менший розмір (< 30 kb) SCC*mec* IV–VI пояснює підвищену рухомість між штамами [30]. SCC*mec* типів II та III також містять інші гени стійкості до антибіотиків, такі як *tet* (стійкість до тетрацикліну). Деякі випадки резистентності до метициліну можуть бути пов'язані не з геном *mecA*, а з гіперпродукцією β -лактамаз. Часто в цих випадках резистентність до метициліну є проміжною. Клінічне значення цих ізолятів невідоме.

Походження CA-MRSA невідоме. Від нозокоміальних MRSA CA-MRSA відрізняє не тільки відсутність історії перебування в медичних закладах пацієнтів, які є носіями бактерії, та унікальна комбінація генного комплексу й менші розміри SCC*mec*, а й інші характеристики чутливості до антибіотиків й характерні моделі електрофорезу в імпульсному полі. Цікаво, що CA-MRSA рідше зустрічається в передніх носових ходах, ніж HA-MRSA та чутливі до метициліну ізоляти; частіше він колонізує шкіру, особливо в ділянці промежини та прямої кишки. Усе це свідчить, що штами CA-MRSA могли виникнути в суспільстві, а не просто були перенесені з лікарень. Швидке поширення резистентних до метициліну ізолятів *S. aureus* викликає побоювання, що необхідність все більш частого використання альтернативних антибіотиків (наприклад, ванкоміцину) сприятиме розвитку стійкості і до них, як це відбулося із появою стійкого до пеніциліну *S. aureus* у 1940–1950-х роках. Моніторинг чутливості нозокоміальних та позалікарняних MRSA до антибіотиків проводиться постійно.

Отже, для вибору оптимальної антибіотикотерапії практично значущим є розподілення *S. aureus* на 3 групи: 1) *S. aureus*, чутливі до метициліну (methicillin-susceptible *S. aureus* — MSSA); 2) нозокоміальні MRSA (HA-MRSA); 3) позалікарняні MRSA (CA-MRSA).

Препаратами вибору для лікування інфекцій, спричинених MSSA, є напівсинтетичні пеніциліни, стійкі до пеніцилінази (оксацилін, нафцилін, флоксацилін, диклоксацилін) та цефалоспоринові I покоління (цефазолін, цефалексин). Якщо клінічна відповідь на один із цих препаратів є повільною, перехід на інший з цієї ж категорії не має сенсу. У таких випадках слід переглянути мікробіологічні дані, оцінити дозу антибіотика та комплаєнс, а також переконатися, що немає ділянок, які потребують дренирування. Цефалоспоринові антибіотики викликають менше подразнення вен при внутрішньовенному введенні, ніж пеніциліни, менше пригнічують кістковий мозок, але мають ширший спектр дії, ніж оксацилін чи нафцилін (це може сприяти суперінфекції стійкими до цефалоспоринових грамнегативними мікроорганізмами в ослабленого пацієнта з серйозним стафілококовим захворюванням). Ефективність цефалоспоринові II та III покоління проти *S. aureus* нижча. Тому, якщо емпірична терапія передбачає призначення цефтриаксону, цефотаксиму або цефуроксиму, за наявності серйозної підозри на *S. aureus* слід призначити додатково специфічні протистафілококові засоби. Кліндаміцин і триметоприм/сульфаметоксазол є альтернативними препаратами для пацієнтів із серйозною алергією на β -лактаміні антибіотики або непереносимістю β -лактамінів антибіотиків. Але кліндаміцин може застосовуватись лише при тих інвазивних інфекціях *S. aureus*, які не є ендovasкулярними (тобто при негативних результатах посіву крові) з огляду на його бактеріостатичну дію.

HA-MRSA, як правило, є мультирезистентними і окрім метицилінорезистентності виявляють відсутність, незначну або знижену чутливість до стандартних цефалоспоринові, аміноглікозидів, еритроміцину, клін-

даміцину та тетрациклінів. Основними препаратами, що використовуються для лікування інфекцій, спричинених нозокоміальними MRSA, є ванкоміцин, даптоміцин та лінезолід.

На відміну від HA-MRSA, ізоляти CA-MRSA зазвичай чутливі до більшості не- β -лактамних антибіотиків, включаючи кліндаміцин, гентаміцин, триметоприм/сульфаметоксазол та доксициклін або міноциклін [31]. Чутливість до еритроміцину є більш варіабельною і коливається від 29 до 80 % у різних дослідженнях [32]. Стійкість до макролідів може бути пов'язана з ефлюксом насосом (*mef*), і тоді штами CA-MRSA залишаються чутливими до кліндаміцину, або з конститутивною чи індукованою резистентністю до макролідів/лінкозаміду/стрептограміну В. Обидва останні механізми можуть бути надійно виявлені у звичайній лабораторії за допомогою D-тесту. Це важливо, оскільки за наявності резистентності до еритроміцину *S.aureus* може стати стійким до кліндаміцину під час терапії цим антибіотиком [33]. Ця здатність може мати клінічне значення в умовах інфекцій, при яких бактерії не знищуються швидко й можуть піддаватися дії субінгібіторних концентрацій кліндаміцину протягом будь-якої кількості часу. Приклади включають терапію недренованих глибоко розташованих абсцесів або лікування кістково-суглобових інфекцій.

Ванкоміцин є препаратом вибору для серйозних інфекцій MRSA. Немає доказів того, що додавання аміноглікозиду або рифампіну до ванкоміцину є корисним для лікування інфекцій, якщо вони не пов'язані із протезним матеріалом [34]. Лінезолід продемонстрував значну активність проти MRSA, ванкоміцин-резистентних ентерококів і пеніцилін-резистентного пневмококу. Лінезолід є важливим засобом лікування інфекцій, викликаних стійкими до кліндаміцину ізолятами MRSA, та може бути препаратом вибору для лікування пневмонії MRSA [35]. Він доступний як для перорального, так і для внутрішньовенного введення. Даптоміцин має швидку бактерицидну дію *in vitro* проти MRSA і є ефективним засобом для лікування інфекцій MRSA, включаючи бактеріємію та правосторонній ендокардит у дорослих, однак фармакокінетичні дослідження в немовлят і дітей старшого віку вказують на необхідність більшої дози на кілограм, ніж у дорослих [36, 37]. Застосування даптоміцину в педіатричній практиці досі не схвалено. Для лікування інфекцій шкіри та її структур, викликаних грампозитивними мікроорганізмами, включаючи MRSA, у дорослих схвалено використання тедизоліду (оксазолідон), телаванцину та оритаванцину (ліпоглікопептидні похідні ванкоміцину), цефтобіпролу та цефтароліну (цефалоспорини п'ятого покоління). Ще один ліпоглікопептидний антибіотик — далбаванцин дозволений для використання при інфекціях шкіри та її структур у дітей із народження. Проводяться дослідження для визначення фармакокінетики, безпеки та ефективності цефтароліну в дітей. Є звіти про безпечність та ефективність даптоміцину або цефтароліну в лікуванні інвазивних інфекцій MRSA у дітей [38, 39]. Тайгециклін є ще одним препаратом, найбільш корисним для ліку-

вання полімікробних інфекцій, включаючи MRSA, у дорослих, але не вивчався в дітей.

У 2002 році було вперше задокументовано інфекцію, спричинену ванкоміцин-резистентним *S.aureus* (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* — VRSA). З того часу було зареєстровано ще 14 подібних ізолятів, всі у США [40]. Усі резистентні до ванкоміцину штами *S.aureus* є стійкими до глікопептидів завдяки гену *vanA*, який був знайдений в ентерококах [41], багато з них зазвичай зберігають чутливість до інших антибіотиків — лінезоліду, міноцикліну, триметоприму/сульфаметоксазолу. Крім того, існують проміжно резистентні до ванкоміцину ізоляти (vancomycin-intermediate *S.aureus* — VISA), що є чутливими до більш високих, ніж середньотерапевтичних, концентрацій антибіотика. Штами VISA не містять ген *vanA*, зниження їх чутливості до ванкоміцину пов'язане з потовщенням клітинної стінки, яка містить ванкоміцинзв'язуючі дипептиди. Проміжна резистентність до ванкоміцину (та інших глікопептидів) визначається за мінімальною інгібуючою концентрацією. Однак слід відзначити, що дослідження, які продемонстрували гірші результати лікування ванкоміцином інфекцій MRSA, особливо бактеріємії або вентилятор-асоційованої пневмонії, у випадках, коли ізоляти мали підвищення МІК ванкоміцину більше ніж 1,0 мкг/мл, стосувались тільки дорослих [42, 43]. І навпаки, дослідження, що було проведено в дітей у США, виявило, що протягом 2003–2013 років не спостерігалось підвищення МІК ванкоміцину для нозокоміальних ізолятів *S.aureus*, а клінічні результати лікування звичайними та підвищеними дозами ванкоміцину не відрізнялись (за винятком того, що в пацієнтів, які отримували високі дози, частіше спостерігали прояви нефротоксичної дії ванкоміцину) [44]. Однак не можна виключити, що VISA стануть проблемою лікування серйозних інвазивних стафілококових інфекцій у дітей у найближчому майбутньому. Але, скоріше за все, рішенням цієї проблеми стане не підвищення доз ванкоміцину, а застосування даптоміцину й цефтароліну (після того, як будуть встановлені оптимальні дози та профілі безпеки цих агентів у дітей).

Дані про поширеність MRSA в Україні нечисленні й стосуються здебільшого дорослих. За даними дослідження АУРА, яке проводилось в Україні у 2018–2019 рр., серед ізолятів *S.aureus*, які були виділені з ран при інфекціях шкіри та м'яких тканин, інтраабдомінальних інфекціях, інфекціях кісток і суглобів, частка MRSA була 27,2 %. Досліджувані ізоляти MRSA були високочутливими (більше ніж 95 %) до лінезоліду, тайгецикліну, тейкопланіну та фосфоміцину. Чутливість до ванкоміцину становила 88,6 %, цефтароліну — 86,1 %, даптоміцину — 88,8 %, триметоприму/сульфаметоксазолу — 90,9 % [45]. При вивченні антибіотикорезистентності нозокоміальних штамів *S.aureus* у хірургічних стаціонарах України в багатоцентровому дослідженні, що проводилось в 2015–2016 рр., було знайдено від 7,3 до 69,7 % (у середньому 38,7 %) ізолятів MRSA, які були високочутливими до лінезоліду (100 %), тайгецикліну (97,3 %), мупіроцину (96,4 %), триметоприму/сульфаметоксазолу (94,7 %), тоді як

чутливість до ванкоміцину та тейкопланіну виявилась дещо нижчою (88,2 та 89,5 % відповідно) [46]. Ще в одному дослідженні вивчали поширеність CA-MRSA при гнійно-запальних процесах у дорослих. Було виявлено, що частка CA-MRSA становила 28,7 % від загальної кількості ізолятів *S.aureus* в амбулаторних пацієнтів та 64,9 % серед тих, хто потребував госпіталізації [47]. Пізніше ті ж автори виявили, що серед здорових молодих людей (25–45 років), назальних носіїв *S.aureus*, носійство MRSA виявляється в 16,7 % випадків [48].

Діагностика клінічних варіантів інфекції *S.aureus*

Просте (небульозне) імпетиго діагностують за характерною клінічною картиною — наявністю везикул розміром від кількох міліметрів до 1 см, заповнених калямутною рідиною, та пустул, оточених чітким краєм еритеми, що прориваються й загоюються з утворенням скоринки медового кольору, при видаленні якої екссудат знов швидко накопичується. Може виникнути регіонарна лімфаденопатія, але системних ознак чи симптомів, як і локальної болючості, немає. Іншим, менш частим збудником простого імпетиго може бути β -гемолітичний стрептокок групи А (БГСА).

Бульозне імпетиго є виключно інфекцією *S.aureus* і діагностується на основі клінічних ознак. Захворювання характеризується появою млявих безболісних пухирів розміром більше ніж 1 см, які заповнені спочатку прозорою, а потім гнійною рідиною. При розриві тонких пухирів залишається «лакова» основа. Системних симптомів не спостерігається, за винятком новонароджених, у яких може виникнути дисемінована хвороба з лихоманкою та ознаками інфекційного токсикозу. Бульозне імпетиго зазвичай викликається штамми фагової групи II, зокрема фагом типу 71, але також 3A, 3C і 55, які, як відомо, виробляють епідермолітичні токсини А і В. Із віком рівень антитіл до епідермолітичного токсину зростає, однак він не захищає від розвитку нових бульозних уражень.

Стафілококовий синдром опшареної шкіри (хвороба Ріттера) опосередкований епідермолітичними токсинами *S.aureus* та характеризується появою поверхневих тендітних пухирів, які лопаються, залишаючи болісну основу. Епідерміс легко відшаровується при дотику (ознака Нікольського). Зазвичай хворі мають високу лихоманку, іноді з'являються слизовато-гнійні виділення з очей. Діагноз бульозного імпетиго і, особливо, хвороби Ріттера слід встановлювати обережно, оскільки подібні зміни шкіри можна спостерігати при пухирчатці, мультиформній еритемі, синдромі Стівенса — Джонсона та токсичному епідермальному некролізі. Як затримка діагностики, так і помилкова терапія кортикостероїдами сприятимуть поширенню бактеріальної інфекції. Діагностиці допомагає виявлення стафілокока з рідини, аспірованої з пухирів. Незважаючи на те, що рівень смертності серед дітей з хворобою Ріттера низький, більшість летальних випадків пов'язана із затримкою діагностики.

Фолікуліт, фурункул і карбункул — більш глибокі стафілококові інфекції шкіри. Фолікуліт — це болісна

пустула, що вражає волосяний фолікул. Фурункул вражає як шкіру, так і підшкірну клітковину в ділянках навколо волосяних фолікулів, зазвичай на шиї, пахвових западинах і сідницях. Насправді це невеликі абсцеси, що характеризуються виділенням гнійного матеріалу з одного отвору. Карбункул являє собою сукупність з'єднаних фурункулів і має кілька пустульозних отворів. Ці інфекції можуть минати самостійно, але також можуть поширюватися гематогенним шляхом і викликати небезпечну для життя септицемію.

S.aureus залишається провідним збудником **остеомиєліту** в дитячому віці. Частота виявлення цього патогену при гематогенному остеомиєліті в дітей коливається від 65 до 85 % [40]. Навіть з огляду на те, що останнім часом з'являється все більше даних про зростання ролі інших грампозитивних мікроорганізмів, зокрема *Kingella kingae*, у розвитку остеомиєліту, принаймні в дітей раннього віку (що пов'язано з покращенням можливостей щодо виявлення даного патогену) [49], сумарна частка стафілококів та стрептококів в етіологічній структурі остеомиєліту залишається на рівні 80–90 %. Остеомиєліт, спричинений CA-MRSA, характеризується більш тяжким перебігом, із частішим розвитком поліосальної хвороби, міозиту, піоміозиту, внутрішньокісткових та субперіостальних абсцесів, патологічних переломів та септичного тромбобфлебіту [50].

Основними проявами остеомиєліту є лихоманка, вогнищевий скелетний біль, локальна гіпертермія, набряк та кульгання або відмова від використання кінцівки, що зазвичай супроводжується підвищенням рівня гострофазових показників (СРБ та/або ШОЕ). У здорової людини за іншими показниками діагноз вірогідний, якщо має місце лихоманка, підвищення ШОЕ або СРБ або позитивна гемокультура плюс один або кілька таких проявів: аномальні результати, отримані за допомогою методів візуалізації (рентгенографія, магнітно-резонансна томографія або комп'ютерна томографія) з типовими ознаками запалення, пошкодження або відновлення кістки, чи результати сцинтиграфії, які вказують на збільшення кісткового поглинання радіоактивної речовини, чи фізикальні знахідки, що відповідають остеомиєліту. Діагноз підтверджується результатами мікроскопічного та мікробіологічного дослідження аспірату кістки або гістопатологічними ознаками запалення в хірургічних зразках кістки.

Посіви матеріалу, отриманого з кісток або оточуючих їх тканин, є позитивними у 66–82 % випадків. Культури крові дозволяють виділити причинно-значущий мікроорганізм приблизно в половині випадків (від 31 до 74 % пацієнтів у кількох серіях) [51]. Застосування методу ПЛР для виявлення бактеріальної ДНК має певні переваги з огляду на його більшу чутливість і кращі можливості ідентифікації більш вибагливих для культивування патогенів, таких, наприклад, як *Kingella*.

Рентгенологічні методи візуалізації є провідними в діагностиці остеомиєліту, але зміни кісток починають виявлятися лише з 10–21-го дня хвороби. МРТ має більшу чутливість, понад 90 %, і до того ж дозволяє краще виявляти ушкодження м'яких тканин.

Радіонуклідне сканування з ^{99m}Tc використовується в діагностиці остеомієліту протягом десятиріч, бо, незважаючи на наявність променевого навантаження, дозволяє виявити зміни кісток значно раніше, ніж за допомогою звичайних рентгенограм, й раніше мало чутливість близько 95 %. Однак нещодавно були опубліковані дані, що сцинтиграфія кісток виявила остеомієліт, викликаний CA-MRSA, лише у 53 % дітей [52]. Припускають, що зниження чутливості методу при CA-MRSA-остеомієліті може бути пов'язане з більшою гостротою захворювання, спричиненого цим патогеном.

Септичний артрит — ще одна серйозна скелетна інфекція, що в дитячому віці пов'язана із *S.aureus* у 36 % випадків (серед культуропозитивних варіантів). Іншими значущими патогенами є БГСА (18 %), *K.kingae*, пневмокок та *H.influenzae* типу В (у регіонах, де не проводиться масова вакцинація проти них). Частота грамнегативних збудників септичного артриту становить менше 20 % і включає в основному гонококи, менінгококи та ентеробактерії [40].

Зазвичай страждають великі суглоби, типові ознаки включають зменшення обсягу рухів, гіпертермію, еритему та болісність суглоба, які поєднуються з лихоманкою та системними ознаками. Найскладніше діагностувати артрит кульшового суглоба та сакроілеїт, при яких локальні симптоми не є очевидними. Немовля з ураженням кульшового суглоба (найчастіша локалізація в цьому віці) зазвичай лежить із відведеною і повернутою назовні ніжкою. Рухи, які притискають голівку стегнової кістки до кульшової западини (наприклад, зміна підгузка), викликають біль. У пацієнтів із сакроілеїтом можна виявити болісність під час тиску на криж при пальцевому ректальному дослідженні, і біль під час згинання, відведення та зовнішньої ротації стегна. Ворота інфекції майже ніколи не виявляються, і інфекція майже завжди є односторонньою.

Вирішальне значення в діагностиці септичного артриту має культуральне дослідження аспірованої синовіальної рідини, яке завжди повинно доповнюватись простою мікроскопією із забарвленням за Грамом та посівами крові з огляду на бактеріостатичну дію синовіальної рідини. Приблизно 35 % суглобових аспіратів є стерильними в пацієнтів з іншими клінічними та лабораторними ознаками септичного артриту, включаючи позитивні посіви крові. Підвищити ефективність виявлення етіологічного чинника може ПЛР-аналіз суглобової рідини.

Лабораторні дослідження при септичному артриті також включають підрахунок кількості лейкоцитів у синовіальній рідині. Медіана цього показника становить 60 000 кл/мл, що набагато вище, ніж при ювенільному ревматоїдному артриті та артритах іншої етіології. Нещодавнє дослідження септичного артриту, викликаного *S.aureus*, виявило навіть більші цифри — 75 000 кл/мл [53]. Поліморфноядерні лейкоцити становлять від 75 до 90 % лейкоцитів. Крім того, у більшості випадків наявні лейкоцитоз та підвищення ШОЕ й СРБ у крові. Іноді рівень лейкоцитів у суглобовій рідині пацієнтів із септичним артритом може бути невеликим, тож ви-

рішальне значення все ж мають методи виявлення патогенів.

Методи візуалізації цінні в основному при діагностиці артриту кульшового суглоба та сакроілеїту, а також при підозрі на прилеглий остеомієліт. Застосовують як прості рентгенографію та УЗД, так і сканування кісток із технецієм та МРТ.

Стафілококи є причиною розвитку 20–30 % випадків **інфекційного ендокардиту** в дітей, але останнім часом відносна частота цієї інфекції збільшується, і в деяких нещодавніх дослідженнях було показано, що ендокардити, викликані *S.aureus*, були навіть більш поширеними, ніж стрептококові [54]. Ендокардит, спричинений *S.aureus*, зазвичай характеризується гострим перебігом із швидким розвитком, високою лихоманкою, вираженим інфекційним токсикозом та сепсисом, часто без попереднього ураження серця, тривалістю до 6 тижнів. Часто він має фульмінантний перебіг, особливо при ураженні мітрального або аортального клапана, із розвитком гнійних ускладнень як у серці (абсцес міокарда, перикардит, абсцес клапанного кільця), так і в інших органах й характеризується вищою летальністю [55]. *S.aureus* також виявляється більше ніж у 50 % випадків ендокардиту в споживачів внутрішньовенних наркотиків, але в них захворювання перебігає зазвичай менш тяжко. Ендокардит, пов'язаний із постійними судинними катетерами або протезами клапанів, теж часто викликаний *S.aureus*, хоча провідними збудниками ендокардиту протезного клапана все ж лишаються коагулазонегативні стафілококи. Ендокардит необхідно запідозрити в будь-якого пацієнта з бактеріємією *S.aureus*, навіть якщо наявним є периферичне вогнище інфекції. Щодо MRSA, то немає даних, що ендокардит, спричинений ними, супроводжується більшою частотою ускладнень, але ускладнення можуть розвиватись унаслідок неадекватної антибактеріальної терапії [56].

Діагностика інфекційного ендокардиту зараз здійснюється за модифікованими критеріями Duke (2000), які передбачають виявлення специфічних збудників ендокардиту в культурах зразків крові та визначення сонографічних ознак захворювання (великі критерії), а також враховують наявність лихоманки, ознак емболізації судин, уражень, викликаних імунними комплексами, чинників, що можуть сприяти розвитку ендокардиту, а також мікробіологічних доказів, які не можуть розглядатись як великі критерії, чи серологічного підтвердження інфекції (малі критерії).

У дітей із підозрою на ендокардит протягом перших 24 годин слід взяти від трьох до п'яти зразків крові для посіву з різних місць. За відсутності попередньої антибактеріальної терапії в 90 % випадків вдається виявити причинно-значущий патоген принаймні у двох пробах, а у двох третинах випадків всі посіви крові є позитивними. Виявлення патогену лише в 1 пробі не є значущим. До типових патогенів, що викликають інфекційний ендокардит, окрім вже згаданих стафілококів, відносять стрептококи (найчастіше *viridans* — до 40 % випадків, рідше — ентерококи, пневмококи, БГСА та ін.), грамнегативні бактерії (4–5 %), кокоба-

цили групи НАСЕК й іноді інші. Збудниками також можуть бути гриби, хламідії, рикетсії і навіть віруси. Отже, умови та середовища для культивування повинні бути відповідними. Негативні посіви крові відзначаються у 10–15 % пацієнтів із клінічно діагностованим ендокардитом.

Незважаючи на те, що в етіологічній структурі **пневмоній** частка *S.aureus* становить не більше 2 %, захворювання, спричинене цим патогеном, характеризується швидким прогресуванням і високою летальністю. В епоху CA-MRSA стафілококова пневмонія стає більш поширеною. В одному дослідженні в США було показано, що протягом 2003–2009 рр. CA-MRSA були виявлені в 74 % випадків стафілококових пневмоній, а пацієнти з CA-MRSA були молодшими та частіше потребували проведення відеоторакоскопії, ніж ті, у кого пневмонія була викликана MSSA [57]. Чинниками ризику розвитку стафілококової пневмонії є ранній вік, хронічні захворювання та вірусні респіраторні інфекції, такі як грип. Некротична стафілококова пневмонія, яка розвивається після грипоподібної інфекції, вражає переважно молодих людей і має летальність до 50 %. Крім того, підвищений ризик стафілококової пневмонії мають пацієнти з черепно-мозковими травмами та назальним носійством *S.aureus*.

Первинна форма стафілококової пневмонії виникає без позалегенового вогнища, імовірно, через пряму інюкацію *S.aureus* в легені, зазвичай характеризується наявністю однобічного ураження, тоді як вторинна розвивається в результаті гематогенної дисемінації під час ендокардиту або бактеріємії з формуванням множинних вогнищ в обох легенях. Специфічних клінічних чи рентгенологічних ознак, що вказують на стафілококову етіологію пневмонії, немає. Гемокультура на *S.aureus* часто є позитивною при вторинному захворюванні, але рідко дає позитивний результат при первинному (90 проти 20 %). Адекватними для культурального дослідження зразками з дихальних шляхів є ендотрахеальний аспірат, плевральна рідина або аспірат, отриманий при пункції легень, але не мокротиння.

Тромбофлебіт, який зазвичай виникає в госпіталізованих пацієнтів, характеризується лихоманкою, болем і, іноді, еритемою в місці введення внутрішньовенного катетера. Іноді виділяється гній. Тяжкий гнійний тромбофлебіт може виникнути в пацієнтів з опіками, при цьому менше половини діагнозів встановлюються за життя пацієнтів. Діагноз інфекції внутрішньосудинного пристрою як причини лихоманки в госпіталізованого пацієнта є діагнозом виключення.

S.aureus є провідним патогеном при розвитку **інфекцій м'яких тканин**, таких як целюліт, що може виникати внаслідок травм чи вірусних інфекцій шкіри (вітряна віспа), а також **ранової інфекції**, у тому числі при нозокоміальних інфекціях у хворих хірургічного профілю.

Гематогенна дисемінація та локальне поширення *S.aureus* можуть призводити до інфікування глибоко розташованих органів і тканин із формуванням **глибоких абсцесів**, інфекцій привушної залози, очей, печінки, селезінки, нирок, ЦНС, а також м'язів (міозит і

піоміозит). Основним проявом таких інфекцій є лихоманка з локальним болем чи без нього.

Синдром токсичного шоку (СТШ) — це мульти-системне захворювання, яке проявляється раптовою лихоманкою, ознобом, гіпотонією та висипом, спричинене дією токсинів стафілококів або стрептококів. При стафілококовому СТШ 75 % випадків викликані TSST-1, 23 % — ентеротоксином В та 2 % — ентеротоксином С. Розвиток стафілококового СТШ може бути пов'язаним із використанням гіперабсорбуючих тампонів під час менструації, пологами або абортom, хірургічними втручаннями, опіками, респіраторними інфекціями, вітряною віспою, назальним носійством. Зазвичай СТШ розвивається в осіб, які не мають анти-токсичних антитіл. СТШ у хірургічних хворих усе частіше асоціюється із HA-MRSA, симптоми з'являються через 2 дні після операції, при цьому операційна рана може виглядати задовільно. Стафілококовий СТШ найчастіше зустрічається у віці 15–35 років. Більше 90 % випадків у жінок припадає на вік 15–19 років.

Стафілококовий СТШ починається раптово з лихоманки, ознобу, міалгій, нездужання, головного болю, болю у горлі, блювання, водянистої діареї та дискомфорту в животі. У пацієнтів спостерігаються шкірні висипання, артеріальна гіпотензія, гіперемія кон'юнктиви, глотки та піхви, зміни психічного стану у вигляді збудження або сонливості, дезорієнтації та ступору. Можуть відзначатися дифузна еритродермія, ціаноз, набряк кінцівок. У подальшому шкіра може лущитись, особливо на долонях і підшвах. Діагноз встановлюється за сукупністю клінічних та лабораторних критеріїв, поданих у відповідних керівництвах [58].

Лікування інфекцій *S.aureus* передбачає дренування гнійних вогнищ та адекватну антибактеріальну терапію. Зараз рекомендації щодо емпіричної антибактеріальної терапії тяжких інфекцій, що загрожують життю та, імовірно, спричинені *S.aureus*, у регіонах, де MRSA є поширеним патогеном (більше 10 % від загальної кількості ізолятів), передбачають одночасне застосування ванкомицину та пеніциліназрезистентного пеніциліну чи цефазоліну (вони є більш активними, ніж ванкомицин, щодо MSSA), принаймні до отримання результатів тестування *S.aureus* на чутливість до антибіотиків. Кліндаміцин і лінезолід є варіантами терапії залежно від чутливості ізоляту, бажаного шляху введення та відсутності ендovasкулярного ураження [59]. При остеомієліті, артриті, пневмонії чи ендокардиті ця терапія може бути доповнена цефалоспорином II–III генерації, якщо не виключені інші етіологічні агенти. Було показано, що *in vitro* кліндаміцин інгібує синтез TSST-1, тому його рекомендують застосовувати в лікуванні токсинопосередкованих хвороб.

Для емпіричного лікування легких і помірних інфекцій шкіри та м'яких тканин у регіонах із суттєвим поширенням MRSA можуть застосовуватись кліндаміцин або триметоприм/сульфаметоксазол. Доксидиклін і міноциклін є варіантами для дітей віком понад 8 років. Якщо більше ніж 90 % ізолятів *S.aureus* (CA-MRSA та CA-MSSA разом) у суспільстві чутливі до кліндаміцину, він може використовуватись і для емпіричного

лікування помірно інвазивних інфекцій, таких як остеомієліт або пневмонія та емпієма легень (якщо пацієнти не потребують інтенсивної терапії та наявність у них бактеріємії є малоймовірною) [60]. Після виділення мікроорганізму терапія змінюється на основі патернів чутливості. При локальних інфекціях можуть застосовуватись мупіроцин та ретапамулін, хоча MRSA швидко стають резистентними до них.

Тривалість антибактеріальної терапії становить 6 тижнів при ендокардиті, 4–6 тижнів — при остеомієліті, не менше 4 тижнів — при септичному артриті, 2–3 тижні або більше — при пневмонії. Для оцінки ефективності антибактеріальної терапії при остеомієліті є корисним моніторинг гострофазових показників, при септичному артриті — динаміка вмісту лейкоцитів в синовіальній рідині, при ендокардиті — повторні посіви крові та клінічне спостереження. Більш детальну інформацію можна знайти у відповідних керівництвах.

Висновки

Діагностика та лікування інфекцій *S.aureus* у дитячому віці може становити певні труднощі в клінічній практиці з огляду на різноманіття клінічних варіантів та різні патерни чутливості збудників до антибіотиків. Брак інформації щодо поширеності позалікарняних та нозокоміальних MRSA серед дитячого населення та в дитячих стаціонарах, рівня їх антибіотикорезистентності в Україні заважає адаптації міжнародних настанов з антибіотикотерапії стафілококових інфекцій й вимагає інтенсифікації досліджень в цьому напрямку.

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

Список літератури

1. Kluytmans J., van Belkum A., Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997. 10(3). 505-520. DOI: 10.1128/CMR.10.3.505.
2. von Eiff C., Becker K., Machka K., Stammer H., Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Study Group. N. Engl. J. Med.* 2001 Jan 4. 344(1). 11-6. DOI: 10.1056/NEJM200101043440102.
3. van Belkum A., Verkaik N.J., de Vogel C.P., Boelens H.A., Verveer J., Nouwen J.L. Reclassification of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage Types. *J. Infect. Dis.* 2009 Jun 15. 199(12). 1820-6. DOI: 10.1086/599119.
4. Chen C.J., Hsu K.H., Lin T.Y., Hwang K.P., Chen P.Y., Huang Y.C. Factors associated with nasal colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthy children in Taiwan. *J. Clin. Microbiol.* 2011 Jan. 49(1). 131-7. DOI: 10.1128/JCM.01774-10.
5. Foster T.J., Hook M. Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 1998. 6(12). 484-488. DOI: 10.1016/s0966-842x(98)01400-0.
6. O'Riordan K., Lee J.C. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. 17(1). 218-234. DOI: 10.1128/CMR.17.1.218-234.2004.
7. Otto M. Phenol-soluble modulins. *Int. J. Med. Microbiol.* 2014. 304(2). 164-169. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.11.019.
8. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2002. 347(15). 1151-1160. DOI: 10.1056/NEJMoa021481.
9. Dawood F.S., Chaves S.S., Perez A. et al. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003–2010. *J. Infect. Dis.* 2014. 209(5). 686-694. DOI: 10.1093/infdis/jit473.
10. Абатуров А.Е., Крючко Т.А., Ткаченко О.Я., Кузьменко Н.В., Никулина А.А. Стафилококковая инфекция у детей. Хмельницький: ФОП Сторожук, 2019. 207 с.
11. Voyich J.M., Braughton K.R., Sturdevant D.E. et al. Insights into mechanisms used by *Staphylococcus aureus* to avoid destruction by human neutrophils. *J. Immunol.* 2005. 175(6). 3907-3919. DOI: 10.4049/jimmunol.175.6.3907.
12. Foster T.J. Immune evasion by staphylococci. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. 3(12). 948-958. DOI: 10.1038/nrmicro1289.
13. Krishna S., Miller L.S. Innate and adaptive immune responses against *Staphylococcus aureus* skin infections. *Semin. Immunopathol.* 2012. 34(2). 261-280. DOI: 10.1007/s00281-011-0292-6.
14. Banchereau R., Jordan-Villegas A., Ardura M. et al. Host immune transcriptional profiles reflect the variability in clinical disease manifestations in patients with *Staphylococcus aureus* infections. *PLoS ONE.* 2012. 7(4). e34390. DOI: 10.1371/journal.pone.0034390.
15. Gonzalez B.E., Teruya J., Mahoney D.H. Jr, et al. Venous thrombosis associated with staphylococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics.* 2006. 117(5). 1673-1679. DOI: 10.1542/peds.2005-2009.
16. Sendi P., Rohrbach M., Graber P. et al. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin. Infect. Dis.* 2006. 43(8). 961-967. DOI: 10.1086/507633.
17. Kahl B., Herrmann M., Everding A.S. et al. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J. Infect. Dis.* 1998. 177(4). 1023-1029. DOI: 10.1086/515238.
18. Tuchscher L., Heitmann V., Hussain M. et al. *Staphylococcus aureus* small-colony variants are adapted phenotypes for intracellular persistence. *J. Infect. Dis.* 2010 Oct 1. 202(7). 1031-40. DOI: 10.1086/656047.
19. Tuchscher L., Kreis C.A., Hoerr V. et al. *Staphylococcus aureus* develops increased resistance to antibiotics by forming dynamic small colony variants during chronic osteomyelitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016. 71(2). 438-448. DOI: 10.1093/jac/dkv371.
20. Aalfs A.S., Otkarina D.A., Diercks G.F., Jonkman M.F., Pas H.H. Staphylococcal scalded skin syndrome: loss of desmoglein 1 in patient skin. *Eur. J. Dermatol.* 2010 Jul-Aug. 20(4). 451-6. DOI: 10.1684/ ejd.2010.1007.
21. Rasigade J.P., Thomas D., Perpoint T. et al. T-cell response to superantigen restimulation during menstrual toxic shock syndrome. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2011 Aug. 62(3). 368-71. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00808.x.
22. Wisplinghoff H., Seifert H., Tallent S.M., Bischoff T., Wenzel R.P., Edmond M.B. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003. 22(8). 686-691. DOI: 10.1097/01.inf.0000078159.53132.40.
23. Kaplan S.L., Hulten K.G., Gonzalez B.E. et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin. Infect. Dis.* 2005. 40(12). 1785-1791. DOI: 10.1086/430312.
24. Kaplan S.L. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 2006. 17(3). 113-119. DOI: 10.1053/j.spid.2006.06.004.

25. David M.Z., Daum R.S. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010. 23(3). 616-687. DOI: 10.1128/CMR.00081-09.
26. Al-Zubeidi D., Burnham C.A., Hogan P.G., Burnham C.D., Fritz S.A. Molecular epidemiology of recurrent cutaneous methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2014. 3(3). 261-264. doi: 10.1097/INF.0000000000000204.
27. Gonzalez B.E., Hulten K.G., Dishop M.K. et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005. 41(5). 583-590. DOI: 10.1086/432475.
28. Gonzalez B.E., Martinez-Aguilar G., Hulten K.G. et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics.* 2005. 115(3). 642-648. DOI: 10.1542/peds.2004-2300.
29. Stockmann C., Ampofo K., Pavia A.T. et al. National trends in the incidence, outcomes and charges of pediatric osteoarticular infections, 1997–2012. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015. 34(6). 672-674. DOI: 10.1097/INF.0000000000000686.
30. Kondo Y., Ito T., Ma X.X. et al. Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome *mec* type assignment: rapid identification system for *mec*, *ccr*, and major differences in junkyard regions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007. 51(1). 264-274. doi: 10.1128/AAC.00165-06.
31. Kaplan S.L. Implications of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community-acquired pathogen in pediatric patients. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2005. 19(3). 747-757. DOI: 10.1016/j.idc.2005.05.011.
32. Hussain F.M., Boyle-Vavra S., Bethel C.D., Daum R.S. Current trends in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care pediatric facility. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000. 19(12). 1163-1166. DOI: 10.1097/00006454-200012000-00009.
33. Drinkovic D., Fuller E.R., Shore K.P., Holland D.J., Ellis-Pegler R. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001. 48(2). 315-316. DOI: 10.1093/jac/48.2.315.
34. Perlroth J., Kuo M., Tan J., Bayer A.S., Miller L.G. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 2008. 168(8). 805-819. DOI: 10.1001/archinte.168.8.805.
35. Wunderink R.G., Niederman M.S., Kollef M.H. et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin. Infect. Dis.* 2012. 54(5). 621-629. DOI: 10.1093/cid/cir895.
36. Abdel-Rahman S.M., Chandorkar G., Akins R.L., Bradley J.S., Jacobs R.F., Donovan J., Benziger D.P. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of daptomycin 8 to 10 mg/kg in children aged 2 to 6 years with suspected or proved Gram-positive infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011. 30(8). 712-714. DOI: 10.1097/INF.0b013e31820fc8e1.
37. Bradley J.S., Benziger D., Bokesch P., Jacobs R. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients 3–24 months of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014. 33(9). 936-939. DOI: 10.1097/INF.0000000000000318.
38. Billups K.L., Stultz J.S. Successful Daptomycin use in a pediatric patient with acute, bilateral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2015. 20(5). 397-402. DOI: 10.5863/1551-6776-20.5.397.
39. Williams A.W., Newman P.M., Ocheltree S., Beaty R., Hasoun A. Ceftaroline fosamil use in 2 pediatric patients with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2015. 20(6). 476-480. DOI: 10.5863/1551-6776-20.6.476.
40. Cherry J., Demmler-Harrison G.J., Kaplan S.L., Steinbach W.J., Hotez P.J. Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases. 8th edition. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2018. 3152 p.
41. Chang S., Sievert D.M., Hageman J.C. et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N. Engl. J. Med.* 2003. 348(14). 1342-1347. DOI: 10.1056/NEJMoa025025.
42. Haque N.Z., Zuniga L.C., Peyrani P. et al. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. *Chest.* 2010. 138(6). 1356-1362. DOI: 10.1378/chest.09-2453.
43. Lodise T.P., Graves J., Evans A., Helmecke M., Lomaestro B.M., Stellrecht K. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008. 52(9). 3315-3320. DOI: 10.1128/AAC.00113-08.
44. McNeil J.C., Kok E.Y., Forbes A. et al. Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: evidence for reverse vancomycin creep and impact of vancomycin trough values on outcome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016. 35(3). 263-268. DOI: 10.1097/INF.0000000000000991.
45. Березняков І.Г. Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА. *Здоров'я України.* 2020. № 4 (42). С. 32-34.
46. Салманов А.Г., Усенко А.Ю. Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *Staphylococcus aureus* в хірургічних стаціонарах України: результати багатоцентрового дослідження (2015–2016 рр.). *Клінічна хірургія.* 2018. Май. 85(5). 5-9. DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.05.05>.
47. Коцар О.В. Поширеність метицилінрезистентних позалікарняних *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) та коагулазонегативних стафілококів (MR-CNS) в розвитку гнійно-запальних процесів. *Дерматологія та венерологія.* 2014. № 1 (63). С. 22-29.
48. Коцар О.В., Голубка О.В., Масалова А.В., Антушева Т.О., Рябушиць О.В. Поширеність метицилінрезистентних стафілококів серед бактеріоносіїв. *Експериментальна та клінічна медицина.* 2016. № 4 (73). С. 23-26.
49. Yagupsky P. *Kingella kingae*: carriage, transmission, and disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015. 28(1). 54-79. DOI: 10.1111/apa.15773.
50. Ratnayake K., Davis A.J., Brown L., Young T.P. Pediatric acute osteomyelitis in the postvaccine, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* era. *Am. J. Emerg. Med.* 2015. 33(10). 1420-1424. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.07.011.
51. McNeil J.C., Forbes A.R., Vellejo J.C., Flores A.R., Hultén K.G., Mason E.O., Kaplan S.L. Role of operative or interventional radiology-guided cultures for osteomyelitis. *Pediatrics.* 2016. 137. 1. DOI: 10.1542/peds.2015-4616.
52. Browne L.P., Mason E.O., Kaplan S.L., Cassady C.I., Krishnamurthy R., Guillermin R.P. Optimal imaging strategy for community-acquired *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr. Radiol.* 2008. 38(8). 841-847. DOI: 10.1007/s00247-008-0888-8.
53. Carrillo-Marquez M.A., Hulten K.G., Hammerman W., Mason E.O., Kaplan S.L. USA300 is the predominant genotype causing *Staphylococcus aureus* septic arthritis in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009. 28(12). 1076-1080. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181adbefc.
54. Alshammmary A., Hervas-Malo M., Robinson J.L. Pediatric infective endocarditis: has *Staphylococcus aureus* overtaken viridans group

streptococci as the predominant etiologic agent? Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2008. 19. 63–68. DOI: 10.1155/2008/867342.

55. Marom D., Ashkenazi S., Samra Z., Birk E. Infective endocarditis in previously healthy children with structurally normal hearts. *Pediatr. Cardiol.* 2013. 34. 1415–1421. DOI: 10.1007/s00246-013-0665-9.

56. Hsu R.B., Lin F.Y. Methicillin resistance and risk factors for embolism in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2007. 28. 860–866. DOI: 10.1086/518727.

57. Carrillo-Marquez M.A., Hulten K.G., Hammerman W., Lamberth L., Mason E.O., Kaplan S.L. *Staphylococcus aureus* Pneumonia in Children in the Era of Community-acquired Methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011 Jul. 30(7). 545–50. DOI: 10.1097/INF.0b013e31821618be.

58. Gottlieb M., Long B., Koyfman A. The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review

of the Literature. *J. Emerg. Med.* 2018. 54(6). 807–814. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.12.048.

59. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E. et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin. Infect. Dis.* 2011. 52(3). 285–292. DOI: 10.1093/cid/cir034.

60. David M.Z., Crawford S.E., Boyle-Vavra S., Hostetler M.A., Kim D.C., Daum R.S. Contrasting pediatric and adult methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Emerg. Infect. Dis.* 2006. 12(4). 631–637. DOI: 10.3201/eid1204.050960.

Отримано/Received 02.07.2022

Рецензовано/Revised 13.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.07.2022 ■

Information about authors

Yurii Bolbot, MD, DM, Professor of the Department of pediatrics 3 and neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: bolbot.u@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5679-1700>

Tina Bordii, MD, PhD, Associate professor of the Department of pediatrics 3 and neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: tinabordii@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7828-5593>

Svitlana Alifanova, MD, PhD, Associate professor of the Department of pediatrics 3 and neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: svitdim@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9680-0234>

Marina Kalichevska, MD, PhD, Associate professor of the Department of pediatrics 3 and neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: marinak256@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3177-1065>

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

Yu.K. Bolbot, T.A. Bordii, S.V. Alifanova, M.V. Kalichevska
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

***Staphylococcus aureus* infection in children: diagnosis and treatment in the context of antibiotic resistance spread**

Abstract. The emergence and rapid spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in the world significantly complicated the treatment and changed the approaches to the diagnosis of staphylococcal infections in children. *Staphylococcus aureus* is a widespread microorganism dangerous for humans. A wide range of virulence factors the list of which is still being added allows it to quickly enter the body through damaged barriers and cause local and invasive infections, toxin-mediated diseases, as well as persist for a long time. Currently, two fundamentally different variants of MRSA are distinguished: health care-associated and community-acquired. Health care-associated MRSA are resistant to a greater number of antimicrobial agents, while community-acquired MRSA isolates are characterized by recurrent infections and a more severe course of invasive diseases. In addition, MRSA is gradually developing resistance to those antibacterial agents that were the basis of treatment for these infections, primarily clindamycin and vancomycin. All this requires global and regional monitoring of MRSA spread in different variants of staphylococcal infec-

tions and the sensitivity of the isolates found to antibiotics in order to optimize empiric and pathogen-specific antibacterial therapy. The article presents data on the activity of various antimicrobial agents against *S.aureus*, analyzes the available information on the prevalence of MRSA in Ukraine and the results of local monitoring for antibiotic resistance, which turned out to be unidirectional with global trends. Clinical and laboratory criteria for diagnosis of local staphylococcal infections, invasive and toxin-mediated diseases in childhood were presented. Treatment of *S.aureus* infections involves the necessary surgical interventions and antibacterial therapy considering current epidemiological situation on the spread of MRSA and their sensitivity to antimicrobial agents. Further studies are needed to determine the prevalence of MRSA in children in Ukraine to develop antibacterial therapy algorithms for various types of staphylococcal infections.

Keywords: children; *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; community-acquired MRSA; health care-associated MRSA; antibiotic therapy; review

УДК 61:004(477)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.3.2022.1511>

Мавропуло Т.К., Мокія-Сербіна С.О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Телефонні консультації педіатричних пацієнтів — наскільки це безпечно?

Резюме. Актуальність. Телемедицина визначається як «використання електронних інформаційних і комунікаційних технологій для надання й підтримки медичної допомоги, коли учасників розділяє відстань» (Field M.J., 1998). Технології варіюють від стандартних телефонних аудіоконсультацій до сценаріїв віртуальної реальності. Прискорене впровадження телемедицини під час пандемії коронавірусної хвороби 2019 року привело до отримання цінного досвіду й доказів ефективності телемедицини в педіатричній практиці. Незважаючи на добре задокументовані переваги телефонної медицини як у сортуванні, так і в лікуванні захворювань, складність процедури робить пацієнтів вразливими щодо помилок у лікуванні. **Метою** нашої роботи був пошук інформації про медичні помилки, пов'язані з використанням телефону під час спілкування пацієнта/батьків пацієнта з лікарем, і засобів протидії цим помилкам. **Матеріали та методи.** За пошуковими словами «телемедицина», «телефонні консультації», «педіатрія», «діти», «безпека пацієнта» був проведений пошук літератури за базою даних PubMed Central®. **Результати.** Згідно з даними літературних джерел, основними типами помилок були відсутність записів щодо епізоду віртуальної консультації, неправильні рішення про сортування, неправильна діагностика, нездатність розпізнати потенційну серйозність повторних дзвінків, відсутність протоколів телефонного консультування, недостатня інформація про пацієнта. У статті наведені заходи, завдяки яким лікарі можуть забезпечити високу безпеку пацієнтів: використання емпіричних правил і протоколів, досвіду та інтуїції, урахування думок і побажань батьків, немедичних чинників і доступності медичної допомоги для сім'ї, використання «захисної сітки». **Висновки.** Необхідні подальші дослідження, які б вивчали конкретні практики надання й використання телемедицини, щоб розробити науково обгрунтовані рекомендації щодо віртуального нагляду за педіатричними захворюваннями.

Ключові слова: телемедицина; телефонні консультації; педіатрія; безпека пацієнта; огляд

Вступ

Телемедицина — це «використання електронних інформаційних і комунікаційних технологій для надання й підтримки медичної допомоги, коли учасників розділяє відстань», або надання відповідних медичних послуг за допомогою телекомунікацій у місцях або в той час, коли фізично медичні послуги недоступні [1–3]. Технології, що використовуються, варіюються від стандартних телефонних аудіоконсультацій до сценаріїв віртуальної реальності [4, 5]. Незважаючи на те, що ці технології були доступні протягом тривалого часу, телемедицина не використовувалась широко в охороні

здоров'я з низки юридичних, технічних та організаційних причин [2, 6–8].

Прискорене впровадження телемедицини під час пандемії коронавірусної хвороби 2019 року призвело до отримання цінного досвіду і доказів щодо ефективності надання телемедичних послуг дітям [3, 9, 10]. Численні дослідження, проведені нещодавно, показали, що телемедицина може бути використана як засіб телекомунікації для надання дистанційних діагностичних і терапевтичних послуг [3, 11].

Телемедицина в різних країнах охоплює кілька різних моделей педіатричних послуг [3, 12]:

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Мавропуло Тетяна Карлівна, доктор медичних наук, завідувача кафедрою педіатрії 3 та неонатології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 37006, Україна; e-mail: mavropulotk@ukr.net; контактний тел.: +38 (050) 321 42 08.

For correspondence: Tetiana Mavropoulou, MD, Head of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Vernadskoho st., 9, Dnipro, 37006, Ukraine; e-mail: mavropulotk@ukr.net; contact phone: +38 (050) 321 42 08.

Full list of authors information is available at the end of the article.

— «від постачальника до постачальника» (з пацієнтом або без нього) — модель, яка передбачає онлайн-консультації в режимі реального часу з педіатричними вузькими спеціалістами;

— дистанційний моніторинг пацієнтів (у тому числі «шкільні телемедичні послуги», які дозволяють дітям отримувати допомогу в їхній школі в присутності шкільної медсестри чи іншого шкільного персоналу), апробований для лікування цукрового діабету 1-го типу, бронхіальної астми, вроджених вад серця, синдрому дефіциту уваги/гіперактивності тощо;

— «від постачальника до пацієнта», або «віртуальні візити», які дозволяють проводити прямі аудіо- або відеозустрічі в режимі реального часу лікаря і пацієнта/батьків пацієнта [3, 12].

Остання модель (а саме компонент аудіозустрічі) набула найбільшого розвитку під час пандемії. Клініки й дитячі лікарі були змушені сортувати пацієнтів (процес телесортування), щоб визначити, чи потрібна невідкладна госпіталізація, чи потрібен особистий візит, чи доречною буде тільки віртуальна зустріч [3]. Процес телесортування проводиться відповідно до наступного алгоритму: першочергове (основне) рішення — направляти пацієнта до відділення невідкладної допомоги (червона зона) чи ні; вторинні рішення — відповідно до двох основних категорій: а) необхідність огляду дитини педіатром (жовта зона); б) лише подальше спостереження («почекай і побачиш») або ж надання рекомендацій без зустрічі (зелена зона) [3].

Дослідження останніх років доводять, що пацієнти, які користувались послугами телемедичного сортування або педіатричної екстреної телемедицини, демонстрували більш ефективне використання антибіотиків при респіраторних інфекціях (порівняно з особистими візитами до дитячого лікаря первинної медичної допомоги), нижчі показники направлень до педіатричної невідкладної допомоги або на госпіталізацію. Послуги телемедицини також можуть бути використані для полегшення скринінгу, діагностики й моніторингу COVID-19 у дітей вдома [3, 10, 13–15]. G. Lakshin і співавт. (2021) показують, що сім'ї і дитячі хірурги в Німеччині все більше схильні сприймати телемедицину як законний інструмент медичної допомоги і більшість із них продовжуватимуть використовувати цей формат після пандемії [2, 6].

Однак, незважаючи на досвід використання телемедичних послуг, існує занепокоєння щодо безпеки телефонного оцінювання стану дітей. Причина занепокоєння — потенційно смертельні наслідки недооцінки тяжкості стану дитини; неспецифічний характер багатьох дитячих хвороб; швидкість погіршення стану дітей і відсутність особистого контакту, що змушує оцінювачів залежати від осіб, які доглядають за дитиною, їх здатності інтерпретувати симптоми. В умовах екстреного телесортування процес прийняття рішень є складним і напруженим, оскільки рішення мають прийматися протягом кількох секунд і ґрунтуватися на частковій, ненадійній і невидимій інформації. Крім того, немає чітких критеріїв прийняття однозначного рішення [2, 16].

Тож додаткові дослідження мають оцінити частоту діагностичних помилок при телефонному сортуванні й способи запобігання цим помилкам [17]. І метою нашої роботи був пошук інформації (на підставі даних аналізу літературних джерел) про медичні помилки, пов'язані з використанням телефону під час спілкування пацієнта/батьків пацієнта з лікарем, і засобів протидії цим помилкам.

Матеріали та методи

За пошуковими словами «телемедицина», «телефонні консультації», «педіатрія», «діти», «безпека пацієнта» був проведений пошук літератури за базою даних PubMed Central®.

Результати

Насамперед слід зазначити, що дослідження останніх років давали суперечливі результати щодо безпеки і якості подібних послуг. Це було обумовлено тим, що різні системи охорони здоров'я створили різні типи систем телефонного сортування. У деяких країнах телесортування виконується лікарями, а в інших — медсестрами або неклініцистами; телесортування може проводитись в межах робочого часу або поза його межами [3, 18]. Зазначають, що телефонне сортування, яке здійснюють медсестри, частіше ставить під загрозу безпеку пацієнта, особливо якщо недооцінена невідкладність ситуації [3, 7, 19–21]. Дослідження, які оцінювали послуги дистанційного сортування, що надаються медсестрами, показали правильну оцінку терміновості лише в 69 % [3, 22].

Безпека пацієнтів може бути під загрозою також через те, що системи дзвінків у неробочий час створюють певні бар'єри, які можуть вплинути на надану медичну допомогу (надання невідкладної медичної допомоги за допомогою телефонних служб у неробочий час є неоптимальним) [3, 23].

Процес сортування також досліджувався при педіатричній невідкладній ситуації [24], були зроблені висновки, що терміновість асоціюється з неоптимальною якістю консультації і в екстрених ситуаціях рішення часто не є аналітичними, а ґрунтуються переважно на інтуїції, а також залежать від контекстуальних факторів і рівня досвіду опікунів. Вік пацієнта менше за 6 тижнів або понад 12 років і процес телефонного сортування після 23:00 асоціювалися з вищими показниками потенційно несвоечасної госпіталізації [3, 24, 25].

Загалом, незважаючи на добре задокументовані переваги телефонної медицини, складність надання такої допомоги робить пацієнтів вразливими до помилок у лікуванні. У дослідженні Н.Р. Katz і співавт. (2008) було визначено кілька категорій помилок телефонної медицини. Основним типом помилок була відсутність документації щодо епізодів віртуальної консультації (88 %), неправильні рішення про сортування (84 %), невдала діагностика (68 %), нездатність розпізнати потенційну серйозність численних дзвінків (44 %), відсутність політики і протоколів телефонного консультування (38 %), недостатня інформація про пацієнта (28 %). Узагалі багаторазові дзвінки від пацієнта/батьків па-

цієнта слід розглядати як «червоний прапорець», який сигналізує про те, що дитину необхідно оглянути, можливо невідкладно [7].

У 2009 році Clalit Healthcare Services створила в Ізраїлі педіатричну телемедичну службу, що пропонує дистанційні медичні консультації для батьків, які звертаються по термінову медичну консультацію щодо своїх дітей у неробочий час (наприклад, у вечірні, нічні, вихідні та святкові дні). Лікарі-педіатри можуть спілкуватися з батьками по телефону або у відеочаті. Основна мета служби полягає в проведенні телесортювання для визначення того, які випадки є достатньо терміновими, щоб вимагати направлення до відділення невідкладної допомоги, а які можуть бути розглянуті педіатрами в звичайний робочий час. У нетермінових випадках онлайн-педіатри також можуть надати батькам медичні інструкції, якщо це необхідно [3, 17, 26]. Вивчення ефективності роботи цієї служби показало високі рівні правильного діагностування (98,5 %) і також низькі рівні хибнопозитивних (2,65 %) і хибнонегативних результатів (5,3 %). І, що найголовніше, у роботі були подані пропозиції, які, на думку лікарів, забезпечують достатній рівень безпеки для пацієнтів, — упровадження низки заходів, що допомагають встановити відповідні діагнози й прийняти обґрунтовані рішення [3].

Ці заходи включають використання емпіричних правил і протоколів, власної інтуїції і досвіду, обмін думками й обговорення проблем з батьками, урахування немедицих чинників і доступності медичної допомоги для сім'ї [3]:

1. Лікарі заявили, що вони використовували протоколи/стандарти, які були доступні для конкретних сценаріїв педіатричної телефонної комунікації. Вони вважали, що це допомогло їм забезпечити достатній рівень безпеки пацієнтів і, при нагоді, підтвердити правильність власних дій. Різні клініки й медичні організації використовують такі протоколи/стандарти. У табл. 1 наведений приклад таких правил для найпоширеніших клінічних сценаріїв, який був поданий National Health Service Великої Британії [27].

2. Лікарі стверджували, що вони часто застосовували свою інтуїцію, особливо якщо це стосувалося оцінки рівня тривоги батьків дитини (наскільки адекватним є емоційний стан батьків для того, щоб правильно описати стан дитини й виконати рекомендації). Визначення «Потрібна додаткова підтримка батьків/опікунів», подане в табл. 1, необхідність урахування багаторазових повторних дзвінків батьків як додаткового фактора ризику реально відповідає таким рекомендаціям.

3. Більшість лікарів вважали, що їхній клінічний досвід у педіатрії загалом і в телемедицині зокрема допомагає їм у прийнятті рішень, тому чим більше вони мають досвіду, тим впевненішими стають (необхідність відповідної професійної підготовки).

4. Деякі лікарі повідомили, що обговорювали свої думки щодо діагностичної процедури й можливих варіантів лікування з батьками дитини. І якщо було кілька можливих варіантів подальшого розвитку подій, вони б дозволили батькам взяти участь у виборі рішення («розподіл відповідальності»).

5. Додатковим важливим немедицим фактором ризику була географічна (чи транспортна) доступність для сім'ї медичних послуг. Більшість лікарів також підтвердили, що в процесі прийняття рішень вони враховують немедицих фактори, окрім медичних: соціально-побутові умови сім'ї (за наявності такої інформації), враження лікаря про батьків, зокрема рівень їхнього розуміння і грамотності, і впевненість у тому, що батьки діятимуть належним чином, якщо стан дитини погіршиться.

Наведемо опис розбору клінічного випадку, поданого в статті Н.Р. Katz і співавт. (2008) [7]. О 17:23 до педіатра зателефонувала мати, яка сказала, що протягом дня кілька разів безуспішно намагалася до нього додзвонитись. Доктор Г. сказав, що мав проблеми з телефоном. Мати розповіла йому, що її син, 6-річний хлопчик із синдромом Дауна, млявий, мав лихоманку до 39,5 °C, озноб, блювання й висип, схожий на вітряну віспу. Доктор Г. не ставив жодних питань щодо висипу чи хвороби, призначив симптоматичне лікування й порадив доставити сина до лікарні, якщо йому стане гірше. Стан дитини погіршився. Викликали швидку допомогу о 02:30, коли мати виявила, що дитина «холодна й заціпеніла». На момент приїзду в дитини виявлено поширений петехіальний висип. Дитина була оголошена мертвою внаслідок фульмінантної менінгококцемії. Звинувачення лікаря — відсутність діагностики менінгококового менінгіту, що призвело до смерті дитини. Стверджується, що педіатр недбало зібрав інформацію і необґрунтовано прийняв рішення про «лікування по телефону». Конкретні претензії — неадекватний збір інформації (табл. 1); відсутність документації і реакції на повторні дзвінки. Було наголошено, що оцінка симптомів, про які повідомляють по телефону, потребує такого ж цілеспрямованого й релевантного збору інформації, як і під час відвідування лікаря з урахуванням вимог відповідних протоколів/стандартів [7].

У випадках діагностичної невизначеності лікарі можуть пропонувати батькам відеочати, просити їх надіслати цифрові фотографії дитини або домовитися про повторний дзвінок через кілька годин. Якщо ж уявити, що на момент опитування не було жодних «жовтих» або «червоних» симптомів, то механізмом підвищення безпеки пацієнтів була б практика, відома як «захисна сітка». «Захисну сітку/мережу безпеки» офіційно запровадив майже 30 років тому Роджер Нейбор, який визначив її як процес, згідно з яким лікар має відповісти на три запитання: «1. Якщо я правий, що, як я очікую, станеться? 2. Як я дізнаюся, чи помиляюсь? 3. Що б я тоді зробив?» «Захисна сітка» є важливим процесом, який допомагає керувати невизначеністю в діагностиці й веденні пацієнтів, надає інформацію пацієнтам і організовує подальші спостереження після контакту з медичним працівником [28–30].

«Захисна сітка» вважається особливо важливою при консультуванні дітей, тому що педіатричні пацієнти часто мають неспецифічні ранні прояви гострих захворювань і можливість малопрогнозованого погіршення стану. При використанні «захисної сітки» слід повідомити пацієнта (або батьків/опікунів) про

Таблиця 1. Інструмент дистанційної клінічної оцінки дитини Національної служби охорони здоров'я (National Health Service)

Клінічні дані	Зелений колір — низький ризик (підтвердити, що батьків/пацієнтів влаштовують рішення/дана порада; завжди розглядайте питання безпеки)	Жовтий колір — середній ризик (потрібний огляд дитини; якщо неможливо забезпечити своєчасний клінічний огляд, зверніться по невідкладну допомогу)	Червоний колір — високий ризик (негайно зверніться до лікарні/по невідкладну допомогу)
1	2	3	4
Абдомінальний біль			
Поведінка	— Емоційна/усміхається — Дитина не спить/швидко прокидається — Сильний нормальний плач/не плаче	— Відсутність усмішки — Знижена активність/млявість — Дитина дратівлива	— Немає відповіді на подразники — Не може прокинутися або, якщо прокинулася, не спить — Клінічні занепокоєння щодо характеру крику (слабкий, високий пронизливий або монотонний) — Сильний біль
Шкіра	— Нормальний колір шкіри — Теплі кінцівки	— Бліда/мрамурова/ціанотична — Холодні кінцівки	
Гідrataція	— Вологі язик і кон'юнктиви — Тім'ячко нормальне	— Сухість язика і кон'юнктиви — Запале тім'ячко	
Діурез	— Нормальний	— Зменшене сечовипускання/відсутність сечі за останні 12 годин	— Відсутність сечовипускання протягом 24 годин
Дихання	— Нормальні характер і частота		— Ненормальне/прискорене дихання
Інше		— Поліурія, дизурія або невідкладні позиви до сечовипускання — Зниження апетиту — Додаткові проблеми батьків/опікунів — Біль не вщухає після анальгезії — Пробудження з болем — Біль посилюється при русі — Лихоманка понад 5 днів — Значне здуття живота — Вік 3–6 місяців при температурі $\geq 39^{\circ}\text{C}$ з відсутністю чіткого вогнища інфекції	— Висип, що не блідне — Описані набряки — Описана жовтяниця — Темно-зелена (жовчна) блювота — Нещодавня травма живота — Біль у яєчках — Кров у калі — Вік 0–3 місяці при температурі $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Ангіна			
Колір шкіри/активність	— Нормальний колір шкіри, губ і язика — Дитина нормально реагує на соціальні сигнали — Емоційна/посміхається — Не спить або швидко прокидається — Нормальний сильний плач/не плаче	— Блідість — Знижена реакція на соціальні сигнали — Прокидається лише після тривалої стимуляції — Немовля (до 1 року) не годується (відмовляється від їжі)	— Синій або сірий колір — Не може прокинутися або, якщо прокинулася, не спить — Занепокоєння лікарів щодо природи крику немовляти (слабкий, високий пронизливий або монотонний)
Дихальна система	— Жодних симптомів жовтого або червоного кольору	— Частота дихання (ЧД) 50–60 вдихів/хв, якщо вік < 12 місяців — ЧД 40–50 вдихів/хв у віці 1–5 років — ЧД 25–30 вдихів/хв у віці 6–11 років — ЧД 20–25 вдихів/хв, якщо вік ≥ 12 років	— Хриплече дихання або сильний респіраторний дистрес — ЧД > 60 вдихів/хв у віці < 12 місяців — ЧД > 50 вдихів/хв у віці 1–5 років

Продовження табл. 1

1	2	3	4
		— Легкий/помірний респіраторний дистрес	— ЧД > 30 вдихів/хв у віці 6–11 років — ЧД > 25 вдихів/хв, якщо вік ≥ 12 років
Кровообіг/зволоження шкіри	— Відсутність симптомів жовтого або червоного кольору	— Холодні руки й ноги за відсутності лихоманки — Зменшення виділення сечі — Непереносимість рідини — Нездатність ковтати слину	
Інше	— Жодних симптомів жовтого або червоного кольору — Нежить/кашель у родині	— Важко відкривати рот — Відсутність кашлю/нежитю — Вік 3–6 місяців при температурі ≥ 39 °C за відсутності чіткого вогнища інфекції — Лихоманка протягом ≥ 5 днів — Потрібна додаткова підтримка батьків/опікунів — Низький поріг для необхідності огляду, якщо в дитини є серйозні хронічні супутні захворювання — Симптоми протягом > 72 годин і погіршуються	— Вік 0–3 місяці при температурі ≥ 38 °C
Біль у вусі			
Колір шкіри/активність	— Нормальний колір шкіри, губ і язика — Нормально реагує на соціальні сигнали — Емоційна/посміхається — Не спить або швидко прокидається — Сильний нормальний плач/не плаче	— Блідість — Знижена реакція на соціальні сигнали — Прокидається лише після тривалої стимуляції — Немовля (до 1 року) не годується (відмовляється від їжі) — Дуже засмучена дитина	— Ціанотична або сірий колір — Не може прокинутися або, якщо прокинулася, не спить — Клінічні занепокоєння щодо характеру крику (слабкий, сильний пронизливий або монотонний)
Дихальна система	— Жодних симптомів жовтого або червоного кольору	— ЧД 50–60 вдихів/хв, якщо вік < 12 місяців — ЧД 40–50 вдихів/хв у віці 1–5 років — ЧД 25–30 вдихів/хв у віці 6–11 років — ЧД 20–25 вдихів/хв, якщо вік ≥ 12 років — Легкий/помірний респіраторний дистрес	— Хриплече дихання або сильний респіраторний дистрес — ЧД > 60 вдихів/хв у віці < 12 місяців — ЧД > 50 вдихів/хв у віці 1–5 років — ЧД > 30 вдихів/хв у віці 6–11 років — ЧД > 25 вдихів/хв, якщо вік ≥ 12 років
Кровообіг/зволоження	— Відсутність симптомів жовтого або червоного кольору	— Холодні руки та ноги за відсутності лихоманки — Зменшення виділення сечі — Непереносимість рідини	
Інше	— Відсутність симптомів жовтого або червоного кольору	— Виділення гною з вуха — Біль пробуджує дитину від сну — Дитина до 2 років з білатеральним боєм у вухах — набряк або почервоніння за вухом — Запаморочення або втрата рівноваги — Вік 3–6 місяців при температурі ≥ 39 °C за відсутності чіткого вогнища інфекції — Лихоманка протягом ≥ 5 днів	— Вік 0–3 місяці при температурі ≥ 38 °C — Менінгізм (сильний головний біль, ригідність шиї, світлобоязнь, дратівливість) — Судоми

Продовження табл. 1

1	2	3	4
		— Потрібна додаткова підтримка батьків/опікунів — Низький поріг для необхідності огляду — якщо є серйозні хронічні супутні захворювання	
Висип			
Поведінка	— Адекватна/усміхається — Не спить/швидко прокидається — Сильний нормальний плач/не плаче	— Сонна або прокидається для годування непостійно	— Неможливість прокинутися — Постійна нездатність заспокоїтись — Клінічне занепокоєння щодо характеру крику (слабкий, високий пронизливий або монотонний)
Обличчя			— Набряклі губи або язик
Дихальна система			— Ненормальне/прискорене дихання
Шкіра	— Нормальний колір шкіри — Теплі кінцівки		— Бліда/мрамурова/ціанотична — Холодні кінцівки
Висип	— Немає ознак жовтого кольору	— Болісні — Утворення пухирів — Покривають більшу частину тіла — Має червоні губи або язик — Має лущення шкіри	— Не зникає при натисканні
Інше	— Немає симптомів жовтого кольору	— Додаткові проблеми батьків/опікунів — Хворіла на вітряну віспу протягом останніх кількох днів і є погіршення — Вік 3–6 місяців з температурою $\geq 39^\circ$ за відсутності чіткого вогнища інфекції — Лихоманка > 5 днів	— Вік 0–3 місяці при температурі $\geq 38^\circ\text{C}$
Діарея і блювання			
Вік	До 3 місяців		
Поведінка	— Емоційна/посміхається — Не спить/швидко прокидається — Сильний нормальний плач/немає крику	— Відсутність усмішки — Знижена активність/млявість — Дратівлива дитина	— Немає відповіді на подразники — Не може прокинутися або, якщо прокинулася, не спить — Клінічне занепокоєння щодо характеру крику (слабкий, високий пронизливий або монотонний)
Шкіра	— Нормальний колір шкіри — Теплі кінцівки		— Бліда/мрамурова/ціанотична — Холодні кінцівки
Гідратація	— Вологі язик і кон'юнктиви — Тім'ячко нормальне	— Сухість язика і кон'юнктиви — Запале тім'ячко	
Діурез	— Нормальний	— Зменшене сечовипускання/відсутність сечі за останні 12 годин	— Відсутність сечовипускання протягом 24 годин
Дихання	— Нормальний характер і частота		— Ненормальне/прискорене дихання
Очі	— Не запалі	— Запалі очі	
Інше		— Додаткові проблеми батьків/опікунів	— Кривавий пронос — Кров у блювотних масах

Продовження табл. 1

1	2	3	4
		— Вік 3–6 місяців з температурою $\geq 39^\circ$ за відсутності чіткого вогнища інфекції	— Темно-зелена (жовчна) блювота — Вік 0–3 місяці при температурі $\geq 38^\circ\text{C}$
		Низький поріг направлення на огляд: — якщо діти мають хронічний стан, наприклад діабет — особи з підвищеним ризиком зневоднення*	* Діти з підвищеним ризиком зневоднення: — > 3 епізоди блювання протягом 24 годин — > 6 епізодів діареї протягом 24 годин — Не толерує рідини — Анамнез сповільненого росту
Кашель/задишка в дитини віком < 1 року			
Колір шкіри, активність	— Нормальний колір шкіри, губ і язика — Нормально реагує на соціальні сигнали — Емоційна/посміхається — Не спить або швидко прокидається — Сильний нормальний плач/не плаче	— Блідість — Знижена реакція на соціальні сигнали — Прокидається лише після тривалої стимуляції	— Ціанотича або сірий колір шкіри — Не може прокинутися або, якщо прокинулася, не спить — Клінічне занепокоєння щодо характеру крику (слабкий, сильний пронизливий або монотонний)
Дихальна система	— Жодних симптомів жовтого або червоного кольору	— ЧД 50–70 вдихів/хв — Легкий/помірний респіраторний дистрес — Стридор чутний лише під час занепокоєння	— Хриплече дихання — ЧД > 70 вдихів/хв — Тяжка респіраторна недостатність — Зупинки дихання (апное) — Чутний стридор у спокої
Кровообіг/зволоження шкіри	— Відсутність симптомів жовтого або червоного кольору	— Холодні руки й ноги за відсутності лихоманки — Зменшення виділення сечі — Зменшене споживання рідини: 50–75 % від звичайного споживання за попередні 3–4 годування	— Помітно зменшене споживання рідини: < 50 % від звичайного споживання за останні 2–3 годування
Інше	— Відсутність симптомів жовтого або червоного кольору	— Фактори ризику тяжкої хвороби: наявні раніше стан легень, вроджені вади серця, вік < 6 тижнів (коригований), недоношеність < 35 тижнів, відомий імунodefіцит — Вік 3–6 місяців при температурі $\geq 39^\circ\text{C}$ — Лихоманка протягом ≥ 5 днів — Потрібна додаткова підтримка батьків/опікунів — Низький поріг для необхідності огляду дитини, якщо є серйозні хронічні супутні захворювання	— Вік 0–3 місяці при температурі $\geq 38^\circ\text{C}$ — Судоми
Кашель/задишка в дитини віком ≥ 1 року			
Колір шкіри, активність	— Нормальний колір шкіри, губ і язика — Емоційна/посміхається — Не спить/швидко прокидається	— Бліда — Відсутність усмішки — Знижена активність/млявість	— Ціанотичний або сірий колір шкіри — Немає відповіді на подразники — Не може прокинутися або, якщо прокинулася, не спить — Збентежена

Продовження табл. 1

1	2	3	4
			— Клінічне занепокоєння щодо характеру крику (слабкий, сильний пронизливий або монотонний)
Дихальна система	— Відсутність симптомів жовтого або червоного кольору	— ЧД > 40 вдихів/хв у віці 12–23 місяці — ЧД > 35 вдихів/хв у віці 2–5 років — ЧД > 30 вдихів/хв у віці 5–12 років — ЧД > 25 вдихів/хв, якщо вік > 12 років — Легкий/помірний респіраторний дистрес — Стридор чутний лише при навантаженні/дистресі	— Хрипляче дихання — Чутний стридор у спокої — Тяжке тахіпное: ЧД > 10 вдихів/хв вище від жовтого рівня — Тяжка респіраторна недостатність — Нездатність закінчити речення
Кровообіг/зволоння	— Жодних симптомів жовтого або червоного кольору — Здатний толерувати рідину — Виділення сечі	— Холодні руки і ноги за відсутності підвищеної температури тіла — Зменшення виділення сечі — Непереносимість рідини/повторне блювання — Нездатність ковтати слину	
Інше	— Відсутність симптомів жовтого або червоного кольору	— Лихоманка протягом ≥ 5 днів — Фактори ризику тяжких захворювань — відомої астми, хронічного захворювання легень, бронхоектатичної хвороби/муковісцидозу, імунodefіциту тощо — Потрібна додаткова підтримка батьків/опікунів	— Раптовий початок і занепокоєння батьків щодо вдихання стороннього предмета
Кульгавість			
Механізм ушкодження	— Без травм		— Травматичний
Тривалість симптомів	— < 72 годин		— ≥ 72 годин
Характер кульгавості	— Може витримати вагу тіла		— Не може витримати вагу
Інше			— Лихоманка — Біль вночі — Додаткові проблеми батьків
Лихоманка			
Вік			— Дитина молодша за 3 місяці при температурі $\geq 38^\circ\text{C}$
Колір шкіри/активність	— Нормальний колір шкіри, губ і язика — Нормально реагує на соціальні сигнали — Адекватна/посміхається — Не спить або швидко прокидається — Сильний нормальний плач/не плаче	— Блідість — Знижена реакція на соціальні сигнали — Прокидається лише після тривалої стимуляції — Немовля (до 1 року) не годується	— Ціанотичний або сірий колір шкіри — Не може прокинутися або, якщо прокинулася, не спить — Клінічне занепокоєння щодо характеру плачу (слабкий, пронизливий або монотонний)
Дихальна система	— Жодних симптомів жовтого або червоного кольору	— ЧД 50–60 вдихів/хв, якщо вік < 12 місяців — ЧД 40–50 вдихів/хв у віці 1–5 років	— Хрипляче дихання або сильний респіраторний дистрес

Продовження табл. 1

1	2	3	4
		— ЧД 25–30 вдихів/хв у віці 6–11 років — ЧД 20–25 вдихів/хв, якщо вік $\geq$ 12 років — Легкий/помірний респіраторний дистрес	— ЧД $>$ 60 вдихів/хв у віці $<$ 12 місяців — ЧД $>$ 50 вдихів/хв у віці 1–5 років — ЧД $>$ 30 вдихів/хв у віці 6–11 років — ЧД $>$ 25 вдихів/хв, якщо вік $\geq$ 12 років
Кровообіг/зволоження шкіри	— Відсутність симптомів жовтого або червоного кольору	— Холодні руки та ноги за відсутності лихоманки — Зменшення виділення сечі — Непереносимість рідини	
Інше	— Відсутність симптомів жовтого або червоного кольору	— Лихоманка протягом $\geq$ 5 днів — набряк кінцівок або суглобів — Дитина не використовує кінцівки — Опухле око — Нове утворення $\geq$ 2 см — Симптоми вказують на інфекцію сечовивідних шляхів — Симптоми вказують на целюліт — Симптоми вказують на скарлатину — Вік 3–6 місяців при температурі $\geq$ 39 °C без чіткого вогнища інфекції — Потрібна додаткова підтримка батьків/опікунів — Низький поріг для необхідності огляду, якщо є значне хронічне захворювання, супутні захворювання — Нещодавнє повернення (останні 3 місяці) з ендемічного щодо малярії району	— Вік 0–3 місяці при температурі $\geq$ 38 °C — Судоми — Заціпеніння — Висипка, що не блідне
Нестабільна дитина до 3 місяців			
Поведінка	— Прокидається для годування як зазвичай — Поведінка відповідає віковим нормативам — Сильний нормальний крик	— Сонна або прокидається для годування непостійно	— Неможливість прокинутися — Постійна нездатність заспокоїтися — Клінічні занепокоєння щодо характеру крику (слабкий, високий або монотонний)
Тонус	— Нормальний		— Тонус підвищений протягом тривалого періоду або будь-які ознаки судом — Тонус значно знижений
Дихання	— Нормальний характер і частота		— Ненормальне/прискорене дихання
Шкіра	— Нормальний колір шкіри — Теплі кінцівки		— Бліда/мармурова/ціанотична
Зволоження	— Велика кількість мокрих підгузків	— Зменшення кількості мокрих підгузків — Ознаки зневоднення, наприклад сухість у роті, запале тім'ячко — Висип, який не зникає при натисканні	— Температура $\geq$ 38 °C

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
Інше	— Немає ознак жовтого кольору	— Додаткове занепокоєння батьків/опікунів	
Травма голови			
Вік			— < 6 міс.
Механізм травми	— Низький ризик, тобто падіння з висоти росту		— Високий ризик, тобто падіння з висоти > росту
Рівень свідомості	— Немає втрати свідомості — Дитина відразу заплакала — Нормальна взаємодія		— Будь-які ознаки втрати свідомості — Будь-яка сонливість — Будь-яка амнезія — Посттравматичні судоми
Блювання	— 1 раз або менше		— 2 або більше (проміжки > 10 хв)
Головний біль			— Не минає після знеболювання
Синці/набряк	— Відсутні або невеликі/тверді		— > 5 см або м'які
Інше			— Додаткові проблеми батьків/опікунів — Занепокоєння щодо алкогольного сп'яніння/вживання наркотиків — Рідина солом'яного кольору з вуха/носа — Синці навколо очей або за вухами

невизначеність перебігу захворювання (це зменшує ризик помилкового заспокоєння); якщо існує дійсний ризик погіршення стану або розвитку ускладнень, то слід попередити про конкретні клінічні ознаки погіршення («червоні прапорці»), на які слід звертати увагу пацієнтові (або батькам/опікунам); слід розповісти про ймовірний часовий перебіг хвороби (збереження симптомів захворювання може розглядатись як сигнал тривоги і вимагати огляду педіатра); слід повідомити, як і де шукати подальшу медичну допомогу [28–30].

Висновки

Враховуючи все вищевказане, слід зазначити, що, незважаючи на прогрес телемедицини й телесортування протягом останніх років, лікарі мають низку унікальних додаткових труднощів і проблем, особливо в умовах педіатричної телемедицини. Необхідні подальші дослідження, які б вивчали конкретні практики надання й використання телемедицини, щоб розробити науково обґрунтовані рекомендації щодо віртуального нагляду за педіатричними захворюваннями. Медична освіта, програми навчання й постійна безперервна професійна освіта повинні включати клінічну інформацію щодо передового телемедичного досвіду, шойно вона стане доступною. Потрібні освітні ресурси, які б містили найновіші дані щодо педіатричної телемедичної допомоги.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 3 та неонатології ДДМУ «Підходи до діагностики та лікування хвороб дитячого віку з позиції безпеки пацієнта».

Інформація про внесок кожного автора. *Мавропуло Т.К.* — концепція і дизайн дослідження; збирання й обробка матеріалів; аналіз отриманих даних, написання тексту; *Мокія-Сербіна С.О.* — аналіз даних, написання тексту.

Список літератури

1. Field M.J. Telemedicine: a guide to assessing telecommunications in healthcare. *J. Digit. Imaging.* 1997. 10. 28-28. doi: 10.1007/BF03168648.

2. Lakshin G., Banek S., Keese D., Rolle U., Schmedding A. Telemedicine in the pediatric surgery in Germany during the COVID-19 pandemic. *Pediatr. Surg. Int.* 2021 Mar. 37(3). 389-395. doi: 10.1007/s00383-020-04822-w.

3. Haynes S., Marcin J. Pediatric Telemedicine: Lessons Learned During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic and Opportunities for Growth *Advances in Pediatrics.* 2022 Apr. PMID: PMC8979775.

4. Pert J.C., Furth T.W., Katz H.P. A 10-year experience in pediatric after-hours telecommunications. *Curr. Opin. Pediatr.* 1996. 8. 181-187. doi: 10.1097/00008480-199604000-00018.

5. Arane K., Behboudi A., Goldman R.D. Virtual reality for pain and anxiety management in children. *Can. Fam. Physician.* 2017 Dec. 63(12). 932-934. PMID: 29237632; PMCID: PMC5729140.
6. Klar R., Pelikan E. Stand, Möglichkeiten und Grenzen der Telemedizin in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.* 2009. 52. 263-269. doi: 10.1007/s00103-009-0787-7.
7. Katz H.P., Kaltsounis D., Halloran L., Mondor M. Patient safety and telephone medicine: some lessons from closed claim case review. *J. Gen. Intern. Med.* 2008. 23(5). 517-522. doi: 10.1007/s11606-007-0491-y.
8. Severini R.D.S.G., Oliveira P.C., Couto T.B., Simon H. Jr, Andrade A.P.M., Nanbu D.Y., Farhat S.C.L., Schvartsman C. Fast, cheap and feasible: Implementation of pediatric telemedicine in a public hospital during the Covid-19 pandemic. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2022 Mar-Apr. 98(2). 183-189. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.007.
9. Mahmoud M.A., Daboos M., Gouda S., Othman A., Abdelmaboud M., Hussein M.E., Akl M. Telemedicine (virtual clinic) effectively delivers the required healthcare service for pediatric ambulatory surgical patients during the current era of COVID-19 pandemic: A mixed descriptive study. *J. Pediatr. Surg.* 2022 Apr. 57(4). 630-636. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.11.018.
10. Kim J.W., Friedman J., Clark S. et al. Implementation of a Pediatric Emergency Telemedicine Program. *Pediatric Emergency Care.* 2020 Feb. 36(2). e104-e107. DOI: 10.1097/pec.0000000000002044. PMID: 31929395.
11. Rees P., Edwards A., Powell C. et al. Patient Safety Incidents Involving Sick Children in Primary Care in England and Wales: A Mixed Methods Analysis. *PLoS Med.* 2017. 14(1). e1002217. Published 2017 Jan 17. doi:10.1371/journal.pmed.10022.
12. Curfman A., McSwain S.D., Chuo J. et al. Pediatric Telehealth in the COVID-19 Pandemic Era and Beyond. *Pediatrics.* 2021 Sep. 148(3). e2020047795. DOI: 10.1542/peds.2020-047795.
13. Ray K.N., Shi Z., Gidengil C.A., Poon S.J., Uscher-Pines L., Mehrotra A. Antibiotic Prescribing During Pediatric Direct-to-Consumer Telemedicine Visits. *Pediatrics.* 2019 May. 143(5). e20182491. doi: 10.1542/peds.2018-2491.
14. Ros-DeMarize R., Chung P., Stewart R. Pediatric behavioral telehealth in the age of COVID-19: Brief evidence review and practice considerations. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2021. 51(1). 100949.
15. Lukas H., Xu C., Yu Y., Gao W. Emerging Telemedicine Tools for Remote COVID-19 Diagnosis, Monitoring, and Management. *ACS Nano.* 2020 Dec 22. 14(12). 16180-16193. doi: 10.1021/acsnano.0c08494.
16. Hjelm N.M. Benefits and drawbacks of telemedicine. *J. Telemed. Telecare.* 2005. 11. 60-70. doi: 10.1258/1357633053499886.
17. Haimi M., Brammli-Greenberg S., Baron-Epel O., Waisman Y. Assessing patient safety in a pediatric telemedicine setting: a multi-methods study. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2020 Apr 3. 20(1). 63. doi: 10.1186/s12911-020-1074-7.
18. Hersh W., Helfand M., Wallace J., Kraemer D., Patterson P., Shapiro S., Greenlick M. A systematic review of the efficacy of telemedicine for making diagnostic and management decisions. *J. Telemed. Telecare.* 2002. 8(4). 197-209. doi: 10.1258/135763302320272167.
19. Huibers L., Smits M., Renaud V., Giesen P., Wensing M. Safety of telephone triage in out-of-hours care: a systematic review. *Scand. J. Prim. Health Care.* 2011. 29(4). 198-209. doi: 10.3109/02813432.2011.629150.
20. Hildebrandt D.E., Westfall J.M., Fernald D.H., Pace W.D. Harm resulting from inappropriate telephone triage in primary care. *J. Am. Board Fam. Med.* 2006. 19(5). 437-442. doi: 10.3122/jabfm.19.5.437.
21. Huibers L., Keizer E., Giesen P., Grol R., Wensing M. Nurse telephone triage: good quality associated with appropriate decisions. *Fam. Pract.* 2012. 29(5). 547-552. doi: 10.1093/fampra/cms005.
22. Giesen P., Ferwerda R., Tijssen R., Mekkink H., Drijver R., van den Bosch W., Grol R. Safety of telephone triage in general practitioner co-operatives: do triage nurses correctly estimate urgency? *Qual. Saf. Health Care.* 2007. 16(3). 181-184. doi: 10.1136/qshc.2006.018846.
23. Grol R., Giesen P., Van Uden C. After-hours care in the United Kingdom, Denmark, and the Netherlands: new models. *Health Aff. (Millwood).* 2006. 25. 1733-1737. doi: 10.1377/hlthaff.25.6.1733.
24. Patel V.L., Gutnik L.A., Karlin D.R., Pusic M. Calibrating urgency: triage decision-making in a pediatric emergency department. *Adv. Health Sci Educ. Theory Pract.* 2008. 13(4). 503-520. doi: 10.1007/s10459-007-9062-6.
25. Kempe A., Bunik M., Ellis J., Magid D., Hegarty T., Dickinson L.M., Steiner J.F. How safe is triage by an after-hours telephone call center? *Pediatrics.* 2006 Aug. 118(2). 457-63. doi: 10.1542/peds.2005-3073. PMID: 16882795.
26. Waisman Y. Telemedicine in pediatric emergency care: an overview and description of a novel Service in Israel. *J. Intensive & Crit. Care.* 2016. 2. 2. doi: 10.21767/2471-8505.100026.
27. <https://www.pulsetoday.co.uk/covid-19-primary-care-resources/guides/11-primary-care-pathways-for-remotely-assessing-children>.
28. Almond S., Mant D., Thompson M. Diagnostic safety-netting. *Br. J. Gen. Pract.* 2009. doi: 10.3399/bjgp09X472971.
29. Haynes S.C., Kamerman-Kretzmer R., Khan S.S., Crossen S., Lieng M.K., Marcini J.P. et al. Telemedicine use for pediatric asthma care: a mixed methods study. *J. Asthma.* 2022 Jan 3. 1-10. doi: 10.1080/02770903.2021.2019265.
30. Мавропуло Т.К., Мокія-Сербіна С.О., Золотарьова М.К., Казіцька Н.М., Плеханова Т.М., Степаненко Т.І. Актуальні питання надання медичної допомоги дітям з позиції безпеки пацієнта: Навчальний посібник. Львів: Новий Світ, 2000, 2021. 222 с.

Отримано/Received 08.07.2022

Рецензовано/Revised 18.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 25.07.2022 ■

Information about authors

Tetiana Mavropoulou, MD, Head of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mavropulotk@ukr.net; contact phone: +38 (050) 321 42 08; <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Svitlana Mokiya-Serbina, DM, Professor of the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics of the Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

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

Information about funding. The work was carried out as a part of the initiative research work of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology of Dnipro State Medical University "Approaches to the diagnosis and treatment of childhood diseases from the standpoint of patient safety".

Authors' contribution. T.K. Mavropoulou — research concept and design, collection and processing of materials, analysis of the received data, writing the text; S.O. Mokiya-Serbina — analysis of the data, writing the text.

T.K. Mavropulo, S.O. Mokla-Serbina
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Telephone consultations of pediatric patients — how safe is it?

Abstract. Background. Telemedicine is defined as “the use of electronic information and communications technologies to provide and support health care when participants are separated” (Field M.J., 1998). The technologies range from standard telephone audio consultations to virtual reality scenarios. The accelerated uptake of telemedicine during the coronavirus disease 2019 pandemic has resulted in valuable experience and evidence on the delivery of telemedicine for pediatric patients. Despite the well-documented benefits of telephone medicine in both triage and disease management, the complexity of medically related telephone communications leaves patients vulnerable to errors in management. The purpose of our work was to describe medical errors related to the use of the telephone during communication between the patient/parents of the patient and the doctor, and the means of countering these errors in pediatrics. **Materials and methods.** The PubMed Central® database was searched using

the keywords “telemedicine”, “telephone consultation”, “pediatrics”, “children”, and “patient safety”. **Results.** According to literature, the main types of mistakes were absence of records of the virtual consultation episode, incorrect triage decisions, incorrect diagnosis, failure to recognize the potential seriousness of repeat calls, lack of telephone consultation protocols and insufficient patient information. Measures to increase patient safety were presented: the use of empirical rules and protocols, experience and intuition, taking into account the thoughts and wishes of parents, non-medical factors and the accessibility of health care for the family, the use of a “safety net”. **Conclusions.** Further researches that would examine specific ways of the delivering and use of telemedicine are needed to develop evidence-based guidelines for virtual pediatric care.

Keywords: telemedicine; telephone consultations; pediatrics; patient safety; review

Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК. Частина 2. МікроРНК-опосередкований посттрансляційний сайленсинг

Резюме. У науковому огляді розглянуто механізми дії цитоплазматичних мікроРНК, а саме мікроРНК-опосередкований посттрансляційний сайленсинг. 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. Вказано, що синтез протеїнів є складним процесом, у реалізації якого беруть участь численні регулятори. Відомо, що процес трансляції складається з трьох основних етапів: ініціації, елонгації поліпептидного ланцюга й термінації. Показано, що в процесі ініціації трансляції беруть участь десятки «основних» факторів і численні аксесуарні протеїни, як регулятори, так і репресори процесу. Авторами наведена кінетична модель, запропонована Christopher S. Fraser. Згідно з цією моделлю ініціація трансляції є ранжируваним процесом. Підкреслено, що надалі відбувається взаємодія рибосоми з початком кодувальної нуклеотидної послідовності мРНК. Модифікації нуклеотидів факторами елонгації в антикодон тРНК регулюють динаміку функціонування рибосоми і цим тонко налаштовують швидкість синтезу протеїну. Автори показують, що термінація трансляції індукується взаємодією декодувальної А-ділянки рибосоми з одним з трьох стоп-кодонів (UAA, UAG або UGA) мРНК. У термінації трансляції також беруть участь фактори термінації. Основні фактори, які регулюють функціональну активність мРНК, діють на кеп і полі(А)хвіст, що захищають мРНК від дії екзонуклеази. Отже, різні протеїни оточують молекулу мРНК у клітині й підтримують існування і функціональну активність мРНК. Кожен регіон мРНК взаємодіє зі специфічним спектром РНК-зв'язуючих протеїнів. Ініціація трансляції є ранжируваним процесом. Ініціація трансляції і деградація мРНК нерозривно пов'язані одна з одною. Існує поширена думка про те, що трансляція в основному контролюється в періоді ініціації. Механізм сайленсингу, що обумовлений деградацією мРНК, залежить від розміру комплементарного регіону.

Ключові слова: мікроРНК; ініціація; трансляція; мікроРНК-опосередкований посттрансляційний сайленсинг; огляд

Вступ

Синтез протеїнів є складним процесом, у реалізації якого беруть участь численні регулятори. Процес трансляції складається з трьох основних етапів: ініціації, елонгації поліпептидного ланцюга і термінації.

МікроРНК-опосередкований посттрансляційний сайленсинг

Ініціація трансляції являє собою послідовні молекулярні події, які сприятимуть рекрутингу рибосомних субодиниць. У процесі ініціації трансляції беруть участь

десятки «основних» факторів і численні аксесуарні протеїни, як регулятори, так і репресори процесу [9, 14, 16, 18, 24, 30]. Характер спектра рекрутованих протеїнів забезпечується особливістю будови молекули мРНК. Умовно молекула мРНК складається з п'яти регіонів: кеп, 5'-нетрансльованого регіону (5'UTR), відкритої рамки читування (open reading frame — ORF), 3'UTR і 3'полі(А)-хвоста. Кеп і полі(А)хвіст високоасоційовані з процесами трансляції і деградації молекули мРНК. Усі ядерні сукаріотичні мРНК, що транскрибуються, за винятком гістонових мРНК, містять на своєму 5'-кінці

структуру m⁷G(5')pppN (де N — будь-який нуклеотид), що названий кепом. Кеп мРНК бере участь у рекогніції малої субодиниці рибосоми і сприяє посттранскрипційній експресії гена [25]. Хвіст мРНК ссавців складається з 200–250 нуклеотидів (аденинових залишків). Після того, як РНК транскрибується з геному, вона рекрутує різноманітні РНК-зв'язуючі протеїни (RNA binding protein — RBP), формуючи складні рибонуклеопротеїнові (RNP) комплекси. У даний час ідентифіковано близько 1500 RBP. РНК-зв'язуючі протеїни виконують роль регуляторів метаболізму РНК: вони модулюють транскрипцію, редагування, сплайсинг, поліаденілювання, транслокацію РНК. Також RBP є молекулярною платформою, на яку рекрутуються різноманітні фактори й ферменти, що модифікують своїх партнерів. За рахунок створення різних комплексів і комбінацій RBP приводять цільові РНК у відповідність з інтрацелюлярним контекстом [5, 11–13, 15, 19]. Отже, молекула мРНК у клітині знаходиться в щільному оточенні різних протеїнів, що підтримують існування й функціональну активність мРНК; і кожен регіон мРНК взаємодіє зі специфічним спектром РНК-зв'язуючих протеїнів: з кепом — eIF4E і eIF4G; з ORF — рибосоми; з 3' UTR — регуляторні фактори, з 3' полі(А)-хвостом — полі(А)-зв'язуючі протеїни (poly(A)-binding protein — PABP) (рис. 1) [10, 29, 32].

Згідно з кінетичною моделлю, запропонованою Christopher S. Fraser [9], ініціація трансляції є ранжируваним процесом. Першим кроком ініціації є взаємодія кепу 5'-кінця мРНК із фактором ініціації eIF4F. Показано, що комплекс eIF4F (eIF4E, eIF4A і eIF4G) має здатність специфічно зв'язуватися з кеп-структурою 5'-кінця мРНК. Рекогніція кеп-структури 5'-кінця мРНК із комплексом eIF4F забезпечується за рахунок мультисубодиниці eIF3. Другий крок ініціації трансляції характеризується зміною вторинної структури кепу, що, імовірно, обумовлено взаємодією РНК-зв'язуючих доменів eIF4G і одностанцюговою мРНК. Також тримірний кеп-зв'язуючий комплекс eIF4F взаємодіє з фактором ініціації eIF4G і РНК-гелікази eIF4A. Третій крок ініціації трансляції є процесом рекрутування комплексу eIF4F-мРНК на преініціаторний комплекс 43S (preinitiation complex — PIC) і роз-

міщення одностанцюгової мРНК на сайт декодування субодиниці 40S. Преініціаторний комплекс 43S являє собою 40S-субодиницю, що пов'язана з такими протеїнами, як фактори ініціації трансляції eIF1, eIF1A, eIF3, eIF5 та ініціатор тРНК трійчастий комплекс eIF2-ГТФ-Met-tРНКi, які стабілізують один одного на поверхні 40S-субодиниці. Дані ініціюючі фактори, змінюючи конформацію ділянки декодування мРНК 40S-субодиниці, сприяють: 1) рекрутуванню eIF4F-мРНК на 43S PIC; 2) скануванню мРНК; і 3) визначенню ініціального кодону. Надалі, під час четвертого кроку, субодиниця 40S, мігруючи по напрямку від 5' до 3' кінця молекули, сканує 5' UTR мРНК. Комплекс PIC сканує регіон 5' UTR мРНК, використовуючи АТФ-залежну геліказу eIF4A для розкручування вторинної структури молекули мРНК до місця розташування стартowego кодону (зазвичай AUG) — першого кодону в кодуючій ділянці мРНК (рис. 2) [9].

У подальшому відбувається взаємодія рибосоми з початком кодуючої нуклеотидної послідовності мРНК. Стабільне зв'язування комплексу 43S PIC у ділянці стартowego кодону ініціює гідроліз ГТФ і вивільнення фактора eIF. Гідроліз ГТФ сприяє рекрутуванню рибосомної субодиниці 60S, яка в подальшому з'єднується з рибосомною субодиницею 40S, утворюючи компетентну 80S рибосому, і знову утворена 80S рибосома забезпечує елонгацію поліпептидного ланцюга, чому сприяють фактори елонгації. Модифікації нуклеотидів факторами елонгації в антикодон тРНК регулюють динаміку функціонування рибосоми і цим тонко налаштовують швидкість синтезу протеїну [2, 7, 17].

Термінація трансляції індукується взаємодією декодуючої А-ділянки рибосоми з одним з трьох стоп-кодонів (UAA, UAG або UGA) мРНК. У термінації трансляції також беруть участь фактори термінації. Так, еукаріотичний фактор вивільнення 1 (eRF1) має здатність зв'язуватися з будь-яким з трьох стоп-кодонів [1, 28].

МікроРНК-опосередкований сайленсинг, що викликається в періоді ініціації трансляції

Ініціація трансляції і деградація мРНК нерозривно пов'язані одна з одною. У цитоплазмі клітини існують два основних протеїнових фактори, які опосередкову-

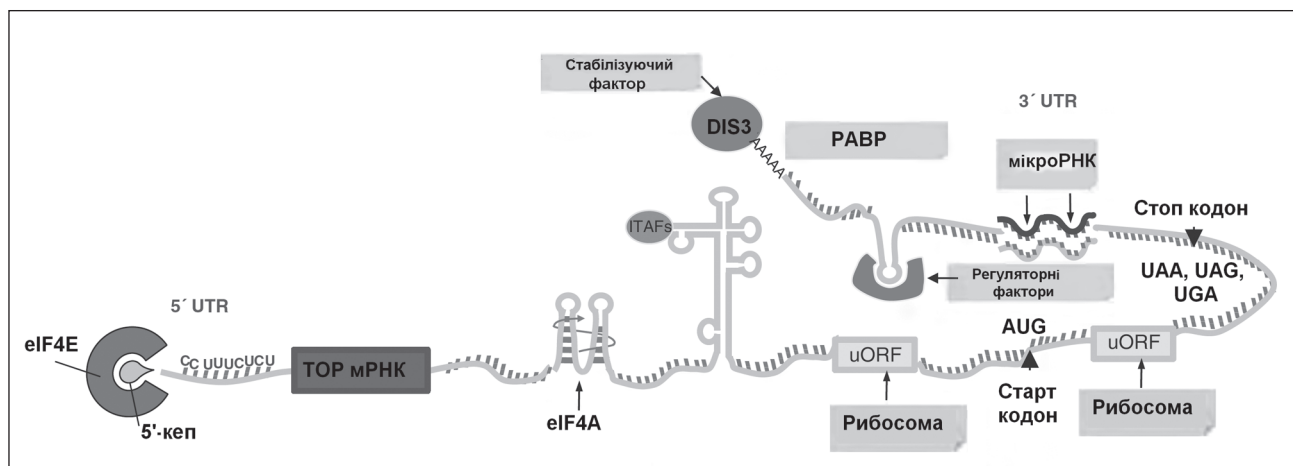


Рисунок 1. Регіони молекули мРНК і РНК-зв'язуючі протеїни [23]

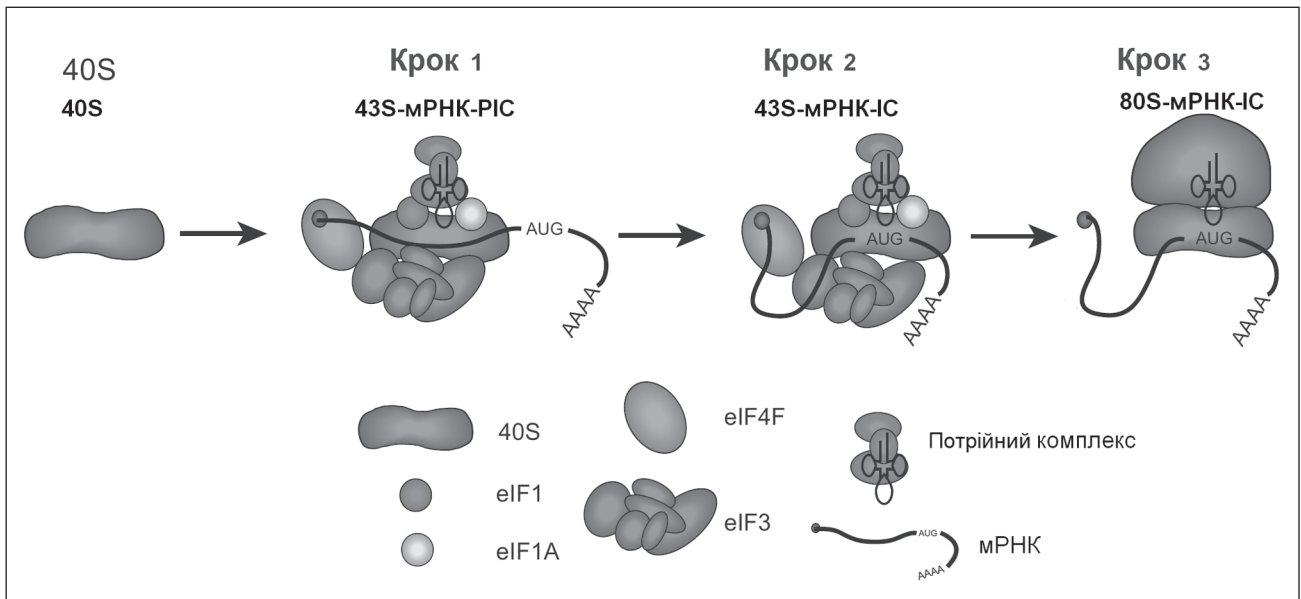


Рисунок 2. Модель ініціації трансляції [9]

ють ці процеси: еукаріотичний фактор ініціації трансляції 4 E (eukaryotic initiation factor 4 E — eIF4E), який пов'язує 5'-кеп мРНК і цитоплазматический полі(А)-зв'язуючий білок (cytoplasmic poly(A)-binding protein 1 — PABPC1), що асоційований з полі(А)хвостом мРНК. Фактор eIF4E і протеїн PABPC1 разом із фактором ініціації трансляції eIF4G опосередковують формування функціонально активної структури — петлі мРНК, яка бере участь у трансляції (рис. 3) [6, 20, 31].

Основні фактори, що регулюють функціональну активність мРНК, діють на кеп і полі(А)хвіст, які захищають мРНК від дії екзонуклеази. Цитоплазматична (5'-3'ехорібонуклеаза 1 — XRN1/PACMAN або XRN4) і ядерна 5'→3'екзонуклеаза (XRN2/RAT1 і XRN3) є ферментами, що розпізнають 5'-монофосфатні РНК. Ак-

тивність даних ферментів блокується 5'-кепом мРНК, тому видалення кепу за допомогою декепінгового комплексу є строго контрольованим процесом [22, 26, 27].

МікроРНК-опосередкований сайленсинг, асоційований з деградацією мРНК

1. МікроРНК-опосередкований сайленсинг, асоційований з деградацією мРНК, при довгому регіоні комплементарності

Механізм сайленсингу, обумовлений деградацією мРНК, залежить від розміру комплементарного регіону. У тих випадках, коли регіон комплементарності досить широкий, мРНК-мішень розщеплюється протеїном AGO в ділянці, яка відповідає положенню 10 і 11 нуклеотидів мікроРНК. У людини каталітично активним є лише протеїн AGO2, тоді як протеїни AGO1, AGO3 і AGO4 не мають каталітичної активності [3, 21]. Даний механізм, мабуть, більш характерний для рослин, у яких мікроРНК розпізнають послідовність мРНК, що практично повністю відповідає послідовності мікроРНК [4].

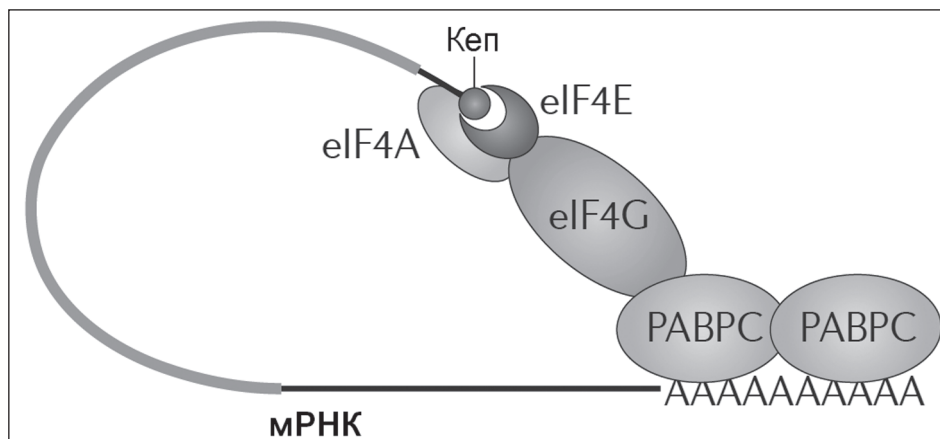


Рисунок 3. Роль кепу і хвоста молекули мРНК в ініціації трансляції [20]

Примітки: структури 5'-кепу і полі(А)хвоста мРНК сприяють трансляції, рекрутуючи комплекс попередньої ініціалізації 43S (містить 40S рибосомальні субодиниці, eIF2-GTP-MET-tRNAMet, eIF3, eIF1, eIF1A і, ймовірно, eIF5). У цитоплазмі кеп мРНК розпізнається eIF4F, який складається з факторів eIF4E і eIF4G, і РНК-геліказою eIF4A. Полі(А)хвіст мРНК зв'язується протеїном PABPC, який має здатність взаємодіяти з фактором eIF4G, що фізично зближує кінці і створює замкнуту структуру молекули мРНК, сприяючи трансляції за рахунок вербування комплексу попередньої ініціалізації 43S.

2. МікроРНК-опосередкований сайленсинг, асоційований з деградацією мРНК, при короткому регіоні комплементарності

У цитоплазмі клітини у випадках короткого регіону комплементарності

мікроРНК викликають посттранскрипційний сайленсинг, використовуючи три основних молекулярних механізми: 1) TNRC6-асоційований механізм; 2) рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2; 3) порушення взаємодії мРНК з рибосомами. Рекрутинг даних протеїнів забезпечує мікроРНК-опосередковану репресію трансляції за рахунок деаденілювання (відщеплення полі(А)хвоста), декепірування (відщеплення 5'кеп) і деградації мРНК-мішені (рис. 4) [8].

Висновки

Отже, різні протеїни оточують молекулу мРНК у клітині й підтримують існування і функціональну активність мРНК. Кожен регіон мРНК взаємодіє зі специфічним спектром РНК-зв'язуючих протеїнів. Ініціація трансляції є ранжируваним процесом. Ініціація трансляції і деградація мРНК нерозривно пов'язані один з одним. Існує поширена думка про те, що трансляція в основному контролюється в періоді ініціації. Механізм

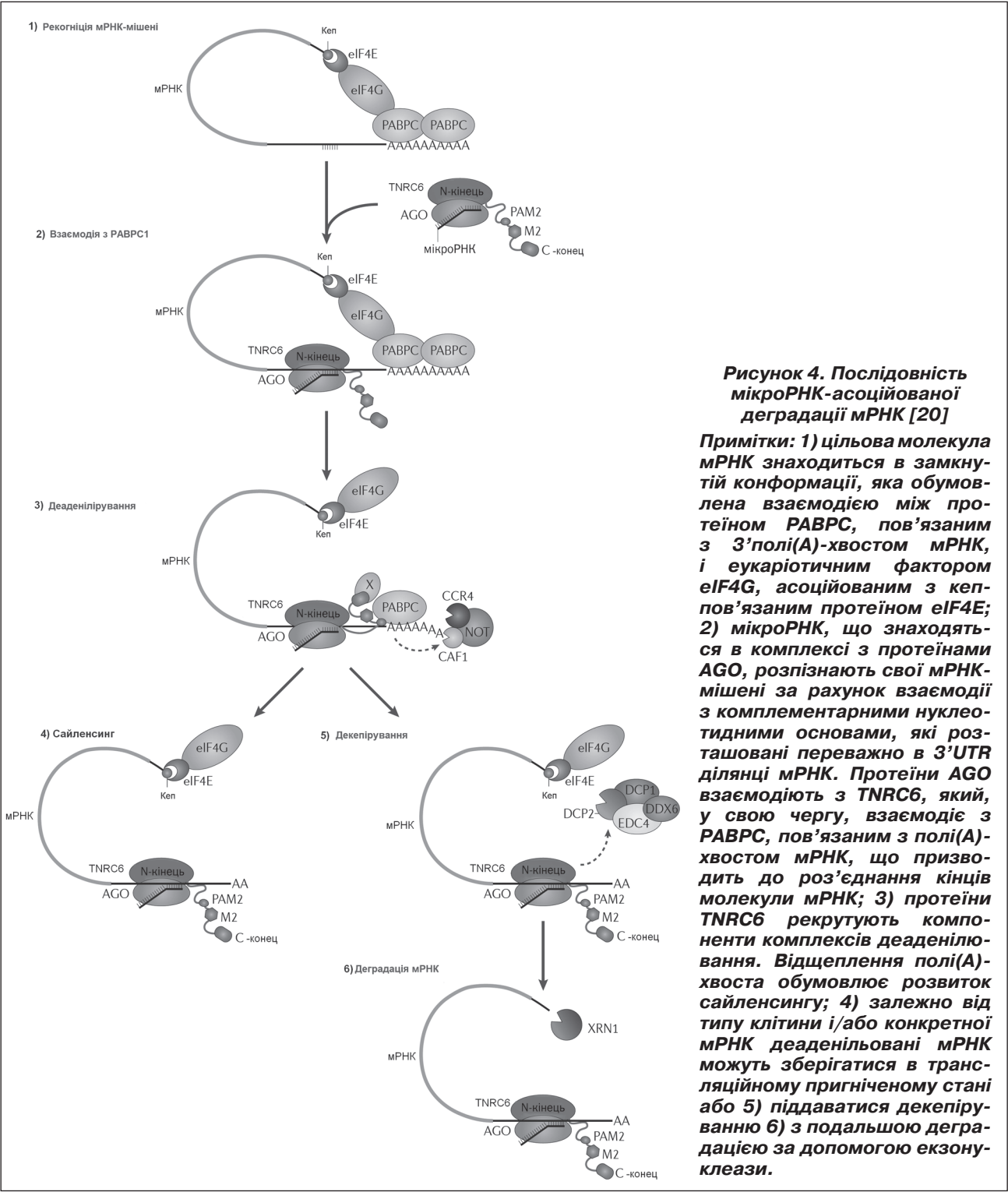


Рисунок 4. Послідовність мікроРНК-асоційованої деградації мРНК [20]

Примітки: 1) цільова молекула мРНК знаходиться в замкнутій конформації, яка обумовлена взаємодією між протеїном PABPC, пов'язаним з 3'полі(А)-хвостом мРНК, і еукаріотичним фактором eIF4G, асоційованим з кеп-пов'язаним протеїном eIF4E; 2) мікроРНК, що знаходяться в комплексі з протеїнами AGO, розпізнають свої мРНК-мішені за рахунок взаємодії з комплементарними нуклеотидними основами, які розташовані переважно в 3'UTR ділянці мРНК. Протеїни AGO взаємодіють з TNRC6, який, у свою чергу, взаємодіє з PABPC, пов'язаним з полі(А)-хвостом мРНК, що призводить до роз'єднання кінців молекули мРНК; 3) протеїни TNRC6 рекрутують компоненти комплексів деаденілювання. Відщеплення полі(А)-хвоста обумовлює розвиток сайленсингу; 4) залежно від типу клітини і/або конкретної мРНК деаденільовані мРНК можуть зберігатися в трансляційному пригніченому стані або 5) піддаватися декепіруванню 6) з подальшою деградацією за допомогою екзону-клеази.

сайленсингу, обумовлений деградацією мРНК, залежить від розміру комплементарного регіону.

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

Список літератури

1. Alkalaeva E., Mikhailova T. Reassigning stop codons via translation termination: How a few eukaryotes broke the dogma. *Bioessays*. 2017 Mar. 39(3). doi: 10.1002/bies.201600213.
2. Andreev D.E., Dmitriev S.E., Loughran G. et al Translation control of mRNAs encoding mammalian translation initiation factors. *Gene*. 2018 Apr 20. 651. 174-182. doi: 10.1016/j.gene.2018.02.013.
3. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009 Jan 23. 136(2). 215-33. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
4. Carbonell A. Plant ARGONAUTES: Features, Functions, and Unknowns. *Methods Mol. Biol.* 2017. 1640. 1-21. doi: 10.1007/978-1-4939-7165-7_1.
5. Corley M., Burns M.C., Yeo G.W. How RNA-Binding Proteins Interact with RNA: Molecules and Mechanisms. *Mol. Cell*. 2020 Apr 2. 78(1). 9-29. doi: 10.1016/j.molcel.2020.03.011.
6. Das S., Das B. eIF4G-an integrator of mRNA metabolism? *FEMS Yeast Res.* 2016 Nov. 16(7). pii: fow087.
7. Dauden M., Jaciuk M., Miller C.W., Glatt S. Structural asymmetry in the eukaryotic Elongator complex. *FEBS Lett.* 2018 Feb. 592(4). 502-515. doi: 10.1002/1873-3468.12865.
8. Fabian M.R., Sonenberg N. The mechanics of miRNA-mediated gene silencing: a look under the hood of miRISC. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2012 Jun 5. 19(6). 586-93. doi: 10.1038/nsmb.2296.
9. Fraser C.S. Quantitative studies of mRNA recruitment to the eukaryotic ribosome. *Biochimie*. 2015 Jul. 114:58-71. doi: 10.1016/j.biochi.2015.02.017.
10. Fukao A., Aoyama T., Fujiwara T. The molecular mechanism of translational control via the communication between the microRNA pathway and RNA-binding proteins. *RNA Biol.* 2015. 12(9). 922-6. doi: 10.1080/15476286.2015.1073436.
11. Ghidini A., Cléry A., Halloy F., Allain F.H.T., Hall J. RNA-PROTACs: Degradors of RNA-Binding Proteins. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2021 Feb 8. 60(6). 3163-3169. doi: 10.1002/anie.202012330.
12. Hall K.B. RNA and Proteins: Mutual Respect. *F1000Res*. 2017 Mar 27. 6. 345. doi: 10.12688/f1000research.10572.1.
13. Han S.P., Tang Y.H., Smith R. Functional diversity of the hnRNPs: past, present and perspectives. *Biochem. J.* 2010 Sep 15. 430(3). 379-92. doi: 10.1042/BJ20100396.
14. Hao P., Yu J., Ward R., Liu Y., Hao Q., An S., Xu T. Eukaryotic translation initiation factors as promising targets in cancer therapy. *Cell. Commun. Signal.* 2020 Nov 4. 18(1). 175. doi: 10.1186/s12964-020-00607-9.
15. Harrison A.F., Shorter J. RNA-binding proteins with prion-like domains in health and disease. *Biochem. J.* 2017 Apr 7. 474(8). 1417-1438. doi: 10.1042/BCJ20160499.
16. Hinnebusch A.G. Molecular mechanism of scanning and start codon selection in eukaryotes. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2011 Sep. 75(3). 434-67, first page of table of contents. doi: 10.1128/MMBR.00008-11.
17. Hinnebusch A.G. Structural Insights into the Mechanism of Scanning and Start Codon Recognition in Eukaryotic Translation Initiation. *Trends Biochem. Sci.* 2017 Aug. 42(8). 589-611. doi: 10.1016/j.tibs.2017.03.004.
18. Hinnebusch A.G. The scanning mechanism of eukaryotic translation initiation. *Annu. Rev. Biochem.* 2014. 83. 779-812. doi: 10.1146/annurev-biochem-060713-035802.
19. Hong S. RNA Binding Protein as an Emerging Therapeutic Target for Cancer Prevention and Treatment. *J. Cancer Prev.* 2017 Dec. 22(4). 203-210. doi: 10.15430/JCP.2017.22.4.203.
20. Huntzinger E., Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat. Rev. Genet.* 2011 Feb. 12(2). 99-110. doi: 10.1038/nrg2936.
21. Ipsaro J.J., Joshua-Tor L. From guide to target: molecular insights into eukaryotic RNA-interference machinery. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2015 Jan. 22(1). 20-8. doi: 10.1038/nsmb.2931.
22. Jones C.I., Zabolotskaya M.V., Newbury S.F. The 5'→3' exoribonuclease XRN1/Pacman and its functions in cellular processes and development. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2012 Jul-Aug. 3(4). 455-68. doi: 10.1002/wrna.1109.
23. Loreni F., Mancino M., Biffo S. Translation factors and ribosomal proteins control tumor onset and progression: how? *Oncogene*. 2014 Apr 24. 33(17). 2145-56. doi: 10.1038/onc.2013.153.
24. Merrick W.C., Pavitt G.D. Protein Synthesis Initiation in Eukaryotic Cells. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018 Dec 3. 10(12). a033092. doi: 10.1101/cshperspect.a033092.
25. Mitchell S.F., Walker S.E., Algire M.A. et al The 5'-7-methylguanosine cap on eukaryotic mRNAs serves both to stimulate canonical translation initiation and to block an alternative pathway. *Mol. Cell*. 2010 Sep 24. 39(6). 950-62. doi: 10.1016/j.molcel.2010.08.021.
26. Nagarajan V.K., Jones C.I., Newbury S.F., Green P.J. XRN 5'→3' exoribonucleases: structure, mechanisms and functions. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013 Jun-Jul. 1829(6-7). 590-603. doi: 10.1016/j.bbagr.2013.03.005.
27. Pashler A.L., Towler B.P., Jones C.I., Newbury S.F. The roles of the exoribonucleases DIS3L2 and XRN1 in human disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2016 Oct 15. 44(5). 1377-1384.
28. Prabhakar A., Choi J., Wang J. et al Dynamic basis of fidelity and speed in translation: Coordinated multistep mechanisms of elongation and termination. *Protein Sci.* 2017 Jul. 26(7). 1352-1362. doi: 10.1002/pro.3190.
29. Rissland O.S. The organization and regulation of mRNA-protein complexes. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2017 Jan. 8(1). doi: 10.1002/wrna.1369.
30. Shirokikh N.E., Preiss T. Translation initiation by cap-dependent ribosome recruitment: Recent insights and open questions. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2018 Jul. 9(4). e1473. doi: 10.1002/wrna.1473.
31. Stavast C.J., Erkland S.J. The Non-Canonical Aspects of MicroRNAs: Many Roads to Gene Regulation. *Cells*. 2019 Nov 19. 8(11). 1465. doi: 10.3390/cells8111465.
32. Zealy R.W., Wrenn S.P., Davila S. et al. microRNA-binding proteins: specificity and function. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2017 Sep. 8(5). doi: 10.1002/wrna.1414.

Отримано/Received 31.01.2022

Рецензовано/Revised 14.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 17.02.2022 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturon, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.
Veronika 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

Mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs. Part 2. MicroRNA-mediated post-translational silencing

Abstract. The scientific review presents the mechanisms of action of cytoplasmic miRNAs, namely miRNA-mediated posttranslational silencing. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka databases. It is stated that protein synthesis is a complex process which involved many regulators. It is known that the translation process consists of three main stages: initiation, elongation of the polypeptide chain and termination. It is presented that dozens of “basic” factors and numerous accessory proteins, both regulators and repressors of the process, take part in the translation initiation. The authors provide a kinetic model proposed by Christopher S. Fraser. According to this model, translation initiation is a ranked process. It is emphasized that subsequently the ribosome interacts with the beginning of the coding nucleotide sequence of mRNA. Modifications of nucleotides by elongation factors in the anticodon of tRNA regulate the dynamics of ribosome function

and, thus, fine-tune the rate of protein synthesis. The authors state that translation termination is induced by the interaction of the decoding A-region of the ribosome with one of the three stop codons (UAA, UAG or UGA) of mRNA. “Termination factors” are also involved in the termination of translation. Scientists say that the main factors that regulate the functional activity of mRNA act on the cap and poly(A)tail, which protects mRNA from exonuclease action. Thus, various proteins surround mRNA molecule in the cell and support the existence and functional activity of mRNA. Each mRNA region interacts with a specific spectrum of RNA-binding proteins. The initiation of translation is a ranked process and is inextricably linked with mRNA degradation. It is widely believed that translation is largely controlled during the initiation period. The mechanism of silencing caused by mRNA degradation depends on the size of the complementary region.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; initiation; translation; microRNA-mediated posttranslational silencing; review

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) *Відновлення репродуктивного здоров'я*



Профілактика та лікування



запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінізол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокінів, впливає на регуляторну активність субпопуляції лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунозалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво переважає екстракт плаценти. **Формікожентиліко.** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частина з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-попередників в організмі людини та тварин, тому вивчення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічні запальні захворювання (сальпініт, оофорит, періофорит, сальпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажано моніторит імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Клінічні випробування не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2 тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною шарнірною вкладкою. **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.immunologs.com.ua

IGP
pharm

