

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

# Здоров'я<sup>®</sup>

## ДИТИНИ

Том 18, № 5, 2023

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС  
**95264**  
[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

**ZASLAVSKY**<sup>®</sup>  
Publishing house

Том 18, № 5, 2023

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ





32-га Міжнародна медична виставка

# Public Health



**4-6** **ЖОВТНЯ** **2023**

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (M) Лівобережна



**LABEXPO**

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень



**International  
Dental  
Forum**

Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор:

**PREMIER**  
**EXPO**

Тел.: +38 (044) 496 86 45  
E-mail: ph@pe.com.ua



Безкоштовний квиток на сайті  
[www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)  
або скануй QR-код

**Ваш промокод  
ZASLAVSKY**

---

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 18, № 5, 2023**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

*Scopus,*

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 18, № 5, 2023**

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

**На обкладинці:** *Аріна та Варвара Карпінські, 9 років*

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 23.12.2022 р. № 1166. Категорія А

Рекомендується до друку та до поширення  
через мережу Інтернет рішенням ученої ради  
Дніпровського державного медичного університету  
від 31.08.2023 р., протокол № 11

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. 11,39  
Зам. 2023-сн-131. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

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, Україна

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

**Головний редактор**  
**Абатуров Олександр Євгенович**  
**(Дніпро, Україна)**

## Редакційна колегія

**Бекетова Г.В.** (Київ, Україна)  
**Больбот Ю.К.** (Дніпро, Україна)  
**Волосовець О.П.** — заступник головного  
редактора (Київ, Україна)  
**Гнатейко О.З.** (Львів, Україна)  
**Дегтяр В.А.** (Дніпро, Україна)  
**Іванов Д.Д.** (Київ, Україна)  
**Карімджанов І.А.** (Узбекістан)  
**Крамарьов С.О.** (Київ, Україна)  
**Кривопустов С.П.** (Київ, Україна)  
**Крючко Т.О.** (Полтава, Україна)  
**Леженко Г.О.** (Запоріжжя, Україна)  
**Овчаренко Л.С.** (Запоріжжя, Україна)  
**Омельченко Л.І.** (Київ, Україна)  
**Хайтович М.В.** (Київ, Україна)  
**Чернишова О.Є.** (Лиман, Україна)  
**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, Україна)  
**Аряєв М.Л.** (Одеса, Україна)  
**Бережний В.В.** (Київ, Україна)  
**Бондаренко І.М.** (Дніпро, Україна)

**Відповідальний секретар**  
**Бабиц В.Л.** (Дніпро, Україна)

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, 2023

© Донецький національний медичний університет, 2023

© Заславський О.Ю., 2023



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

**Volume 18, № 5, 2023**

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

Cover: *Arina and Varvara Karpinski, 9 years old*

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 23.12.2022 № 1166

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 31.08.2023, Protocol № 11

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 11.39.  
Order 2023-ch-131. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:  
P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine  
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, Ukraine  
Publishing entity certificate  
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

**Editor-in-Chief**  
**Aleksandr Abaturov**  
(Dnipro, Ukraine)

## Editorial Board

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

## Academic Advisor

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

## Executive Secretary

**Babych V.L.** (Dnipro, Ukraine)

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, 2023  
© Donetsk National Medical University, 2023  
© Zaslavsky O.Yu., 2023

## Зміст

## Ювілеї

Вітаємо Євгена Ісааковича Юліша! .....	5
---	---

## Оригінальні дослідження

<i>Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Абатуров О.Є., Медведовська Н.В., Антипкін Ю.Г., Бондаренко Н.Ю.</i> Сучасне лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку: удосконалення прецизійного персоніфікованого напрямку .....	7
<i>Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г.</i> Гормональні профілі та розлади адаптації у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу і коморбідною патологією .....	16
<i>Марушко Ю.В., Єсіпова С.І., Гишчак Т.В.</i> Вплив саплементатії вітаміну D на частоту і перебіг рекурентних респіраторних захворювань у дітей .....	25
<i>Євтушенко В.В., Серякова І.Ю., Крамарьов С.О., Кириця Н.С., Шадрін В.О., Воронов О.О.</i> Кардіоваскулярні порушення у дітей з COVID-19 .....	32
<i>Дитятковський В.О.</i> Персоналізована генотип-асоційована діагностика прогресування атопічного маршу в дітей.....	42

## Лікарю, що практикує

<i>Боярчук О.Р., Кошманюк М.В.</i> Програма мультидисциплінарної онлайн-підтримки дітей зі spina bifida в Україні під час війни.....	50
---	----

## Огляд літератури

<i>Страшок Л.А., Рак Л.І., Даниленко Г.М., Єщенко А.В., Кашіна-Ярмак В.Л., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю.</i> Вплив стресу на підлітків під час статевого дозрівання (частина 1) .....	56
<i>Мавропуло Т.К., Хорош А.А.</i> Харчова непереносимість у передчасно народжених дітей: можливості додаткової діагностики .....	64

## Випадок із практики

<i>Рибак В.О., Судакевич В.Г., Насальський Т.В., Добрянська І.І., Євтушенко В.В., Крамарьов С.О., Кириця Н.С., Воронов О.О., Скрицький І.В.</i> Випадок правця у попередньо імунізованій особи ....	71
--	----

## Теоретична медицина

<i>Абатуров О.Є., Бабич В.Л.</i> Роль мікроРНК у розвитку холангіопатій. Частина 2 .....	78
--	----

## Contents

## Jubilees

Congratulations Yevhen Isaakovich Yulish! .....	5
--	---

## Original Researches

<i>L.G. Kirilova, O.O. Miroshnikov, O.E. Abaturov, N.V. Medvedovska, Yu.G. Antipkin, N.Y. Bondarenko</i> Modern treatment of epileptic encephalopathies in young children: improvement of precision medicine .....	7
<i>V.O. Dynnik, O.O. Dynnik, H.O. Havenko, Yu.V. Volkova, O.G. Verchoshanova</i> Hormonal profiles and adjustment disorders in adolescent girls with menstrual abnormalities and comorbid pathology .....	16
<i>Yu.V. Marushko, S.I. Yesipova, T.V. Hyshchak</i> The effect of vitamin D supplementation on the frequency and course of recurrent respiratory diseases in children .....	25
<i>V.V. Yevtushenko, I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov, N.S. Kyrytsia, V.O. Shadrin, O.O. Voronov</i> Cardiovascular disorders in children with COVID-19 .....	32
<i>V.O. Dytiatkovskiy</i> Personalized genotype-associated diagnosis of the progression of atopic march in children .....	42

## Practicing Physician

<i>O.R. Boyarchuk, M.V. Koshmaniuk</i> The program of multidisciplinary online support of children with spina bifida in Ukraine during the war .....	50
---	----

## Review of Literature

<i>L.A. Strashok, L.I. Rak, H.M. Danylenko, A.V. Yeshchenko, V.L. Kashina-Yarmak, E.M. Zavelya, M.Yu. Isakova</i> Impact of stress on adolescents during puberty (part 1) .....	56
<i>Mavropulo T.K., Khorosh A.A.</i> Food intolerance in premature babies: possibilities of additional diagnostics .....	64

## Case Report

<i>V.O. Rybak, V.H. Sudakevych, T.V. Nasalskyi, I.I. Dobryanska, V.V. Yevtushenko, S.O. Kramarov, N.S. Kyrytsia, O.O. Voronov, I.V. Skrytskyi</i> A case of tetanus in a previously immunized person .....	71
---	----

## Theoretical Medicine

<i>A.E. Abaturov, V.L. Babych</i> The role of miRNAs in the development of cholangiopathies. Part 2 .....	78
---	----



## Вітаємо Євгена Ісааковича Юліша!

Життя прекрасне! Хтось вірить у це. Хтось на це сподівається. Але життя буває і не зовсім справедливим, коли близькі та кохані люди знаходяться далеко один від одного, особливо в умовах сьогодення. Рисами сучасних реалій є швидкість подій, багатство відкриттів, активність спілкування, що потребують особистостей, які можуть неординарно мислити, творити, заряджати енергією, успіхом, творчістю, ділитися культурою, інтелектом, знаннями.

Ось такою Людиною, Вчителем, Товаришем є доктор медичних наук, професор Євген Ісаакович Юліш, який у теплому, лагідному, сонячному серпні святкує свій 75-річний ювілей.

Є.І. Юліш народився в 1948 році в Сахалінській області. Трудова діяльність дитячим хірургом розпочалася у 1972 році в міській дитячій лікарні № 2 м. Макіївки Донецької області. У 1976 році захистив дисертацію на здобуття ступеня кандидата медичних наук. З 1976 по 1984 рік керував особисто організованим відділенням анестезіології та реанімації в обласній дитячій клінічній лікарні в м. Донецьку, водночас був головним позаштатним дитячим анестезіологом-реаніматологом Донецької області. Є.І. Юліш з 1984 року працював асистентом, а з 1992 року — доцентом кафедри педіатрії Донецького державного медичного інституту. У 1996 році організував та очолив кафедру педіатрії факультету післядипломної освіти. Брав участь у створенні кафедри пропедевтики дитячих хвороб у Донецькому державному медичному інституті, яку незмінно очолював з 1997 до 2014 року. У 1999 році захистив дисертацію на здобуття ступеня доктора медичних наук, у 2001 році отримав звання професора.

Активна лікувальна, наукова, педагогічна, громадська діяльність професора Є.І. Юліша була відзначена численними нагородами, серед яких Почесна грамота Міністерства охорони здоров'я України, подяка міністра охорони здоров'я України, багаторазові подяки адміністрації Донецького національного медичного університету, Департаменту охорони здоров'я Донецької області.

Прогресивне мислення, плідна багаторічна праця на благо педіатричної служби дозволили професору



Є.І. Юлішу запропонувати унікальну на той час концепцію інтенсивної імунокорекції при критичних станах у дітей, розробити ефективні способи лікування хворих з тяжкими імунodefіцитними станами. І нині метод застосовується в гінекології, гематології, нефрології, алергології, у цьому напрямку виконуються дисертаційні дослідження.

Наприкінці ХХ століття у соляних шахтах м. Соледа-ра Донецької області було створено санаторій для хворих на бронхіальну астму. Під керівництвом професора Є.І. Юліша було визначено й обґрунтовано нові механізми дії спелеотерапії, розроблено методи цього виду лікування.

Дослідження, присвячені внутрішньоклітинним інфекціям у дітей, які проводив професор Є.І. Юліш, були продовжені його учнями. Досвід і знання, отримані внаслідок багаторічних досліджень, дозволили Є.І. Юлішу стати одним з провідних фахівців у цій галузі науки в нашій країні та за кордоном.

Численні монографії, патенти на винаходи, навчальні посібники, методичні рекомендації, наукові друковані праці, доповіді на симпозиумах є результатом багаторічної, інтенсивної, чесної роботи Великого Вченого.

Наслідок наукової та педагогічної майстерності Вчителя Є.І. Юліша — це кандидатські та докторські дисертації, захищені його учнями, які працюють у різних частинах нашої України та за кордоном, гордо несуть ім'я українського лікаря.

І нехай зараз, у цей тяжкий час, ми розкидані по всьому світу, нехай немає часу й умов для спокійних радісних зустрічей, проте кожен із нас не забуває свого Вчителя Євгена Ісааковича Юліша, який вклав сили та душу у своїх учнів, підтримав у спірний час своїх колег, вилікував безліч дітей.

Дорогий наш Євгене Ісааковичу! Дорогий наш Вчителю, друже, наставнику, колего! З днем народження! Зі славним ювілеєм!

Ви надзвичайна Людина з тонкою і чуйною натурою, з неповторною харизмою і чарівністю, вродженою інтелігентністю і шляхетністю, почуттям такту і комунікабельністю, здатний одним словом вселити надію і спокій. Ви дуже багато зробили для науки, а Ваші праці є безцінним внеском у розвиток педіатрії та медицини в цілому!

Бажаємо Вам, щоб завжди був привід усміхнутися, нехай доля дарує зустрічі з добрими людьми та незабутні враження, багато фізичних і духовних сил! Нехай поряд завжди будуть рідні та близькі люди! Бажаємо найміцнішого у світі здоров'я! Нехай жодні перепони не стануть на шляху! Нехай життя приносить Вам лише задоволення та удачу! Щастя Вам і сердечного тепла! З днем народження!

*Колеги з Донецького національного  
медичного університету,  
редакція журналу «Здоров'я дитини» ■*







Кирилова Л.Г.<sup>1</sup>, Мірошников О.О.<sup>1</sup>, Абатуров О.Є.<sup>2</sup>, Медведовська Н.В.<sup>3</sup>,  
Антипкін Ю.Г.<sup>1</sup>, Бондаренко Н.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

<sup>3</sup>Науково-координаційне управління, Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

## Сучасне лікування епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку: удосконалення прецизійного персоніфікованого напрямку

**Резюме. Актуальність.** Лікування епілептичних нападів у дітей раннього віку, особливо з епілептичними енцефалопатіями (ЕЕ), є складним завданням, яке в сучасних умовах вимагає застосування персоніфікованого прецизійного, превентивного медичного супроводу. Сучасний діагностичний алгоритм при ЕЕ обов'язково має включати генетичне обстеження методом секвенування наступного покоління (NGS), що дає можливість призначити таргетну терапію залежно від генетичної етіології розладу. У статті подано результати наукових досліджень ефективності застосування сучасної таргетної терапії епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку з генетичною етіологією. **Матеріали та методи.** У дослідженні було включено 58 дітей віком 0–3 роки з клінічними проявами епілептичних енцефалопатій, дебютом нападів на першому році життя зі встановленою генетичною етіологією. У всіх дітей були ідентифіковані патогенні варіанти в генах, пов'язаних з розвитком епілептичних нападів, за допомогою методу NGS. Дослідження включало оцінку неврологічного статусу, збір анамнезу, оцінку семіології та визначення типу нападів, оцінку розвитку і скринінг розладів аутистичного спектра у віці 18 і 24 міс., відеоелектроенцефалографію під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію головного мозку, оцінку ефективності лікування, яке отримувала дитина. **Результати.** З 58 дітей з ЕЕ, яким були призначені протиепілептичні препарати, 10 дітей (17,2 %) отримували монотерапію, 40 дітей (69 %) отримували комбіновану терапію з двох протиепілептичних препаратів, а 8 дітей (13,8 %) — комбіновану терапію з трьох і більше протиепілептичних препаратів. Найчастіше застосовувалися леветирацетам (31 дитина), препарати солей вальпроєвої кислоти (20 дітей), топірамат (11 дітей) і вігабатрин (10 дітей). В усіх обстежених дітей з ЕЕ ми намагалися використовувати схеми таргетної (персоналізованої) протиепілептичної терапії, орієнтовані на генетичну етіологію розладу. У дітей з туберозним склерозом, викликаним мутаціями в генах *TSC1* і *TSC2*, у схеми протиепілептичної терапії включався вігабатрин (50–150 мг/кг на день), який показав ефективність у 75,0 % дітей з інфантильними спазмами (9/12). При недостатній ефективності лікування додатково в схему лікування включалися кортикостероїди (адренкортикотропний гормон або преднізолон), які виявили ефективність у 66,7 % дітей (4/6). У дітей з мутаціями гена *SCN1A* застосовувалась комбінована терапія з включенням препаратів вальпроєвої кислоти, топірамату й клобазаму або вальпроатів з леветирацетамом і кортикостероїдами, яка показала ефективність у зниженні частоти нападів у 100 % дітей.

**Ключові слова:** діти; персоналізована терапія; таргетна терапія; генетичні епілепсії; епілептичні енцефалопатії; секвенування наступної генерації; розлади нейророзвитку; туберозний склероз; синдром Драве

## Вступ

Бурхливий розвиток медичної науки на початку ХХІ століття супроводжувався появою нових методів діагностики й лікування різних хвороб людини. Особливий розвиток відбувся в галузях генної інженерії, клітинних технологій, біо- і нанотехнологій, упровадження яких у практику охорони здоров'я, разом із застосуванням сучасного високотехнологічного медичного і лабораторного обладнання, привело до зростання ефективності медичної допомоги.

Попри значну увагу до поширення інфекційних хвороб у світі, у тому числі вірусної етіології, не втрачає актуальності вивчення сучасних підходів до лікування неінфекційних хвороб і станів із властивим для них тривалим хронічним перебігом. Запровадженням відзначення Фіолетового дня (День підтримки людей з епілепсією) щорічно 26 березня ВООЗ акцентує увагу світової медичної наукової спільноти на проблемі зростання у світі кількості людей, які живуть з епілепсією. У більшості з них перший епілептичний напад стався до повноліття, тобто ще в дитинстві.

Епілептичні енцефалопатії (ЕЕ) являють собою найтяжчі форми епілепсії дитячого віку, що переважно мають генетичну етіологію та характеризуються частими епілептичними нападами, резистентними до терапії, які призводять до розвитку нейропсихологічних порушень у дитини, у тому числі розладів аутистичного спектра (РАС) [11, 12].

Лікування ЕЕ у дітей раннього віку в більшості випадків є складним завданням, що ставить чимало викликів перед практичним лікарем. У першу чергу це пов'язано зі значною гетерогенністю цієї групи розладів, оскільки ЕЕ може мати як генетичну, так і метаболічну етіологію і не підлягати лікуванню традиційними протиепілептичними препаратами (ПЕП) [13]. Епілептичні напади при ЕЕ переважно є частими й тяжкими, зі схильністю до статусного перебігу, тому підбір терапії є невідкладним завданням для збереження психомоторних і когнітивних навичок дитини, а часто і її життя. Резистентність нападів до стандартної терапії часто змушує застосовувати комбінації двох і більше ПЕП, що призводить до кумуляції їх побічних явищ [14].

Прогрес у лікуванні ЕЕ в останнє десятиріччя пов'язаний з бурхливим розвитком генетичних методів діагностики. Розуміння того, що значна частка ЕЕ має генетичну етіологію, привело до пошуку методів лікування для їх окремих генетичних форм. Такий напрямок відповідає сучасній парадигмі персоналізованої медицини — підходу до лікування і профілактики захворювань у кожної людини з урахуванням індивідуальної мінливості генів, навколишнього середовища та способу життя [15].

Науково доведено, що при ЕЕ мутації специфічних генів викликають функціональні зміни фізіологічних систем, які беруть участь у контролі розвитку процесів збудження і гальмування й синаптичної пластичності мозку. У зв'язку з цим лікування має бути спрямоване на відновлення уражених фізіологічних систем мозку [16]. Призначення таргетної (цілеспрямованої) терапії при ЕЕ вимагає визначення характеру генетичного

порушення, що лежить в основі функціональних змін нервової системи [17].

Сучасне лікування ЕЕ має на меті не лише контроль над нападами, воно також направлене на запобігання формуванню в дітей порушень нейророзвитку, зокрема розладів аутистичного спектра, когнітивної недостатності, супутніх неврологічних і соматичних ускладнень. На відміну від лікування інших форм епілепсії у дітей терапія ЕЕ має бути направлена не лише на купірування нападів, вона також має змінювати природний перебіг захворювання [18].

Водночас медикаментозна терапія, спрямована на генетичну етіологію, доступна лише для меншості генетичних форм ЕЕ. За останнє десятиріччя в практику було впроваджено кілька нових ПЕП (стирипентол, фенфлурамін, руфінамід, еслікарбамазепін, бриваракетам, еверолімус тощо), а їх загальна кількість сягнула 30. Багато лікарських засобів, що використовуються в лікуванні ЕЕ, належать до препаратів таргетної терапії та мають особливо складні фармакологічні властивості з різноманітними фармакокінетичними взаємодіями (наприклад, стирипентол, клобазам, еверолімус, канабідіол і фенфлурамін).

Відомі підходи до терапії ЕЕ з генетичною етіологією наведено в табл. 1 [15–20].

Отже, таргетною є фармакотерапія, що була розроблена на основі генетичного діагнозу пацієнта або передбачає застосування препаратів, які показали під час клінічних випробувань ефективність у пацієнтів з певним генетичним профілем. При цьому мішенню лікарського засобу може бути конкретний ген, білок, який він продукує, іонні канали, шляхи клітинної сигналізації, а в деяких випадках механізм терапії може бути навіть невідомим [10].

Медичний супровід дітей раннього віку з ЕЕ також передбачає поєднання підходів, які довели свій позитивний вплив, а саме: персоналізованого підходу, превентивності й прецизійності медикаментозних і немедикаментозних втручань.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» має багаторічний досвід розробки й впровадження інноваційних високотехнологічних методів діагностики, лікування більшості хвороб дитячого віку.

Так, на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» під керівництвом проф. Л.Г. Кирилової близько 15 років функціонує відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, одним з основних напрямків роботи якого є вивчення підходів до діагностики й лікування епілептичних синдромів та епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку.

Досвід застосування персоналізованого підходу до фармакотерапії ще в 70–80-х роках ХХ сторіччя розробляв професор М.Л. Тараховський, який працював в Науково-дослідному інституті педіатрії, акушерства і гінекології (м. Київ). Зокрема, він зазначав, що при дозуванні лікарських засобів необхідно враховувати такі фактори, як вік, стать, маса тіла, функціональні

й патологічні стани, індивідуальні особливості обміну речовин, генетичні фактори тощо [2].

Сучасне трактування прецизійного підходу до організації медичного супроводу дітей з ЕЕ передбачає, зокрема, урахування провокуючих факторів/тригерів епілептичних нападів, особливостей способу життя, навчання й побуту дитини, індивідуальний підбір лікування на підставі вивчення симптомів ЕЕ, генетичних, фізіологічних і біохімічних особливостей організму дитини [1, 2, 4, 5].

Упровадження точних і відносно недорогих методів секвенування наступної генерації (next-generation sequencing, NGS) дозволило швидко секвенувати великі ділянки геному людини, що стало базисом прецизійної медицини. Лікарі й дослідники отримали можливість використовувати ці методи для пошуку генетичних варіантів, які допомагають їм діагностувати, лікувати й краще розуміти патогенез багатьох захворювань. Наприклад, більш доступним на сьогодні стало молекулярно-генетичне тестування в пацієнтів з різними видами онкологічних захворювань. Отриманий генетичний профіль пухлини дає змогу лікарям вибрати лікування, що покращує шанси на виживання і зменшує вплив побічних ефектів [7].

Успіхи в розвитку прецизійної медицини стали можливими перш за все після нових відкриттів у галузі генетики, що відбулися останніми десятиріччями. Фундамен-

том для її появи став проєкт «Геном людини», результатом якого стало виявлення, картування і секвенування (ідентифікування) всіх генів людського геному [6].

Сучасні досягнення молекулярно-генетичної діагностики спонукають фармацевтичні компанії уважніше вивчати молекулярний і генетичний профіль пацієнтів з різними захворюваннями і розробляти для них специфічну фармакотерапію [8]. Цей напрямок знайшов всебічну підтримку урядів багатьох держав у всьому світі, оскільки перспектива індивідуальної фармакотерапії полягає в оптимізації користі для пацієнта при одночасному зниженні потенціалу заподіяння йому шкоди, що має значну економічну вигоду [9].

Наведене актуалізує вивчення сучасних методів лікування, оптимізацію медичного супроводу в педіатрії, особливо в дітей раннього віку з ЕЕ.

**Метою роботи** стало вивчення сучасних особливостей застосування й ефективності таргетного (персоналізованого) лікування генетично обумовлених епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку з акцентом на превентивність, прецизійність і персоніфікованість.

## Матеріали та методи

У дослідження було включено 58 дітей віком 0–3 роки з клінічними проявами ЕЕ, з дебютом нападів на першому році життя і встановленою генетичною етіологією. У всіх дітей були ідентифіковані патогенні варіанти

**Таблиця 1. Приклади таргетної терапії епілептичних енцефалопатій з генетичною етіологією**

Ген	Терапія
ALDH7A1	Піридоксин, дієта з обмеженням лізину
ARX	Вальпроєва кислота, естрадіол
CAD	Уридин
CACNA1A	Амінопіридин (LOF), флунаризин (GOF)
CDKL5	Ганаксолон, фенфлурамін, зонісамід + вігабатрин
GATOR1 комплекс (DEPDC5, NRPL2, NRPL3)	Інгібітори mTOR (еверолімус)
Гени фолатного циклу (FOLR-1, MTHFR, DHFR, PCFT)	Фолінікова кислота, 5-метилтетрагідрофолат
GRIN2A, GRIN2B	Леветирацетам, мемантин, вальпроати, сультім
PIGA	Кетогенна дієта
PNPO	Піридоксаль-5-фосфат
PLPBP	Піридоксаль-5-фосфат, піридоксин
SLC2A1 (GLUT1)	Кетогенна дієта
SCN1A	Фенфлурамін, стирепентол, клобазам, канабідіол Противопоказані блокатори натрієвих каналів (карбамазепін, фенітоїн)
SCN2A	Блокатори натрієвих каналів (карбамазепін, фенітоїн)
SYNGAP1	Леветирацетам, ламотриджин, вальпроати, статини
KCNQ2	Блокатори натрієвих каналів (карбамазепін, фенітоїн), ретигабін
TSC1, TSC2	Еверолімус, сиролімус (рапаміцин), вігабатрин
STXBP1	Леветирацетам
MECP2	Вальпроати, ламотриджин, мелатонін, рисперидон
NF1	Ламотриджин
KCNT1	Хінідин



в генах, пов'язаних з розвитком епілептичних нападів, за допомогою методу секвенування наступної генерації. Обстеження відбувалося на базі відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» в рамках виконання НДР «Розробити критерії діагностики та комплексну терапію генетично обумовлених форм ранніх епілептичних енцефалопатій та визначити їх роль у формуванні розладів вищої нервової діяльності в дітей раннього та дошкільного віку» (термін виконання 2022–2024 рр.).

Дослідження включало оцінку неврологічного статусу, збір анамнезу (включно з визначенням віку початку нападів, перинатального та сімейного анамнезу, медикаментозної терапії), оцінку семіології та визначення типу нападів, оцінку розвитку і скринінг РАС у віці 18 і 24 міс., відеоелектроенцефалографію (ЕЕГ) під час нічного сну, магнітно-резонансну томографію головного мозку, оцінку ефективності лікування, яке отримувала дитина.

Дослідження було затверджено комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Письмова інформована згода на аналіз і публікацію клінічних даних і результатів генетичного обстеження була отримана в батьків усіх дітей.

Зразки крові для генетичного обстеження були відібрані в дітей і їхніх батьків (в окремих випадках). Геномне ДНК було виділено зі зразків периферичної крові стандартним способом. Усім дітям було проведено скринінг на патогенні варіанти шляхом повноекзомного секвенування (лабораторія «Ультрагеном», м. Київ, Україна). В окремих випадках результати були отримані шляхом обстеження релевантних панелей генів, пов'язаних з розвитком епілепсії та ЕЕ, методом секвенування наступної генерації (лабораторія Invitae, м. Сан-Франциско, США).

Обробка отриманих даних проводилася з використанням програми Microsoft Excel 2007 і статистичних методів: розрахунок відносного ризику (RR) з 95% довірчим інтервалом, розрахунок критерію  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Сйтса з 95% довірчим інтервалом ( $p < 0,05$ ).

## Результати

Обстежено 58 дітей раннього віку з рівномірним гендерним розподілом (31 (53,4 %) хлопчик і 27 (46,6 %) дівчаток). Середній вік обстежених дітей становив 20,4 міс. За результатами проведеного дослідження було з'ясовано, що дебют нападів відбувався у віці від 2 до 11 міс. (середній вік дебюту 6,9 міс.). Практично в кожній третій дитині (17 (29,3 %) дітей) початок нападів відбувся у віці до 6 міс.

В обстежених дітей з початком нападів на першому році життя було виявлено патогенні варіанти 33 різних генів. Найчастіше зустрічалися патогенні варіанти генів TSC1 і SCN1A (по 4 дитини), KCNQ5, MEC2P2, SCN2A, GRIN2B, CACNA1A, CACNA1H (по 3 дитини), SYNGAP1, DEPDC5, UBE3A, KCNQ1, POLG, LMBRD1, CDKL5, SLC16A2 (по 2 дитини).

Гени, у яких були виявлені патогенні варіанти, розподілені згідно з функціями білків, які вони кодують, на групи:

1) гени, що впливають на синапси, нейротрансмітери й рецептори, — 5 дітей (GRIN2B — 3; SYNGAP1 — 2);

2) гени, що впливають на сигнальну трансдукцію, взаємодію між клітинами і внутрішньоклітинний сигналінг, — 10 дітей (TSC1 — 4; DEPDC5 — 2; UBE3A — 2; NPRL3 — 1; TSC2 — 1);

3) гени, що впливають на іонні канали, зокрема різні типи калієвих, натрієвих і кальцієвих каналів, — 24 дитини, у тому числі:

— калієві канали — 7 (KCNQ5 — 3, KCNQ1 — 2, KCNQ2 — 1, KCNMA1 — 1);

— натрієві канали — 7 (SCN1A — 4, SCN2A — 3);

— кальцієві канали — 7 (CACNA1A — 3, CACNA1H — 3, CACNA1E — 1);

— натрієві та калієві канали — 2 (ATP1A2 — 1, ATP1A3 — 1);

— хлорні канали — 1 (CLCN4 — 1);

4) гени, що впливають на синтез і репарацію ДНК і РНК, — 3 дитини (POLG — 2, TREX1 — 1);

5) гени, що впливають на органели й внутрішньоклітинні мембрани — 7 дітей (LMBRD1 — 2, NEDD4L — 1, NPC1 — 1, PACS2 — 1, PEX26 — 1, SPTAN1 — 1);

6) гени, що впливають на ріст і розвиток нейронів, — 6 дітей (MECP2 — 3; CDKL5 — 2; LIS1 — 1);

7) гени, що кодуєть внутрішньоклітинні ферменти, — 3 дитини (SLC16A2 — 2, ADSL — 1).

У процесі дослідження було проведено аналіз індивідуально обґрунтованих схем антиконвульсивної терапії ЕЕ, які застосовувалися в обстеженій когорті дітей (табл. 2).

У 58 дітей з ЕЕ, яким були призначені протиепілептичні препарати, лише 10 дітей (17,2 %) отримували монотерапію, більше від половини дітей (40 (69 %)) отримували комбіновану терапію з двох антиконвульсантів, а 8 дітей (13,8 %) — комбіновану терапію з трьох і більше ПЕП. Найчастіше застосовувалися такі ПЕП: левітірацетам (31 дитина, у тому числі 5 дітей — у вигляді монотерапії), препарати солей вальпроєвої кислоти (20 дітей, у тому числі 1 дитина — у вигляді монотерапії), топірамат (11 дітей) і вігабатрин (10 дітей, у тому числі 2 — у вигляді монотерапії).

Вибір антиконвульсивних препаратів був обумовлений характером епілептичних нападів і генетичною етіологією ЕЕ. Схеми призначення ПЕП залежно від генетичної етіології подані в табл. 3.

В усіх обстежених дітей з ЕЕ ми намагалися використовувати схеми таргетної (персоніфікованої) протиепілептичної терапії, орієнтовані на генетичну етіологію розладу.

Зокрема, у дітей з туберозним склерозом, викликаним мутаціями в генах TSC1 і TSC2, у схеми протиепілептичної терапії включався вігабатрин (50–150 мг/кг на день), який є препаратом таргетної терапії при лікуванні інфантильних спазмів, пов'язаних з туберозним склерозом [21]. При недостатній ефективності лікування додатково в схему лікування включалися кортикостероїди (адренкортикотропний гормон або

преднізолон). Застосування комбінації вігабатрину з кортикостероїдами дозволяло отримати кращі результати в досягненні й підтриманні ремісії при інфантильних спазмах [22].

При призначенні терапії враховували результати сучасних наукових досліджень, які довели, що в дітей з мутаціями гена SCN1A, які викликають синдром Драве або ранню інфантильну ЕЕ 6-го типу, високу ефективність має застосування стирипентолу, який є єдиним засобом лікування [23] і показав високу ефективність при використанні в таких дітей у комбінації з перепаратами солей вальпроєвої кислоти та клобазамом.

Серед інших стратегій лікування використовували призначення вальпроату, клобазаму, топірамату, леветирацетаму, фенфлураміну і бромідів або дієтичну терапію (кетогенна дієта або модифікована дієта Аткинса). Слід зазначити, що при лікуванні синдрому Драве варто уникати призначення блокаторів натрієвих каналів (карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин і фенітоїн), які здатні як погіршувати перебіг нападів, так і посилювати епілептиформні зміни на ЕЕГ [24].

Зважаючи на відсутність в Україні реєстрації доступу до стирипентолу й фенфлураміну, у дітей з мутаціями гена SCN1A ми застосовували комбіновану терапію

**Таблиця 2. Антиконвульсивна терапія, яка була застосована в лікуванні дітей з епілептичними енцефалопатіями**

Антиконвульсивні препарати	Діти з епілептичними енцефалопатіями (n = 58)		Ефективність, % (n)
	Монотерапія	У складі комбінованої терапії	
Карбамазепін	1	7	75 (4/8)
Клобазам	–	6	83,3 (5/6)
Клоназепам	–	2	100 (2/2)
Етосукцимід	1	2	66,7 (2/3)
Леветирацетам	5	26	70,9 (22/31)
Ламотриджин	–	4	50,0 (2/4)
Оскарбазепін	–	1	100,0 (1/1)
Топірамат	–	11	63,6 (7/11)
Вігабатрин	2	10	75,0 (9/12)
Вальпроєва кислота	1	19	70,0 (14/20)
Зонісамід	–	4	50,0 (2/4)
Кортикостероїди	–	6	66,7 (4/6)

**Таблиця 3. Схеми призначення протиепілептичних препаратів в обстежених дітей залежно від генетичної етіології епілептичної енцефалопатії**

Генетична етіологія епілептичних енцефалопатій	Кількість дітей	Схема лікування	Кількість дітей
1	2	3	4
<i>Гени, відповідальні за синапси, нейротрансмітери і рецептори (n = 5)</i>			
GRIN2B	3	LEV + MEM	2
		LEV + LTG	1
SYNGAP1	2	VPA + LEV	1
		VPA + LEV + CBZ	1
<i>Гени, відповідальні за сигнальну трансдукцію, взаємодію між клітинами та внутрішньоклітинний сигналінг (n = 10)</i>			
TSC1/TSC2	5	VGB	2
		VGB + CST	2
		VPA + VGB + TPR	1
DEPDC5	2	LEV	1
		LEV + VPA	1
UBE3A	2	VPA + LTG + CST	1
		VPA + LEV	1
NPRL3	1	OXP + LEV	1
<i>Гени, відповідальні за іонні канали (n = 24)</i>			
Калієві канали (KCNQ5, KCNQ1, KCNQ2, KCNMA1)	7	CBZ	1

Закінчення табл. 3

1	2	3	4
		LEV	1
		CBZ + TPM	1
		CBZ + LTG	1
		CBZ + ZNS	1
		CBZ + CLB	1
		CBZ + VPA	1
Натрієві канали (SCN1A, SCN2A)	7	VPA + TPM + CLB	2
		VPA + ZNS	2
		VPA + LEV + CST	1
		VPA + VGB	1
		VPA + LEV	1
Кальцієві канали (CACNA1A, CACNA1H, CACNA1E)	7	VPA + TPM	2
		VPA + LEV	1
		TPM + LEV	1
		TPM + LEV	1
		TPR + ESM	1
Натрієві та калієві канали (ATP1A2, ATP1A3)	2	LEV + CLB	1
		LEV + CLB + TPM	1
Хлорні канали (CLCN4)	1	VPA + LTG	1
<i>Гени, відповідальні за синтез і репарацію ДНК і РНК (n = 24)</i>			
POLG	2	LEV + CLB	1
		LEV + CLB	1
TREX1	1	LEV + CST	1
<i>Гени, відповідальні за органели й внутрішньоклітинні мембрани (n = 24)</i>			
LMBRD1	2	LEV + віт. B <sub>12</sub>	1
		LEV + CLB + віт. B <sub>12</sub>	1
NEDD4L	1	VGB + TPR	1
NPC1	1	LEV	1
PACS2	1	VGB + LEV	1
PEX26	1	LEV	1
SPTAN1	1	VGB + CST	
<i>Гени, відповідальні за ріст і розвиток нейронів (n = 6)</i>			
MECP2	3	VPA	1
		VPA + TPM	1
		VPA + LEV	1
CDKL5	2	VGB + ZNS	1
		VGB + ZNS + CZP	1
PAFAN1B1	1	LEV + VGB 100 мг/кг	
<i>Гени, відповідальні за внутрішньоклітинні ферменти (n = 3)</i>			
SLC16A2	2	LEV	1
		LEV + VPA	1
ADSL	1	LEV + уридин + D-рибоза	1

**Примітки:** ESM – етосукцимід; CBZ – карбамазепін; CLB – клоназепам; CST – кортикостероїди; CZP – клоназепам; LEV – леветирацетам; LTG – ламотриджин; TPM – топірамат; VGB – вігабатрин; ZNS – зонісамід.



з включенням препаратів вальпроєвої кислоти, топірамату й клобазаму або вальпроатів з леветирацетамом і кортикостероїдами, яка показала ефективність як у попередніх дослідженнях [25], так і в зниженні частоти нападів у 100 % дітей в нашому спостереженні.

У випадку відсутності розробленої таргетної терапії застосовують лікування, засноване на симптоматичних стратегіях призначення ПЕП, з урахуванням етіології епілептичних нападів встановленого клініко-нейрофізіологічного синдрому і характеру нападів. Так, леветирацетам у середній дозі 30–40 мг/кг/добу має високу ефективність і рекомендований як препарат першої лінії при лікуванні ЕЕ з міоклонічними нападами. Леветирацетам призначався в комбінації з вітаміном В<sub>6</sub> для запобігання можливим побічним ефектам препарату у вигляді поведінкових порушень [26]. Найбільша доказова база на сьогодні існує для солей вальпроєвої кислоти в лікуванні генералізованих і фокальних епілептичних нападів, у тому числі тоніко-клонічних, клонічних, міоклонічних, а також абсансів. В обстежених дітей вальпроати виявили свою ефективність у зменшенні частоти нападів у 70,0 % пацієнтів. Предиктором позитивної відповіді на лікування було досягнення терапевтичної концентрації препарату в сироватці крові 80–90 мг/мл (порівняно з 50–60 мг/мл у пацієнтів, що не мали відповіді на терапію). Препарати вальпроєвої кислоти також призначають дітям із безсудомними формами ЕЕ, що мають аномальну ЕЕГ, особливо за наявності регресу раніше отриманих навичок, домінування в клініці стереотипної поведінки, агресії або імпульсивності [27]. Необхідно уникати призначення вальпроатів при підозрі на наявність у дитини мітохондріальної патології (зокрема, при підвищенні рівня молочної та піровиноградної кислот у крові), зважаючи на те, що препарати вальпроєвої кислоти інгібують процеси окиснення жирних кислот і окисного фосфорилування і цикл Кребса, призводять до недостатності карнітину, гальмують цитохром-С-оксидазу (комплекс IV мітохондрій) [28].

Ламотриджин у дозі 3–6 мг/кг/добу застосовувався переважно у вигляді додаткової терапії в дітей із судомними й безсудомними формами епілептичних енцефалопатій з фокальними нападами в дітей, старших від 1 року.

Застосування кортикостероїдних препаратів (найчастіше метилпреднізолону) відбувалося при безсудомних формах ЕЕ з регресом навичок. Призначався метилпреднізолон у дозі 2 мг/кг/добу на термін від 3 до 4 місяців. Тривалість прийому індивідуальна. Можлива поступова відміна (під контролем ЕЕГ-дослідження) не раніше ніж через 2–3 роки після припинення нападів [29].

## Висновки

Наукові дослідження, присвячені вивченню ефективності методів сучасної терапії епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку, є актуальними.

Епілептичні енцефалопатії становлять гетерогенну групу генетично детермінованих розладів у дітей раннього віку, які важко піддаються лікуванню і часто мають злоякісний перебіг. При цьому стандартні протиепілептичні препарати часто мають недостатню

ефективність при епілептичних енцефалопатіях, застосування препаратів таргетної терапії та альтернативних методів лікування, таких як гормональна терапія (адренкортикотропний гормон, кортикостероїди) або кетогенна дієта в комбінації з превентивним, предиктивним персоналізованим підходом до організації медичного супроводу таких дітей мають надзвичайно велике значення. Метою лікування епілептичних енцефалопатій має стати не лише контроль над нападами, але й превенція/запобігання розвитку неврологічного й когнітивного дефіциту і відновлення втрачених функцій.

Використання генетичних методів у процесі діагностики ЕЕ для чіткого встановлення генетичної етіології розширює можливості застосування сучасної таргетної терапії ЕЕ. Аргументованим є обов'язкове використання (крім клінічного і нейрофізіологічного обстеження) генетичного тестування, в ідеалі — методом повноекзомного секвенування при діагностиці ЕЕ у дітей раннього віку. Таке дослідження (за потреби) може доповнюватися зіставленням генотипу з фенотиповими проявами в дитини і генетичним аналізом батьків (так зване екзомне секвенування сімейного тріо).

Сучасне лікування ЕЕ у дітей раннього віку передбачає призначення протиепілептичних препаратів не лише в разі наявності епілептичних нападів, але і при епілептиформній активності на ЕЕГ за відсутності нападів (так звані епілептиформні енцефалопатії). При виборі протиепілептичного препарату враховують генетичну етіологію, тип нападів, властивість препарату впливати на міжкітальну епілептиформну активність (спайк-супресори), а також позитивно впливати на поведінку й психічний стан дітей. При більшості епілептичних і епілептиформних енцефалопатій бажано уникати призначення препаратів групи карбамазепіну, які здатні аграувати міжкітальну епілептиформну активність і такі види нападів, як міоклонії та абсанси.

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

## Список літератури

1. König I.R., Fuchs O., Hansen G., von Mutius E., Kopp M.V. What is precision medicine? *The European respiratory journal*. 2017. 50(4). 1700391. <https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2017>.
2. Лукьянова Е.М., Тараховский М.Л., Андрущук А.А. и др. *Фармакотерапия в педиатрии*. Под ред. Е.М. Лукьяновой, М.Л. Тараховского. К.: Здоров'я, 1980. 344 с.
3. Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine — personalized, problematic, and promising. *N. Engl. J. Med.* 2015. 372. 2229-2234.
4. McGrath S., Ghersi D. Building towards precision medicine: empowering medical professionals for the next revolution. *BMC Med. Genomics*. 2016. 9. 23. Google Scholar.
5. Naithani N., Sinha S., Misra P., Vasudevan B., Sahu R. Precision medicine: Concept and tools. *Med. J. Armed. Forces India*. 2021 Jul. 77(3). 249-257. doi: 10.1016/j.mjafi.2021.06.021. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34305276; PMCID: PMC8282508.
6. Hood L., Rowen L. The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine. *Genome Med.* 2013 Sep 13. 5(9). 79. doi: 10.1186/gm483. PMID: 24040834; PMCID: PMC4066586.

7. de Biase D., Fassan M., Malapelle U. Next-Generation Sequencing in Tumor Diagnosis and Treatment. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020. 10(11). 962. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10110962>.
8. Oates J.T., Lopez D. Pharmacogenetics: An Important Part of Drug Development with A Focus on Its Application. *International Journal of Biomedical Investigation*. 2018. 1(2). 111. <https://doi.org/10.31531/2581-4745.1000111>.
9. Johnson K.B., Wei W.Q., Weeraratne D., Frisse M.E., Misulis K., Rhee K., Zhao J., Snowdon J.L. Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. *Clinical and Translational Science*. 2021. 14(1). 86-93. <https://doi.org/10.1111/cts.12884>.
10. Koivisto A.P., Belvisi M.G., Gaudet R. et al. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2022. 21. 41-59. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00268-4>.
11. Specchio N., Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain: a Journal of Neurology*. 2021. 144(1). 32-43. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa371>.
12. Bartolini E. Inherited Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology International*. 2021. 13(4). 555-568. <https://doi.org/10.3390/neurolint13040055>.
13. Vera-González A. Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy. In: Czuczwar S.J., editor. *Epilepsy [Internet]*. Brisbane (AU): Exon Publications. 2022 Apr 2. Chapter 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580618/>. doi: 10.36255/exon-publications-epilepsy-pathophysiology.
14. Stafstrom C.E., Kossoff E.M. Epileptic Encephalopathy in Infants and Children. *Epilepsy Currents*. 2016. 16(4). 273-279. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-16.4.273>.
15. Blazekovic A., Gotovac Jercic K., Meglaj S., Duranovic V., Prpic I., Lozic B. et al. Genetics of Pediatric Epilepsy: Next-Generation Sequencing in Clinical Practice. *Genes*. 2022. 13(8). 1466. <https://doi.org/10.3390/genes13081466>.
16. Nieh S.E., Sherr E.H. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2014. 11(4). 796-806. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0301-2>.
17. Nashaba M., Al Qahtani X.S., Almakdub S., Altwajiri W., Ba-Armah D.M., Hundallah K. et al. The landscape of early infantile epileptic encephalopathy in a consanguineous population. *Seizure*. 2019. 69. 154-172. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.04.018>.
18. Кириллова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А. Эпилептические энцефалопатии у детей с расстройствами аутистического спектра: от молекулярно-генетической диагностики до таргетной терапии. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2021. 12(2). 249-259.
19. Johannessen Landmark C., Potschka H., Auvin S., Wilmschurst J.M., Johannessen S.I., Kasteleijn-Nolst Trenité D., Wirrell E.C. The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies: Novel concepts and results. *Epilepsia*. 2021 Apr. 62(4). 857-873. doi: 10.1111/epi.16849. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33638459.
20. Knowles J.K., Helbig I., Metcalf C.S., Lubbers L.S., Isom L.L., Demarest S. et al. Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress. *Epilepsia*. 2022. 63(10). 2461-2475. <https://doi.org/10.1111/epi.17332>.
21. Singh A., Hadjinicolaou A., Peters J.M., Salussolia C.L. Treatment-Resistant Epilepsy and Tuberous Sclerosis Complex: Treatment, Maintenance, and Future Directions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2023. 19. 733-748. <https://doi.org/10.2147/NDT.S347327>.
22. Samanta D. Improving Management of Infantile Spasms by Adopting Implementation Science. *Neuropediatrics*. 2020. 51(6). 377-388. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716901>.
23. Cho M.J., Kwon S.S., Ko A., Lee S.T., Lee Y.M., Kim H.D. et al. Efficacy of Stiripentol in Dravet Syndrome with or without SCN1A Mutations. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2018. 14(1). 22-28. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.1.22>.
24. Ding J., Li X., Tian H., Wang L., Guo B., Wang Y. et al. SCN1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Frontiers in Neurology*. 2021. 12. 743726. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743726>.
25. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs*. 2022. 36(3). 217-237. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00898-1>.
26. Dreischmeier E., Zuloaga A., Kotloski R.J., Karasov A.O., Gidal B.E. Levetiracetam-associated irritability and potential role of vitamin B6 use in veterans with epilepsy. *Epilepsy & Behavior Reports*. 2021. 16. 100452. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2021.100452>.
27. Daneshyar S., Ghiasian M., Moradi S., Khanlarzadeh E. Efficacy of levetiracetam, lamotrigine and sodium valproate on seizure attacks and EEG disorders in patients with juvenile myoclonic epilepsy: A double blind randomized clinical trial. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2022. 13(3). 617-622. <https://doi.org/10.22088/cjim.13.3.617>.
28. Chaudhry N., Patidar Y., Puri V. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes unveiled by valproate. *Journal of pediatric neurosciences*. 2013. 8(2). 135-137. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.117847>.
29. Yasir M., Goyal A., Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. [Updated 2022 Jul 4]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>.

Отримано/Received 05.07.2023

Рецензовано/Revised 14.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 23.07.2023

**Information about authors**

L.G. Kirilova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psychoneurology for children with perinatal pathology and orphan diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

O.O. Miroshnikov, PhD, Learned Secretary, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380(63)8980224; <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

Aleksandr Abaturon, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturon56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Nataliya Medvedovska, MD, PhD, Professor, Head of Scientific and coordinating administration, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: namn\_01@ukr.net; phone: +380(44)4893653

Yu. G. Antipkin, MD, PhD, Professor, Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Head of State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net, phone: +380(67)4036485; <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>

N.Y. Bondarenko, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Department of Nutritional Problems and Somatic Diseases, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: urabondarenko151@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7982-0970>

**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.

L.G. Kirilova<sup>1</sup>, O.O. Miroshnikov<sup>1</sup>, O.E. Abaturov<sup>2</sup>, N.V. Medvedovska<sup>3</sup>, Yu.G. Antipkin<sup>1</sup>, N.Y. Bondarenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>3</sup>Scientific and Coordinating Administration, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Modern treatment of epileptic encephalopathies in young children: improvement of precision medicine

**Abstract. Background.** Treatment of epileptic seizures in young children, especially with epileptic encephalopathies (EE), is a difficult task, which is impossible in modern conditions without the use of a personified (precision) therapy. The diagnostic algorithm for EE must include genetic examination by the next-generation sequencing, which makes it possible to prescribe targeted therapy depending on the genetic etiology of the disorder. The article presents the results of own research on the effectiveness and approaches to targeted therapy of genetic epileptic encephalopathies in young children. **Materials and methods.** Fifty-eight children aged 0–3 years with clinical manifestations of epileptic encephalopathies, onset of seizures in the first year of life and diagnosed genetic etiology were included in the study. Pathogenic variants in genes associated with the development of epileptic seizures were identified in all children using the next-generation sequencing. The study included assessment of neurological status, history collection, evaluation of semiology and seizure type, development and screening for autism spectrum disorders at the age of 18 and 24 months, video-electroencephalography during night sleep, magnetic resonance imaging of the brain, assessment of antiepileptic treatment received by the child. **Results.** Of 58 children with EE who were prescribed antiepileptic drugs, 10 (17.2 %) received monotherapy, 40 patients (69 %) received combined therapy with two anticonvulsants, and 8 children (13.8 %) — combined therapy with three or more anticonvulsants. Levetiracetam (31 patients), valproic acid salt preparations (20 cases), topiramate (11 children)

and vigabatrin (10 cases) were most used antiepileptic drugs. In all examined patients with EE, we used schemes of targeted (personalized) antiepileptic therapy focused on the genetic etiology of the disorder. In children with tuberous sclerosis caused by mutations in the TSC1 and TSC2 genes, vigabatrin (50–150 mg/kg per day) was included in the antiepileptic therapy and showed efficacy in 75.0 % (9/12) of children with infantile spasms. Corticosteroids (adrenocorticotropic hormone or prednisone) were additionally included in the treatment regimen and showed effectiveness in 66.7 % of cases (4/6). In children with mutations in SCN1A gene, combined therapy including valproic acid, topiramate and clobazam, or valproic acid with levetiracetam and corticosteroids was used, which showed effectiveness in reducing the frequency of seizures in 100 % of cases. **Conclusions.** Epileptic encephalopathies are a heterogeneous group of genetic disorders in young children that are difficult to treat and often have a malignant course. Since standard antiepileptic drugs are often insufficiently effective in epileptic encephalopathies, the use of targeted therapy drugs and alternative treatments such as hormone therapy are extremely important. The goal of treatment for epileptic encephalopathies is not only to control seizures, but also to prevent the development of neurological and cognitive deficits and restore lost functions.

**Keywords:** children; personalized therapy; targeted therapy; genetic epilepsies; epileptic encephalopathies; next generation sequencing; neurodevelopmental disorders; tuberous sclerosis; Dravet syndrome





## Гормональні профілі та розлади адаптації у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу і коморбідною патологією

**Резюме. Актуальність.** Репродуктивне здоров'я дівчат набуло великої соціальної значущості у зв'язку з проблемою кількісного і якісного відтворення населення. **Мета роботи:** визначити гормональний статус дівчат-підлітків з розладами менструальної функції і різною соматичною патологією та дослідити стан адаптаційно-компенсаторних можливостей у цих пацієнток. **Матеріали та методи.** Вивчено гормональний фон у 391 дівчини віком 12–17 років: 175 з аномальними матковими кровотечами (АМК) і 216 з олігоменореєю (ОМ). Усі пацієнтки оглянуті мультидисциплінарною командою лікарів. **Результати.** В абсолютної більшості дівчат з розладами менструальної функції була виявлена коморбідна патологія. Найчастіше відмічалися ендокринні порушення ( $p < 0,001$ – $0,00001$ ). Показники концентрації гормонів у дівчат з розладами менструальної функції суттєвих відмінностей залежно від виду коморбідної патології не мали. Простежувалися вірогідні зміни вмісту окремих гормонів у дівчат залежно від типу розладів менструальної функції. При ОМ відмічалось вірогідне підвищення рівня лютеїнізуючого гормону ( $p < 0,02$ ) і зниження естрадіолу ( $p < 0,02$ ) порівняно з дівчатами з АМК. Оцінка стану адаптації виявила, що у пацієнток із порушеннями менструального циклу середній вміст кортизолу не відрізнявся від групи контролю, а вміст інсуліну був вищим проти групи порівняння ( $p < 0,001$ ). Проте високі значення кортизолу (вище ніж 90-й перцентиль) відмічалися у 8–13 % хворих на АМК та ОМ. Індекс напруги (К/Ін), як маркер неспецифічної стресорної відповіді, був меншим, ніж у групі порівняння ( $p < 0,0001$ ), причому у дівчат з ОМ він був вірогідно більшим, ніж у підлітків з АМК ( $p < 0,004$ ). **Висновки.** Міждисциплінарний підхід — це сучасна стратегія в лікуванні розладів менструальної функції у підлітковому віці. Виявлено зменшення індексу напруги у дівчат з порушеннями менструального циклу, що може свідчити про зниження адаптаційних можливостей. Причому підлітки з ОМ більше адаптаційно пристосовані до розладів менструальної функції, ніж дівчата з АМК.

**Ключові слова:** порушення менструального циклу; коморбідна патологія; гормональний статус; розлад адаптації; дівчата-підлітки

За останні роки погіршення стану здоров'я молоді набуло стійкого характеру, що відносить це питання до національних пріоритетів. Репродуктивне здоров'я дівчат набуло великої соціальної значущості у зв'язку з проблемою кількісного і якісного відтворення населення, що різко загострилася [1]. З огляду на воєнні події в Україні питання збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків повинні розглядатися як першочергові.

Репродуктивний потенціал — це можливість народити здорове, повноцінне потомство. Оцінюючи його, слід враховувати різні компоненти, як-от соматична захворюваність, стан фізичного, статевого і психосексуального розвитку, захворюваність органів репродуктивної системи, характер сексуальної активності та поведінки у молоді роки, рівень статевого і сексуального виховання молоді. Зниження репродуктивного

здоров'я тісно пов'язане з різким погіршенням соматичного здоров'я дівчат [2–4].

У відповідній літературі є свідчення, що різні порушення менструальної функції в підлітковому віці складають від 50 до 90 % [5–7]. Найпоширенішою менструальною проблемою, що спостерігається у дівчат-підлітків, є олігоменорея (ОМ). Найбільш тяжкою патологією за своїм перебігом є аномальні маткові кровотечі. Існують відомості, що ОМ періоду пубертату є предиктором майбутнього розвитку синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинної патології [8].

Термін «стрес» використовується для визначення стану організму та характеризується емоційним і фізичним напруженням, викликаним впливом різних несприятливих факторів. Стрес може бути позитивним (еустрес), у такому разі він допомагає адаптуватися до умов життя, що постійно змінюються. Негативний стрес (дистрес) небезпечний тим, що підриває захисні сили організму та може призвести до тяжких захворювань [9].

Стрес є частою причиною порушень менструального циклу — затримки або рясних менструацій. Його асоціюють із загрозою гомеостазу. Реакція організму на стрес включає зміни рівня багатьох гормонів, порушує гормональний баланс і багато інших процесів в організмі. Один із добре відомих механізмів, за допомогою яких стрес впливає на здоров'я, полягає у порушенні регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі, яка є основним компонентом ендокринної реакції на стрес і часто вимірюється рівнями кортизолу [10, 11]. З іншого боку, вплив стресу може призвести до змін концентрації циркулюючого інсуліну. Це може відбивати протидію інсуліну кортизолу, що є компенсаторним механізмом [12, 13]. У відповідь на фізіологічні чи психологічні стресори, що призводять до секреції кортизолу наднирниками, виникає каскад метаболічних ефектів. Гіперкортизолемія може бути відповідальною за гіперсекрецію інсуліну та призводити до формування інсулінорезистентності (ІР) [14, 15].

Ми не зустрічали робіт стосовно особливостей гормонального фону та розладів адаптації у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу й різною коморбідною патологією.

**Метою** нашої роботи було визначити гормональний статус дівчат-підлітків з розладами менструальної функції й різною соматичною патологією та дослідити стан адаптаційно-компенсаторних можливостей у цих пацієнток.

## Матеріали та методи

Проведено комплексне обстеження 391 дівчинки віком 12–17 років з розладами менструальної функції, це основна група. Характеристики менструального циклу описуються з погляду частоти, регулярності, тривалості та кількості менструальних виділень. Регулярні маткові кровотечі — нормальне явище, якщо тривалість менструального циклу становить від 21 до 45 днів, тривалість менструальних кровотеч — 3–8 днів, а загальна крововтрата при менструації в середньому — 25–40 мл. Проте за класифікаційною системою FIGO

2018 об'єм крововтрати оцінюється з позицій впливу на фізичну, соціальну, емоційну чи матеріальну якість життя. З огляду на цю класифікацію аномальні маткові кровотечі (АМК) визначаються як маткова кровотеча з міжменструальним проміжком менше ніж 21 день і/або тривалістю більше ніж 8 днів і/або міжменструальними кровотечами. У когорти обстежених дівчат з АМК виключалися захворювання крові, тромбоцитопенія, недостатність згортання крові з використанням скринінгу щодо порушень гемостазу. Усім пацієнткам проводився повний клінічний аналіз крові з вимірюванням часу згортання. Також виключалися структурні причини й запальні захворювання органів малого таза. Відповідно до класифікації PALM-COEIN усі дівчата були віднесені до АМК з неструктурних причин, пов'язаних з ендокринними порушеннями (ановуляторні порушення) [16]. Діагноз олігоменореї визначається як спонтанні менструації з міжменструальним проміжком більш ніж 45 днів, з нормальною тривалістю [17, 18]. У дослідження не включалися хворі, у яких при обстеженні були виявлені вроджені або постнатальні форми аденогенітального синдрому, дисгенезії гонад та тяжкі інвалідизуючі екстрагенітальні захворювання (цукровий діабет, ідіопатичний ревматоїдний артрит, АІТ тощо). До основної групи увійшло 175 пацієнток з АМК і 216 з ОМ, всі вони проходили лікування у клініці ДУ «ІОЗДП НАМН». Оцінка гормонального статусу проводилася на підставі визначення: концентрації ЛГ, ФСГ, ПРЛ, естрадіолу, тестостерону, кортизолу у сироватці крові на імуноферментному фотометрі Rayto RT 2100C (Китай) з використанням наборів фірми «Бест Діагностик», Київ. Рівень інсуліну визначався методом імуноферментного аналізу (фотометр Rayto RT 2100C) з використанням комерційних наборів реагентів фірми ELISA, Німеччина. Пацієнтки були оглянуті мультидисциплінарною командою лікарів.

Нормативні показники гормонів отримано в лабораторіях ДУ «ІОЗДП НАМН» при обстеженні 57 здорових школярів м. Харкова на 5-ту — 7-му добу нормального менструального циклу при менструальному віці не менше ніж рік (група порівняння).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Statgraphics Plus for Windows 5.0. Статистичні характеристики гормонів подано у вигляді середнього арифметичного (М), стандартного відхилення ( $\pm$  SD) і медіани (Me), а також розрахунку частот. Розходження групових статистик оцінювалося за допомогою параметричного й непараметричного аналізу. Результати вважалися значущими, якщо  $p < 0,05$ .

Усі обстежені або їх батьки дали свою інформаційну згоду. Протокол дослідження було схвалено Комітетом з біоетики та деонтології ДУ «ІОЗДП НАМН» (протокол № 1 від 10.01.2023). Дослідження проводилися відповідно до етичних стандартів і Гельсінської декларації 1964 року та її пізніших поправок.

## Результати та обговорення

У середньому кількість супутньої патології варіювала від 1 до 3. Структура її була різноманітною, проте найчастіше виявляли захворювання ендокринної сис-

теми (90 % при АМК і 92,2 % при ОМ). Непсихотичні психічні відхилення становили 67 % при АМК і 77,1 % при ОМ ( $p_p < 0,02$ ). Захворювання травної системи також частіше реєструвалися при ОМ (61,5 % проти 47,4 % при АМК;  $p_p < 0,003$ ). Як при АМК, так і при ОМ майже у 60 % хворих спостерігалася одна нозологічна форма супутньої патології з боку травної й ендокринної систем. Близько третини мали два захворювання. Найчастіше поєднання при захворюваннях травної системи — гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) і функціональні порушення біліарного тракту, при ендокринній патології — дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ), гіпоталамічна дисфункція (ГСПП) та зміни з боку маси тіла.

Що стосується нервово-психічних відхилень, то при АМК частіше реєструвалася одна нозологічна форма (86,4 % проти 64,9 % при ОМ;  $p_p < 0,0001$ ), для ОМ більш характерним була наявність двох або трьох нозологічних форм психічної патології. Реєструвалися такі поєднання: соматоформна вегетативна дисфункція, неврастенія, депресивні розлади.

Аналіз гормонального профілю дівчат з порушеннями менструальної функції суттєвих відмінностей залежно від виду коморбідної патології не виявив

(табл. 1, 2). У підлітків з АМК і ОМ рівні ЛГ, ПРЛ та ІРІ були вищими, ніж у групі порівняння, причому у підлітків з ОМ при ендокринній і гастроентерологічній патології вміст ЛГ у сироватці крові значно перевищував аналогічні показники дівчат з АМК ( $p_u < 0,02-0,04$ ). Рівень естрогенної насиченості, з огляду на середні значення, у пацієток з ОМ і АМК був у межах фізіологічних коливань. Проте у підлітків з ОМ середній рівень естрадіолу був вірогідно нижчим, ніж у дівчат з АМК ( $p_u < 0,02$ ).

З огляду на те, що важливу роль у формуванні реакції організму у відповідь на будь-який стрес (ендокринний, метаболічний, запальний) відіграє активація гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, для оцінки стану адаптації обстежених хворих визначався рівень кортизолу. В літературі є свідчення про значення інсуліну в гормональній відповіді організму при адаптації [12, 19]. Кортизол є важливим регулятором ендокринної функції. Крім того, цей глюкокортикоїд відіграє важливу роль у сигнальному шляху інсуліну, оскільки він погіршує чутливість до інсуліну в деяких тканинах, що призводить до зниження поглинання глюкози та сприяє формуванню резистентності до інсуліну [20]. Рівні кортизолу, інсуліну, кортизол-інсулінового

**Таблиця 1. Характеристика гормонального профілю пацієток з АМК і коморбідною патологією**

Показник	Статистичний показник	Ендокринна патологія	Патологія травної системи	Нервово-психічні розлади	Група порівняння
ЛГ, мМО/мл	n	89	32	54	57
	M ± SD Me	7,89 ± 5,51 6,81*	8,29 ± 6,20 6,26*	9,97 ± 7,48 7,15*	4,35 ± 3,22 3,82
ФСГ, мМО/мл	n	89	32	54	57
	M ± SD Me	6,94 ± 3,16 6,8	6,60 ± 3,17 6,0	7,27 ± 2,53 6,8	6,12 ± 2,35 6,09
ПРЛ, мМО/л	n	89	34	54	57
	M ± SD Me	421,34 ± 225,42 374,5*	432,54 ± 244,47 395,85*	390,39 ± 186,52 348,5	342,87 ± 155,76 298,32
E <sub>2</sub> , нмоль/л	n	84	28	52	57
	M ± SD Me	0,35 ± 0,21 0,31	0,39 ± 0,20 0,35	0,35 ± 0,23 0,30	0,34 ± 0,21 0,30
Т, нмоль/л	n	80	27	51	57
	M ± SD Me	2,02 ± 1,19 1,85	2,35 ± 1,37 2,24	2,07 ± 1,19 1,83	2,85 ± 1,21 2,78
К, нмоль/л	n	69	26	47	57
	M ± SD Me	437,38 ± 224,23 398,0	472,17 ± 250,57 416,65	439,79 ± 274,13 390,9	491,76 ± 217,63 424,0
ІРІ, мкМО/мл	n	55	19	27	57
	M ± SD Me	19,44 ± 8,71 18,73*	18,11 ± 7,78 17,02*	17,73 ± 6,75 17,8*	12,63 ± 5,49 12,05
К/ІРІ	n	43	16	25	44
	M ± SD Me	24,59 ± 14,69 20,24* 0,38	31,08 ± 15,92 26,23* 0,49	28,40 ± 17,45 22,71* 0,42	64,53 ± 38,94 53,26 1,0

Примітка: \* —  $p_u < 0,01-0,0001$  відносно групи порівняння.

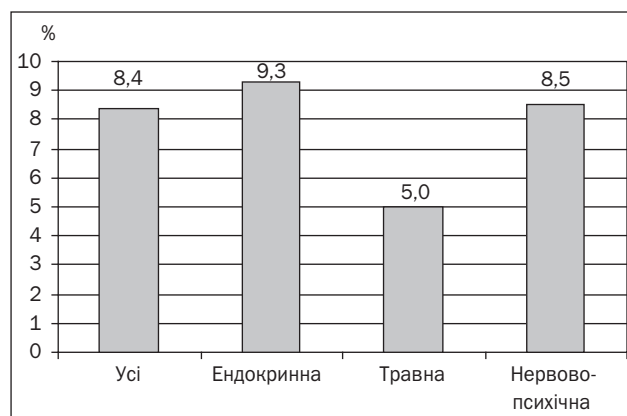
співвідношення є адекватним відображенням реакції організму на стрес і доволі часто використовуються як маркери неспецифічної стресорної відповіді. Найчастіше обговорюється гормональна відповідь на різні хірургічні й ортопедичні втручання [21–23]. Проте є поодинокі роботи, в яких обговорюються питання реакції на стрес у хворих з мікст-інфекцією, чоловіків різних вікових груп [24, 25].

Середні рівні кортизолу у пацієток з АМК і ОМ не мали суттєвих відмінностей від показників групи порівняння. Проте високі значення кортизолу (вище ніж 90-й перцентиль) відмічалися у 8–13 % хворих на АМК і ОМ (рис. 1, 2).

Середній вміст інсуліну у дівчат з АМК і ОМ був значно вищим, ніж у групі порівняння. Слід зазначити, що більш ніж у третини хворих на АМК рівень інсуліну



**Рисунок 1.** Відсоток хворих на АМК з високими значеннями кортизолу (90-й перцентиль)



**Рисунок 2.** Відсоток хворих на ОМ з високими значеннями кортизолу (90-й перцентиль)

**Таблиця 2.** Характеристика гормонального профілю пацієток з ОМ і коморбідною патологією

Показник	Статистичний показник	Ендокринна патологія	Патологія травної системи	Нервопсихічні розлади	Група порівняння
ЛГ, мМО/мл	n	99	45	72	57
	M ± SD Me	11,90 ± 7,51 8,74*	13,61 ± 9,20 8,5*	12,29 ± 9,48 9,89*	4,35 ± 3,22 3,82
ФСГ, мМО/мл	n	99	45	72	57
	M ± SD Me	6,89 ± 2,79 7,07	7,74 ± 2,69 7,62	8,01 ± 7,38 7,38	6,12 ± 2,35 6,09
ПРЛ, мМО/л	n	99	45	73	57
	M ± SD Me	393,11 ± 227,42 328,78	432,64 ± 278,76 363,3*	387,74 ± 229,58 344,2	342,87 ± 155,76 298,32
E <sub>2</sub> , нмоль/л	n	98	45	70	57
	M ± SD Me	0,36 ± 0,32 0,25	0,32 ± 0,25 0,24	0,31 ± 0,24 0,24	0,34 ± 0,21 0,30
Т, нмоль/л	n	99	46	70	57
	M ± SD Me	2,66 ± 1,40 2,6	2,63 ± 1,14 2,4	2,58 ± 1,27 2,51	2,85 ± 1,21 2,78
К, нмоль/л	n	87	41	60	57
	M ± SD Me	437,58 ± 241,41 394,6	413,81 ± 166,82 385,7	426,55 ± 199,23 401,05	491,76 ± 217,63 424,0
ІРІ, мкМО/мл	n	73	29	47	57
	M ± SD Me	17,47 ± 9,24 15,22*	16,59 ± 7,64 15,71*	15,87 ± 8,16 14,2*	12,63 ± 5,49 12,05
К/ІРІ	n	64	27	41	44
	M ± SD Me	32,43 ± 23,69 24,69*	27,67 ± 14,56 23,82*	33,76 ± 23,07 28,42*	64,53 ± 38,94 53,26 1,0

**Примітка:** \* –  $p_u < 0,001-0,0001$  відносно групи порівняння.



був вищим за 90-й перцентиль. При ОМ майже кожна 5-та дівчинка мала концентрацію інсуліну вище ніж 90-й перцентиль (рис. 3, 4).

За високих значень кортизолу при АМК, як правило, були підвищені й рівні інсуліну. В усіх дівчат з високими цифрами кортизолу та збільшеним умістом інсуліну сформувалася інсулінорезистентність. Індекс НОМА був вищим за 3,5 од. При ОМ такої закономірності не простежувалося. При підвищених цифрах кортизолу рівень інсуліну частіше був у межах фізіологічних коливань.

У літературі практично відсутні відомості про маркери стресу в жінок у зв'язку зі складністю менструального циклу. Ми використовували рівні кортизолу й інсуліну як маркери неспецифічної стресорної відповіді у дівчат вже з порушеними зв'язками, які регулюють менструальний цикл. Загроза, травма, інфекція, депресія, фізичні навантаження, пологи, операційні втручання можуть бути факторами стресу. Для підлітків помітними стресорами є також шкільне навантаження, складності у романтичних стосунках, відносини з батьками, однолітками [26–29]. Порушення менструальної функції також не можуть не вплинути на адаптаційні можливості підлітка, бо вони є стресором, наслідком якого є зміни у нейроендокринній системі, метаболічні зсуви тощо. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь зазнає значних змін упродовж підліткового періоду, що покликані служити для захисту підлітка від збільшення вимог доквілля та стресу. Є відомості про збільшення стресової реактивності ГГН в дівчат у віці 11–13 років, саме тоді, коли у більшості з них починає формуватися менструальна функція. Це ключова подія статевого і соціально-емоційного дозрівання. З'являється все більше свідчень зв'язку порушень менструальної функції із соціально-емоційними, психологічними змінами, які відбуваються в період статевого дозрівання [30, 31]. Зважаючи на це, дуже важливим є з'ясування адаптаційних можливостей у дівчат з порушеннями менструального циклу.

Для оцінки адаптаційної напруги організму мають значення не тільки абсолютні, але й відносні рівні кортизолу й інсуліну, які вираховуються як коефіцієнт напруги (К/Ін). Чим вищий коефіцієнт К/Ін, тим

менший резерв компенсаторних можливостей організму і тим більш несприятливим є прогноз компенсації функцій у стані напруги. Зниження, навпаки, свідчить про можливе виснаження адаптаційних можливостей організму.

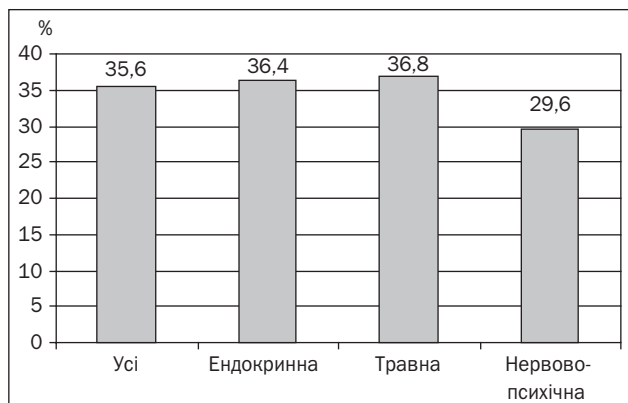
Розрахунок коефіцієнта напруги (К/Ін) виявив, що при ОМ він був значно вищим порівняно із дівчатами з АМК ( $p_u < 0,01$ ), проте не перевищував значень у дівчат групи порівняння. Зниження цього коефіцієнта може свідчити про зменшення адаптаційних можливостей. Тобто підлітки з ОМ більш адаптаційно пристосовані до розладів менструальної функції, які у них виникли. У дівчат з АМК пролонгована маткова кровотеча викликає більше виснаження адаптаційного ресурсу. Ці порушення підкреслюють необхідність пошуку методів, спрямованих на підвищення можливостей організму переносити стрес і посилення адаптаційних можливостей.

## ВИСНОВКИ

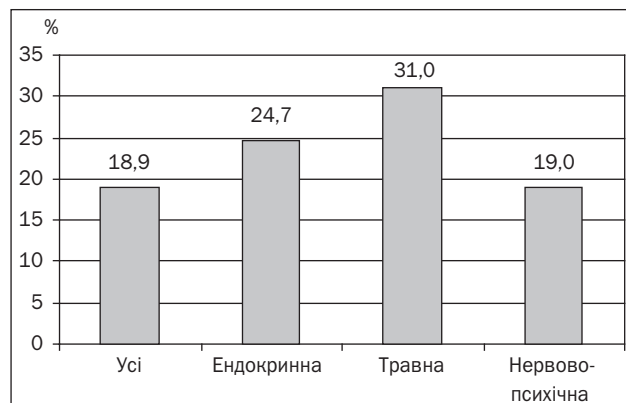
1. Найпоширенішими коморбідними станами при розладах менструального циклу у підлітків є відхилення з боку ендокринної системи ( $p_0 < 0,001–0,00001$ ), а саме: дифузний нетоксичний зоб, гіпоталамічний синдром періоду пубертату, зміни індексу маси тіла в обидва боки.

2. Гормональний профіль дівчат із порушеннями менструацій не залежав від типу коморбідної патології, але мав відмінності залежно від виду розладів менструальної функції. При олігоменореї вміст ЛГ у сироватці крові значно перевищував аналогічні показники дівчат з аномальними матковими кровотечами ( $p_u < 0,02$ ), а середній рівень естрадіолу був вірогідно нижчим, ніж у дівчат з аномальними матковими кровотечами ( $p_u < 0,02$ ).

3. Оцінено вплив розладів менструального циклу на адаптаційно-пристосувальні реакції з визначенням коефіцієнта напруги (К/Ін). Коефіцієнт напруги змінювався в доволі широких межах, проте був значно меншим за аналогічний показник у дівчат групи порівняння без порушень менструальної функції ( $p_u < 0,001$ ). У підлітків з олігоменореєю цей коефіцієнт був вірогідно вищим, ніж у підлітків з аномальними матковими



**Рисунок 3.** Питома вага хворих на АМК з високими значеннями інсуліну (90-й перцентиль) при різній коморбідній патології



**Рисунок 4.** Питома вага хворих на ОМ з високими значеннями інсуліну (90-й перцентиль) при різній коморбідній патології

кровотечами ( $p_u < 0,01$ ). Це може свідчити про те, що організм дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами працює на межі своїх адаптаційних можливостей.

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

**Внесок авторів.** Диннік В.О. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Диннік О.О. — дизайн дослідження, написання тексту; Гавенко Г.О. — збирання матеріалів; Волкова Ю.В. — збирання й обробка матеріалів; Верхошанова О.Г. — аналіз отриманих даних, оформлення статті.

## Список літератури

1. Державна служба статистики України. Інститут демографії та соціальних досліджень ім. М.В. Птухи Національної академії наук. <http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007>.
2. Марушко Р.В., Антупкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Дудіна О.О., Бондаренко Н.Ю. Сучасний стан репродуктивного потенціалу жінок України. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. 3 (53). 9-18. doi: 10.18370/2309-4117.2020.53.
3. Русин Л.П., Дуткевич-Іванська Ю.В., Сабадош М.В. Деякі аспекти репродуктивного здоров'я сучасних підлітків. Україна. *Здоров'я нації*. 2022. 1 (1). 51-54. doi: 10.24144/2077-6594.1.1.2022.254638/.
4. Kovalyshin O. Сучасні аспекти патології пубертатного періоду. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2022. 2 (1). 36-49. doi: 10.52705/2788-6190-2022-01-4.
5. Amgain K., Neupane S. Effects of Food Habits on Menstrual Cycle among Adolescent Girls. *Europasian Journal of Medical Sciences*. 2019. 1 (1). 53-61. doi: <https://doi.org/10.46405/ejms.v1i1.35>.
6. Ansong E., Arhin S.K., Cai Y., Xu X., Wu X. Menstrual characteristics, disorders and associated risk factors among female international students in Zhejiang Province, China: a cross-sectional survey. *BMC Womens Health*. 2019. 19 (1). 35. doi: 10.1186/s12905-019-0730-5. PMID: 30777053; PMCID: PMC6380055.
7. Abdelmoty H.I., Youssef M.A., Abdallah S. et al. Menstrual patterns and disorders among secondary school adolescents in Egypt. A cross-sectional survey. *BMC Womens Health*. 2015. 4(15) 70. doi: 10.1186/s12905-015-0228-8. PMID: 26341264; PMCID: PMC4560881.
8. Kamrul-Hasan A., Aalpona F.T.Z., Selim S. Clinical, Metabolic and Hormonal Profiles of Bangladeshi Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *touchREV Endocrinol*. 2021. 17 (1). 54-58. doi: 10.17925/EE.2021.17.1.54. PMID: 35118446; PMCID: PMC8320016.
9. Singh R., Sharma R., Rajaniet H. Impact of stress on menstrual cycle: a comparison between medical and non medical students. *Saudi Journal for Health Sciences*. 2015. 4 (2). 115. doi: 10.4103/2278-0521.157886.
10. Irshad S., Aijaz A., Husain A. A study of menstruation and stress: the biological and psychological overview on menarche and menstrual disorders. *Epra International Journal of Multidisciplinary Research (IJMR)*. 2022. 8 (3). 85-90. <http://www.eprajournals.net/index.php/IJMR/article/view/171>.
11. Valsamakis G., Papatheodorou D., Chalarakis N. et al. Maternal chronic stress correlates with serum levels of cortisol, glucose and C-peptide in the fetus, and maternal non chronic stress with fetal growth. *Psychoneuroendocrinology*. 2020. 114. 104591. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104591.
12. Herhaus B., Ullmann E., Chrousos G., Petrowski K. High/low cortisol reactivity and food intake in people with obesity and healthy weight. *Transl. Psychiatry*. 2020. 10 (40). doi: 10.1038/s41398-020-0729-6.
13. Kravets L.V. Peculiarities of insulin-cortisol relationships as an indicator of adaptive possibilities of premature born children. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019. 2 (154). 112-116. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-112-116.
14. Janczura M., Dropinski J., Gielicz A., Kotula-Horowitz K., Iwaniec T. et al. Potential roles of psychological and oxidative stress in insulin resistance: a cohort-based study. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2020. 12. 58. doi: 10.1186/s13098-020-00566-8.
15. Petimar J., Rifas-Shiman S.L., Hivert M.F. et al. Childhood hair cortisol concentration and early teen cardiometabolic outcomes. *Pediatr. Obes*. 2020. 15 (3). e12592. doi: 10.1111/ijpo.12592.
16. Yaşa C., Güngör Uğurlucan F. Approach to abnormal uterine bleeding in adolescents. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2020. 12(1). 1-6. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200. PMID: 32041387; PMCID: PMC7053441.
17. Hillard P.J.A. Using the menstrual cycle as a vital sign: what we still want to know about adolescent menstrual cycles. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol*. 2022. 35(4). 413-414. doi: 10.1016/j.jpag.2022.06.004. PMID: 3584223.
18. Hillard P.J. Adam. 050 Normal menstrual cycles. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022. 273. 19-20.
19. Feng Y., Feng Q., Qu H. et al. Stress adaptation is associated with insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. *Nutr. Diabet*. 2020. 10 (1). 4. doi: 10.1038/s41387-020-0107-8.
20. Morais J.B.S., Severo J.S., Beserra J.B. et al. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. *Biol. Trace Elem. Res*. 2019. 191 (2). 323-330. doi: 10.1007/s12011-018-1629-y.
21. Milone M., Desiderio A., Velotti N., Manigrasso M., Vertaldi S. et al. Surgical stress and metabolic response after totally laparoscopic right colectomy. *Sci. Rep*. 2021. 11(1). 9652. doi: 10.1038/s41598-021-89183-7.
22. Коломаченко В.І. Динаміка плазмового рівня кортизолу та інсуліну при артропластиці кульшового суглобу. *Art of Medicine*. 2018. 2 (6). 12-22.
23. Красносельський М.В., Крутько Е.М., Митряева Н.А., Рублова Т.В., Гребиник Л.В. Адаптаційні можливості після різних видів хірургічних втручань у онкологічних хворих. *Медицина неотложных состояний*. 2018. 8. 94-98. doi: 10.22141/2224-0586.8.95.2018.155163.
24. Бодня І.П. Критерії оцінки адаптаційно-компенсаторних можливостей організму людини при мікст-інвазії токсокарозу з ентеробіозом. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2020. 73 (4). 78-83. <https://ect.knmu.edu.ua/article/view/590>.
25. Резниченко Н.Ю., Дюдюк А.Д., Резниченко Ю.Г. Результати дослідження функціонування симпто-адреналової та ваго-інсулярної систем у чоловіків у залежності від їх віку. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2017. 1. 27-32. URL <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/3261>.
26. Козігора М.А. Поняття тривалого травматичного стресу та контексти його застосування. *Науковий вісник Херсонського державного університету. Серія «Психологічні науки»*. 2021. 4. 17-25. doi: 10.32999/ksu2312-3206/2021-4-2.
27. Garcia-León M.Á., Pérez-Mármol J.M., Gonzalez-Pérez R., Garcia-Ríos M.D.C., Peralta-Ramírez M.I. Relationship between resilience and stress: Perceived stress, stressful life events, HPA axis response during a stressful task and hair cortisol. *Physiol. Behav*. 2019. 1 (202). 87-93. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.02.001.

28. Rana A., Gulati R., Wadhwa V. Stress among students: An emerging issue. *Integrated Journal of Social Sciences*. 2019. 6 (2). 44-48.

29. Parikh R., Sapru M., Krishna M. et al. It is like a mind attack: stress and coping among urban school-going adolescents in India. *BMC Psychol*. 2019. 7 (31). <https://doi.org/10.1186/s40359-019-0306-z>.

30. Maurya P., Meher T., Muhammad T. Relationship between depressive symptoms and self-reported menstrual irregularities during adolescence: evidence from UDAYA, 2016. *BMC Public Health*. 2022. 22 (758). <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13196-8>.

31. Asgari S., Alimoardi Z., Soleimani M.A. et al. The effect of psychoeducational intervention, based on a self-regulation model on menstrual distress in adolescents: a protocol of a randomized controlled trial. *Trials*. 2020. 21 (747). <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04629-z>.

Отримано/Received 02.07.2023

Рецензовано/Revised 11.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.07.2023 ■

#### Information about authors

V. Dynnik, MD, PhD, Deputy Director for Research at the State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: viktoriadynnik@gmail.com; fax: +380 (572) 62-41-27; phone: +380 (50) 973-63-61; <https://orcid.org/0000-0002-7692-1856>

O. Dynnik, PhD, Assistant professor of the Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Kharkiv National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dynnija15@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2410-2760>

H. Havenko, graduate student, State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: annetka550@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1344-0051>

Y. Volkova, PhD in Biology, Head of the Laboratory of Age Endocrinology and Metabolism, State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: yuv.volkova2018@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9625-941X>

O. Verhoshanova, PhD, Head of the department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive potential of girls, State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: oksanaverhoshanova69@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2793-4060>

**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.

**Authors' contribution.** V.O. Dynnik — research concept and design, analysis of the obtained data; O.O. Dynnik — research design, text writing; H.O. Havenko — collecting materials; Yu.V. Volkova — collection and processing of materials; O.G. Verhoshanova — analysis of the received data, design of the article.

V.O. Dynnik<sup>1</sup>, O.O. Dynnik<sup>2</sup>, H.O. Havenko<sup>1</sup>, Yu.V. Volkova<sup>1</sup>, O.G. Verhoshanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### Hormonal profiles and adjustment disorders in adolescent girls with menstrual abnormalities and comorbid pathology

**Abstract. Background.** The reproductive health of girls has acquired great social significance in connection with the problem of quantitative and qualitative reproduction of the population. The purpose of the study was to determine the hormonal status of adolescent females with menstrual disorders and various somatic pathologies and to investigate the state of adaptive-compensatory capacities in these patients. **Materials and methods.** The hormonal background was studied in 391 girls aged 12–17 years: 175 with abnormal uterine bleeding (AUB) and 216 with oligomenorrhea (OM). All patients were examined by a multidisciplinary team. **Results.** A comorbid pathology was found in the absolute majority of girls with menstrual abnormalities. Endocrine disorders were noted more often ( $p_0 < 0.001–0.00001$ ). Indicators of hormone concentration in patients with menstrual disorders had no significant differences depending on the type of comorbidity. Probable changes in the content of some hormones were observed depending on the type of menstrual disorders. A significant increase in the level of luteinizing hormone

( $p_u < 0.02$ ) and a decrease in estradiol ( $p_u < 0.02$ ) were observed in patients with OM compared to those with AUB. The assessment of the adjustment state revealed that in girls with menstrual disorders, the average cortisol content did not differ from that of controls, and insulin was higher than in the comparison group ( $p_u < 0.001$ ). However, high cortisol values (above 90 percentile) were noted in 8–13 % of patients with AUB and OM. The stress index (C/In) as a marker of a nonspecific stress response was lower than in the comparison group ( $p_u < 0.0001$ ), and it was probably higher in girls with OM than in adolescents with AUB ( $p_u < 0.004$ ). **Conclusions.** An interdisciplinary approach is a modern strategy in the treatment of menstrual disorders in adolescence. A decrease in the stress index was found in girls with menstrual disorders, which may indicate a decrease in adaptive capacity. Moreover, adolescents with OM are more adjusted to menstrual disorders than girls with AUB.

**Keywords:** menstrual disorders; comorbid pathology; hormonal status; adjustment disorder; adolescent girls



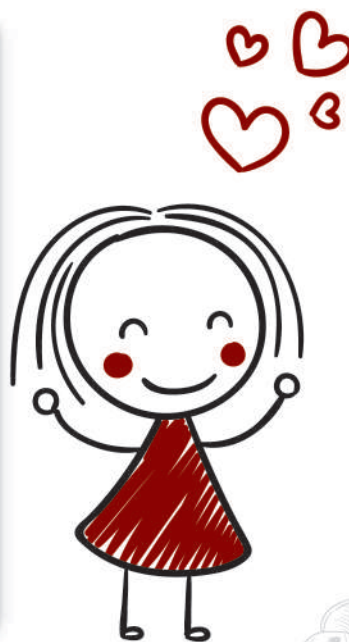
UroPak-36

# УроПак-36®

СИРОП ДЛЯ ДІТЕЙ

Стандартизований екстракт журавлини у сиропі  
Кожні 5 мл сиропу містять 36 мг проантоціанідинів А

## Сила журавлини при ІСШ та циститі!



**pH**

Забезпечує кислотність сечі, несприятливу до E. Coli

Блокує адгезію E. Coli до слизової оболонки сечового міхура



Впливає на цілісність бактеріальних плівок<sup>[1]</sup>



**Для дітей від 3 років!**

**0% alcohol**

**Не містить спирту**



**Приємний на смак**



**Приймається 1 р/д**

[1] Ivanov D.D. Phytotherapy and treatment of cystitis: current trends//KIDNEYS. - 2019. - Т. 8. - No. 4. - С. 196-200.

Дієтична добавка «Уропак-36»® сироп.  
Не є лікарським засобом. Без ГМО.

Інформація про дієтичну добавку «Уропак-36»® сироп призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозіумах, присвячених медичній тематиці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають до неї доступ невизначеному колу осіб, заборонено.  
Висновок ДСЄЕ No 602-123-20-3/17882 від 17.04.2018.



2020 ВИБІР  
2019 СПОЖИВАЧА  
2018

2022 КОМПАНІЯ  
2020 РОКУ  
2019

ПІДПРИЄМСТВО  
ГАРАНТ 2021



# D<sub>3</sub>

## 1000 МО



# Сонячний вітамін!



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**

*Якість без компромісів!*

Виробник. АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження.  
Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



## Вплив саплементації вітаміну D на частоту і перебіг рекурентних респіраторних захворювань у дітей

**Резюме.** *Актуальність.* Рецидивний і тривалий перебіг респіраторних інфекцій призводить до формування хронічних вогнищ запалення, персистенції вірусів, порушення фізичного і психомоторного розвитку, зниження імунітету дитини. З огляду на участь вітаміну D (VD) у регуляції імунної відповіді організму вивчення його ролі в розвитку й перебігу рекурентних респіраторних захворювань у дітей залишається актуальним. **Мета:** дослідження впливу саплементації вітаміну D на частоту і перебіг рекурентних респіраторних захворювань у дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 52 дитини з рекурентними респіраторними захворюваннями віком від 4 до 10 років. Провели обстеження дітей до і після саплементації вітаміну D за критеріями дослідження — середня частота епізодів гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) за рік, вираженість клінічних проявів епізоду ГРІ, середня тривалість, частота призначень антибіотиків та амбулаторних відвідувань лікаря. **Результати.** Встановлено, що на початку обстеження рівень 25(ОН)D у сироватці крові коливався від 11,1 до 29,9 нг/мл, серед них у 22 (42,3 %) дітей спостерігали дефіцит VD. Аналіз частоти епізодів ГРІ на рік показав, що саме діти з дефіцитом VD хворіли частіше, ніж діти з достатнім рівнем VD ( $p < 0,001$ ). За результатами дослідження встановлено, що саплементация VD сприяє зниженню частоти епізодів ГРІ з  $8,7 \pm 1,7$  разів на рік до  $6,8 \pm 1,2$  разів на рік ( $p < 0,001$ ), зменшенню середньої кількості симптомів епізоду ГРІ за рік з  $5,5 \pm 0,5$  до  $4,5 \pm 0,5$  і їх проявів з 9,2 до 7,41 бала ( $p < 0,001$ ), зменшенню тривалості епізоду ГРІ з  $6,0 \pm 1,7$  днів до  $5,7 \pm 1,5$  днів ( $p = 0,003$ ), а також зменшенню кількості відвідувань амбулаторного лікаря з 5 до 4 ( $p = 0,004$ ) і призначень антибіотиків з 61 до 38 ( $p < 0,001$ ). **Висновки.** Саплементация VD покращує перебіг респіраторних захворювань у дітей. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

**Ключові слова:** вітамін D; діти; дефіцит; рекурентні респіраторні захворювання

### Вступ

Інфекції дихальних шляхів залишаються однією з найважливіших причин захворюваності та смертності дітей, і на них припадає значна частка звернень до лікаря. Щороку на цю групу захворювань припадає 60–90 % усієї зареєстрованої дитячої інфекційної патології [30], 40–60 % звернень по амбулаторну допомогу і 20–30 % випадків госпіталізації [2, 7]. За даними нещодавнього аналізу, інфекції нижніх дихальних шляхів стали причиною приблизно 16,4 млн випадків госпіталізації та

0,65 млн смертей серед дітей, молодших за 5 років, серед яких більше ніж половину становили немовлята [32, 41]. Особливою проблемою є рецидивуючі респіраторні інфекції (РРІ), які спостерігаються у 20–65 % дитячої популяції — у 40 % дітей дошкільного віку і 15 % школярів. Відомо, що рецидиви респіраторних інфекцій можуть стати причиною формування хронічних вогнищ запалення, сприяти персистенції вірусів, спричинити порушення фізичного і психомоторного розвитку і зниження імунорезистентності організму [24]. Інфекції

верхніх дихальних шляхів підвищують ризик інфекцій нижніх дихальних шляхів (наприклад, бронхіту, пневмонії), бактеріальних інфекцій середнього вуха і пазух носа [13, 41]. Як наслідок, респіраторні інфекції можуть бути пов'язані зі збільшенням кількості неадекватних призначень антибіотиків дітям [33]. На сьогодні немає єдиної думки щодо визначення рекурентних респіраторних захворювань. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у країнах, що розвиваються, і в економічно розвинених державах у перші 3 роки життя діти в середньому хворіють на гострі респіраторні інфекції (ГРІ) 6–8 разів на рік, при цьому у великих містах — до 7–10 разів. Понад шість серйозних захворювань на рік визначаються деякими авторами як рецидивуючі інфекції дихальних шляхів [36]. Іншою групою вчених (Gruppo di Studio di Immunologia della Società Italiana di Pediatria, 1988) було запропоновано діагностувати рецидивуючі респіраторні інфекції за наявності принаймні одного з таких критеріїв:  $\geq 6$  респіраторних інфекцій на рік,  $\geq 1$  респіраторна інфекція на місяць із залученням верхніх дихальних шляхів з вересня по квітень,  $\geq 3$  респіраторні інфекції на рік із залученням нижніх дихальних шляхів [19].

З огляду на негативний вплив рекурентного перебігу респіраторних інфекцій на здоров'я дітей у майбутньому виникає необхідність у пошуку нових факторів, що можуть впливати на частоту і перебіг респіраторних інфекцій у дітей. Останнім часом особливу увагу вчених привертає вітамін D (BD) завдяки його участі в регуляції імунної відповіді організму [8]. Доведено, що рецептори до вітаміну D<sub>3</sub> (VDR) присутні в більшості органів і тканин організму, у тому числі в органах імунної системи. Це є передумовою вивчення ролі вітаміну D у розвитку низки захворювань, у тому числі інфекційних, оскільки його дефіцит є імовірним фактором ризику їх виникнення. *In vitro* було показано, що вітамін D регулює аспекти вродженої імунної функції, такі як вивільнення антимікробних пептидів [39, 40]. Активна форма вітаміну D (холекальциферол) також має протизапальну дію і впливає на набуту імунну відповідь шляхом нормалізації співвідношення Т-хелперів-1/Т-хелперів-2 [9, 23]. Отже, холекальциферол модулює як набуту, так і вроджену ланку імунної відповіді [10, 29].

Говорячи про клінічне значення вітаміну D, необхідно відзначити його роль у зниженні частоти розвитку низки інфекційних захворювань, у тому числі респіраторних [31]. Дослідження серед дорослого населення показали залежність між недостатністю вітаміну D і збільшенням частоти інфекцій верхніх дихальних шляхів [6, 38]. Низка досліджень у дітей продемонстрували взаємозв'язок між низьким рівнем кальцидіолу сироватки і вищим ризиком інфекцій нижніх дихальних шляхів (підтверджені пневмонії та бронхіоліти) у дітей в Індії [44], Бангладеш [37] і Туреччині [22]. Є роботи, що доводять зв'язок дефіциту вітаміну D з рецидивуючим перебігом інфекцій: ГРІ [27], тонзиліту [12] і бронхіту [42]. У метааналізі австралійських учених [35] встановлено обернений пропорційний зв'язок рівня 25(OH)D у сироватці крові з ризиком розвитку і тяжкістю ГРІ. Хоча інші автори заперечують зв'язок вітаміну D у дітей

з тяжкістю пневмонії [15], отиту [4] і розвитком тяжких гострих інфекцій дихальних шляхів [5].

Отже, вивчення рівня забезпеченості вітаміном D у дітей з частими ГРІ та його профілактичної ролі в розвитку цих захворювань залишається актуальним.

**Мета:** дослідження впливу саплементації вітаміну D на частоту і перебіг рекурентних респіраторних захворювань у дітей.

## Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 52 дитини, які були зареєстровані як стаціонарні або амбулаторні пацієнти з рецидивуючими респіраторними інфекціями віком від 4 до 10 років. Досліджувана група складалася з 28 хлопчиків і 24 дівчаток. Середній вік хворих становив  $7,6 \pm 2,2$  року.

Критеріями включення в дослідження вважали кількість перенесених ГРІ  $\geq 6$  епізодів на рік; вік дітей від 4 до 10 років (дошкільний і ранній шкільний вік), згоду батьків на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: діти з респіраторною алергією (включно з астмою), муковісцидозом, пневмонією, гастрозофагеальною рефлюксною хворобою, імунодефіцитними станами і вродженими аномаліями дихальних шляхів, а також випадки COVID-19.

Для вимірювання рівня 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові використовувався аналізатор Alinity (Abbott, США) із застосуванням методу хемілюмінесцентного (СМІА) імунного аналізу (акредитація згідно з ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT)). Враховуючи рекомендації Американської академії педіатрії (American Academy of Pediatrics, Wagner C.L. et al., Pediatrics, 2008), дефіцит вітаміну D діагностували при значеннях 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D)  $< 20,0$  нг/мл, оптимальний рівень — при значеннях  $\geq 20,0$  нг/мл [43].

У цьому дослідженні дотримано плану «до/після», включаючи період ретроспективного аналізу (12 місяців до включення) і проспективний період спостереження тривалістю 12 місяців після двомісячного вживання вітаміну D. Первинне ретроспективне спостереження (частота й особливості перебігу ГРІ) тривало з вересня 2020 року по серпень 2021 року і включало дослідження таких критеріїв: середня частота епізодів ГРІ за рік, вираженість клінічних проявів епізоду ГРІ, середня тривалість, частота призначень антибіотиків і амбулаторних відвідувань лікаря. Наступним кроком нашого дослідження було призначення вітаміну D тривалістю 2 місяці (вересень і жовтень 2021 року), після чого провели вторинне спостереження з листопада 2021 року по жовтень 2022 року даної групи дітей за вищевказаними критеріями. Дозування вітаміну D залежало від рівня 25(OH)D у сироватці крові: 500 МО на добу призначали дітям з оптимальним рівнем BD, 1000 МО на добу — дітям з дефіцитом BD.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень Гельсінської декларації про етичні принципи проведення біомедичних досліджень за участю людини (1964–2000), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (1997).



Епізод ГРІ визначався як наявність 2 або більше симптомів застуди відповідно до Канадської шкали гострих респіраторних захворювань і грипу (CARIFS) для вимірювання тяжкості захворювання в дітей з гострою респіраторною інфекцією [17]. Для одного випадку застуди чи грипу може бути зареєстровано 18 симптомів (поганий апетит, порушення сну, дратівливість, втома, плач, вередливість, потреба в додатковому догляді, головний біль, біль у горлі, м'язові болі, кашель, лихоманка, закладеність носа/нежить, блювання, відсутність інтересу, небажання гратися і вставати з ліжка). Щоденник містив 18 пунктів — симптомів ГРІ, кожен з яких оцінювався від 0 до 3 балів. Батьки кожного пацієнта заповнювали щоденник, у якому реєстрували динаміку симптомів до 14-го дня захворювання. Загальна кількість балів у цій шкалі варіює від 0 до 54, причому чим більше сума балів, тим більш виражена клінічна картина епізоду ГРІ. Вважалося, що діти одужали, якщо набрали  $\leq 5$  балів.

Отже, вираженість клінічної картини епізоду ГРІ оцінювали за підрахунком кількості симптомів на кожен епізод у дитини та кількості балів за шкалою CARIFS. Середній показник вираженості клінічної картини всіх перенесених за рік ГРІ до і після саплементції вітаміну D розраховували за відношенням загальної кількості симптомів (балів) за рік до кількості епізодів ГРІ.

Респіраторні захворювання в обстежених дітей діагностували у вигляді таких нозологічних форм, як риніт, ринофарингіт, фаринготонзиліт, ларинготрахеїт і бронхіт.

### Статистична обробка результатів

Опрацювання результатів виконали за допомогою програми EZR v.1.61 (Graphical user interface for R statistical software version 4.2.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [16, 21]. Перевірку розподілу показників на нормальність здійснили за допомогою критерію Шапіро — Вілка. Результати дослідження подали у випадку нормального закону розподілу як середнє значення (M) і середньоквадратичне відхилення (SD), у випадку закону розподілу, відмінного від нормального, — як медіанне значення (Me) і міжквартильний інтервал (Q1-Q3). Для порівняння середніх значень у двох незалежних групах використовували t-критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Манна — Вітні (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Для порівняння двох пов'язаних вибірок використовували парний критерій Стьюдента або T-критерій Вілкоксона відповідно. Для порівняння якісних ознак у двох групах використано критерій  $\chi^2$ -квадрат (з урахуванням поправки Єйтса). У випадку необхідності розраховано 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Для виявлення кореляційного зв'язку між

кількісними ознаками розраховувався показник рангової кореляції Спірмена. Критичний рівень значущості (p) для перевірки статистичних гіпотез під час порівняння груп —  $p < 0,05$ .

### Результати

Проведене дослідження забезпеченості вітаміном D виявило, що в обстежених дітей рівень 25(OH)D у сироватці крові коливався від 11,1 до 29,9 нг/мл із середнім показником 23,3 (17,8–26,9) нг/мл (табл. 1). Серед них у 30 (57,7 %) дітей рівень вітаміну D становив  $\geq 20,0$  нг/мл із середнім значенням 26,6 (24,2–28,3) нг/мл, а у 22 (42,3 %) дітей спостерігали дефіцит вітаміну D із середнім значенням 16,8 (15,9–18,4) нг/мл.

Ми проаналізували частоту епізодів ГРІ на рік в обстежених дітей залежно від початкового рівня BD. Виявлено середнього ступеня вираженості кореляційний зв'язок за показником рангової кореляції Спірмена між частотою епізодів ГРІ та рівнем вітаміну D ( $r = -0,646$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Як видно з діаграми на рис. 1, діти з достатнім рівнем вітаміну D (понад 20 нг/мл) хворіли на ГРІ не більше за 10 разів на рік. У той же час діти з меншим рівнем вітаміну D у сироватці крові мали від 7 до 12 епізодів ГРІ за рік ( $p < 0,001$ , W-критерій Вілкоксона).

У подальшому нами був проведений аналіз за критеріями дослідження серед дітей з ГРІ до і після саплементції вітаміну D.

Частота епізодів ГРІ до прийому вітаміну D коливалася від 6 до 12 випадків на рік. У більшості пацієнтів відзначали 8–9 епізодів на рік — 13 дітей (25 %) хворіли на ГРІ з частотою 8 разів на рік, 11 дітей (24,7 %) — 9 разів на рік. 3 пацієнти перенесли 12 епізодів ГРІ за рік, 6 разів за рік хворіли 6 дітей (табл. 2).

Протягом однорічного періоду спостереження після вживання BD переважна більшість дітей стала хворіти з частотою 6–7 разів на рік. У той же час знизилась частка дітей, які хворіли по 8 і 9 разів на рік: з 25

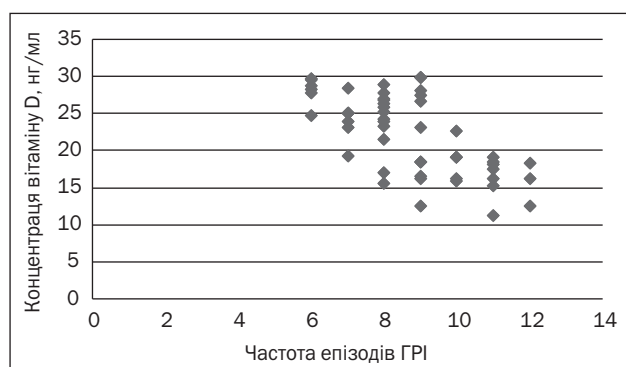


Рисунок 1. Частота епізодів ГРІ залежно від концентрації вітаміну D у сироватці крові

Таблиця 1. Показники забезпеченості 25(OH)D у дітей з рецидивуючими респіраторними інфекціями

Концентрація 25(OH)D у сироватці крові, нг/мл	Загальна група (n = 52)	
	n (%)	Me (Q1-Q3), нг/мл
$\geq 20,0$	30 (57,7)	26,55 (24,2–28,3)
$< 20,0$	22 (42,3)	16,8 (15,9–18,4)



і 24,7 % до 13,7 і 11,5 % випадків відповідно (критерій Стьюдента,  $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Як показує аналіз табл. 2, після саплементації вітаміну D жоден пацієнт не хворів на ГРІ з частотою 10–12 разів на рік.

Середня кількість епізодів ГРІ протягом року до і після прийому вітаміну D становила  $8,7 \pm 1,7$  і  $6,8 \pm 1,2$  відповідно ( $p < 0,001$  за критерієм Стьюдента). Тобто саплементация BD у дітей з рекурентним перебігом респіраторних захворювань сприяла статистично вірогідному зменшенню частоти епізодів ГРІ на рік (графік на рис. 2).

При аналізі клінічної картини епізодів ГРІ у більшості дітей як до, так і після вживання вітаміну D переважали такі симптоми, як лихоманка, поганий апетит; закладеність носа/нежить; кашель; біль у горлі (рис. 3).

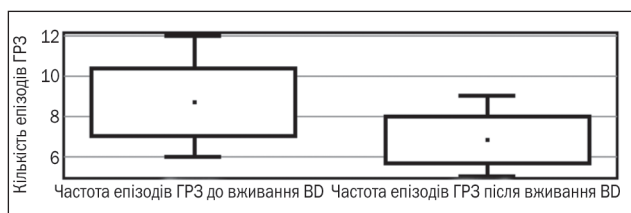
Середній показник вираженості клінічної картини ГРІ за кількістю симптомів до вживання вітаміну D становив  $5,5 \pm 0,5$  симптому на дитину за рік, а за кількістю балів за шкалою CARIFS — 9,2 (8,11–10,67) бала.

У той же час після отримання вітаміну D середня кількість симптомів ГРІ становила  $4,5 \pm 0,5$  на дитину на рік, а за шкалою CARIFS — 7,4 (6,86–7,66) бала. Тобто вираженість клінічної картини ГРІ зменшилась у дітей після вживання вітаміну D як за кількістю симптомів ( $p < 0,001$  за критерієм Стьюдента), так і за кількістю балів ( $p < 0,001$  за Т-критерієм Вілкоксона).

Середня тривалість епізодів ГРІ у дітей до і після вживання добавок вітаміну D також зменшилась —  $6,0 \pm 1,7$  дня проти  $5,7 \pm 1,5$  дня відповідно (на рівні значимості  $p = 0,003$  за критерієм Стьюдента).

Аналіз за критеріями дослідження серед дітей з ГРІ до і після саплементації вітаміну D подано в табл. 3.

Паралельно частоті епізодів ГРІ у результаті прийому вітаміну D зменшувались частота амбулаторних відвідувань лікаря — з 242 до 214 відвідувань ( $p = 0,004$ )



**Рисунок 2. Середні значення частоти епізодів ГРІ до і після вживання вітаміну D (указано середнє значення, стандартну похибку і 95% ДІ)**

**Таблиця 2. Частота респіраторних інфекцій дихальних шляхів до і після саплементації вітаміну D (n = 52)**

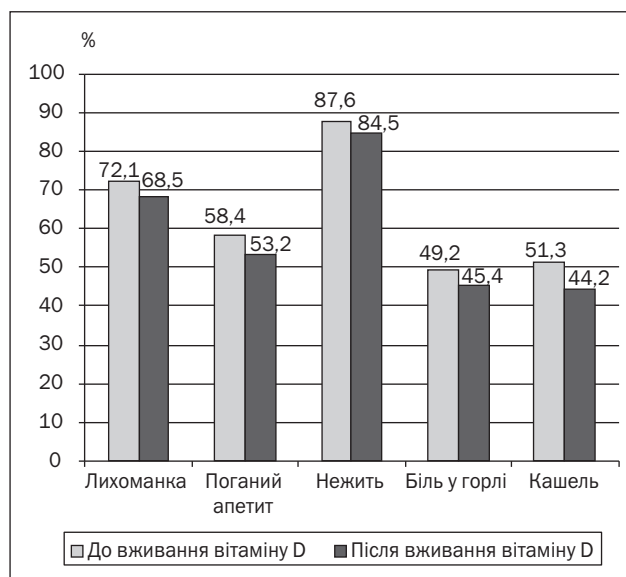
Число епізодів на рік	Частота респіраторних інфекцій дихальних шляхів, n (%)		p
	До вживання вітаміну D	Після вживання вітаміну D	
5	0	6 (11,5)	< 0,001
6	6 (11,5)	18 (34,6)	
7	7 (13,7)	15 (28,8)	
8	13 (25)	7 (13,7)	
9	11 (24,7)	6 (11,5)	
10	5 (9,6)	0	
11	7 (13,7)	0	
12	3 (5,8)	0	

і частота призначень антибіотиків при ГРІ — з 61 до 38 призначень ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Отже, на підставі наведених результатів можна стверджувати, що саплементация вітаміну D сприятливо впливає на перебіг ГРІ, зменшуючи частоту і тривалість епізодів ГРІ і вираженість клінічних проявів ГРІ.

## Обговорення

Результати нашого дослідження демонструють, що серед дітей з рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів 42,3 % мають дефіцит BD ( $< 20,0$  нг/мл) із середнім показником  $16,8$  ( $15,9–18,4$ ) нг/мл, у 57,7 % дітей виявлено оптимальні рівні BD ( $\geq 20,0$  нг/мл) із середнім показником  $26,6$  ( $24,2–28,3$ ) нг/мл, але не вище від  $30,0$  нг/мл. Подібно до даних наших спостережень, Оздемір та ін. (2016) показали, що середній рівень вітаміну D у дітей з рецидивуючими респіраторними інфекціями становив  $11,97 \pm 4,04$  нг/мл, у дітей із хронічним кашлем —  $13,76 \pm 4,81$  нг/мл, а в контрольній групі —  $31,91 \pm 18,79$  нг/мл зі статистично вірогідною різницею між групами дослідження. Тобто дефіцит вітаміну D у дітей асоціювався з підвищенням частоти повторних респіраторних інфекцій і хронічного кашлю [34]. Однак автори вивчали рецидивуючі інфекції



**Рисунок 3. Характеристика клінічних симптомів ГРІ**

**Таблиця 3. Порівняльна характеристика групи до і після вживання вітаміну D за критеріями дослідження**

Критерій дослідження	До вживання добавок VD	Після вживання добавок VD	p
Середня частота епізодів ГРІ за період дослідження, M ± SD	8,7 ± 1,7	6,8 ± 1,2	< 0,001
Вираженість клінічної картини епізоду ГРІ за кількістю симптомів, M ± SD	5,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	< 0,001
Вираженість клінічної картини епізоду ГРІ за кількістю балів, Me (Q1-Q3)	9,2 (8,11–10,67)	7,4 (6,86–7,66)	< 0,001
Середня тривалість епізоду ГРІ, M ± SD	6,0 ± 1,7	5,7 ± 1,5	0,003
Кількість амбулаторних відвідувань за рік, Me (Q1-Q3)	5 (4–5)	4 (3,5–4)	0,004
Кількість призначень антибіотиків за рік, n (%)	0	4 (7,7)	< 0,001
	1	36 (69,2)	
	2	11 (21,2)	
	3	1 (1,9)	

як верхніх, так і нижніх шляхів (пневмонія), тоді як у нашому дослідженні випадки пневмонії виключали, а рівень вітаміну D був дещо вищий.

Подібно до результатів наших досліджень зменшення частоти й тривалості епізодів ГРІ після прийому вітаміну D отримали індійські вчені [18]. За даними цих досліджень, до прийому вітаміну D діти хворіли 5–6 разів на рік, а після отримання добавок VD — 3–4 рази за період спостереження. У нашому дослідженні частота ГРІ у дітей до початку лікування була майже в два рази вищою (8–9 разів на рік), хоча так само вірогідно зменшилася після призначення вітаміну D. Така різниця може бути обумовлена різницею контингенту дітей: індійські автори досліджували дітей віком 1–5 років, які хворіли на ГРІ з частотою понад 3 рази на рік, що вважали рекурентним перебігом ГРІ.

Також, як і в нашій роботі, J. Xiao, W. He (2021) продемонстрували, що вітамін D знижує захворюваність на інфекції дихальних шляхів у дітей. Кількість інфекцій дихальних шляхів вірогідно знизилась після вживання VD з  $6,58 \pm 0,12$  до  $2,25 \pm 0,11$  епізоду на рік ( $p < 0,05$ ). Однак терапевтичний ефект був отриманий в іншій віковій групі (до 6 років) і внаслідок більш тривалого курсу лікування (800 МО вітаміну D, три курси по 20 днів) [46].

Профілактичний ефект дотації вітаміну D щодо розвитку інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей, особливо на фоні дефіциту 25(OH)D, також був показаний в інших роботах [1, 3, 20, 29].

У той же час на перебіг рецидивуючих інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей (пневмонії), як показують дані літератури [11, 14, 26, 47, 48], призначення вітаміну D не впливає, за винятком застосування одноразових мегадоз вітаміну D, що здатні зменшити тривалість пневмонії і ризик смерті від пневмонії [25].

Отже, попередні РКД і метааналізи повідомляли про суперечливі висновки щодо впливу добавок вітаміну D на перебіг ГРІ.

У нашому дослідженні основні відмінності від результатів інших робіт були пов'язані з різним контингентом досліджених дітей, відсутністю чітких критеріїв

визначення рекурентних респіраторних інфекцій у дітей і відокремленням інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів при вивченні частоти рецидивів ГРІ.

Наше дослідження підтверджує висновки робіт інших авторів, які вказують на значну роль саплементації вітаміну D у зменшенні частоти респіраторних захворювань і зниженні тривалості й вираженості клінічної картини епізоду ГРІ.

Здатність вітаміну D корегувати імунну відповідь, що активно вивчається в усьому світі в останні десятиліття, є найважливішим аргументом на користь саплементації цього мікронутрієнта в раціон дітей і дорослих в осінньо-зимовий період і навіть протягом усього життя.

## Висновки

1. У дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями рівень 25(OH)D у сироватці крові коливався від 11,1 до 29,9 нг/мл (з медіанними значеннями 23,3 (17,8–26,9) нг/мл). Причому в 42,3 % дітей спостерігали дефіцит вітаміну D із середніми значеннями 16,8 (15,9–18,4) нг/мл.

2. Діти з дефіцитом вітаміну D хворіли вірогідно частіше, ніж діти з достатнім рівнем 25(OH)D у сироватці крові ( $p < 0,001$ ).

3. Призначення вітаміну D у дозі 500–1000 МО протягом 2 місяців призвело до зниження частоти епізодів ГРІ у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями з  $8,7 \pm 1,7$  разів перед вживанням VD до  $6,8 \pm 1,2$  разів на рік після вживання вітаміну D.

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

## Список літератури

1. Abioye A., Bromage S., Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*. 2021. 6(1). e003176. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003176>.
2. Антупкін Ю.Г., Чумаченко Н.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р. Динаміка захворюваності та частоти бронхолегеневої патології у дітей. *Сучасна педіатрія*. 2016. 2(74). 73–77.

3. Arihiro S., Nakashima A., Urashima M. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2019. 25(6). 1088-1095. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy346>.
4. Asghari A., Bagheri Z., Jalessi M., Salem M.M., Amini E., Ghaleh Baghi S., Bakhti S. Vitamin D Levels in Children with Adenotonsillar Hypertrophy and Otitis Media with Effusion. *Iran J. Otorhinolaryngol*. 2017. 29(90). 29-33.
5. Atrushi A.M. The association of subclinical Vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in children under 5 years in Duhok. *Med. J. Babylon*. 2019. 16. 271-5.
6. Berry D.J., Hesketh K., Power C. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br. J. Nutr*. 2011. 106(9). 1433-1440. <https://doi.org/10.1017/S0007114511001991>.
7. Brealey J.C., Sly P.D., Young P.R., Chappell K.J. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS microbiology letters*. 2015. 362(10). fmv062. <https://doi.org/10.1093/femsle/fmv062>.
8. Bouillon R., Antonio L. Nutritional rickets: Historic overview and plan for worldwide eradication. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2020. 198. 105563. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2019.105563>.
9. Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulation of T-cells. *Nutrients*. 2015. 7(4). 3011-3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>.
10. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020. 12(7). 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>.
11. Chowdhury F., Shahid A., Chisti M.J. Vitamin D supplementation among Bangladeshi children under-five years of age hospitalised for severe pneumonia: A randomised placebo controlled trial. *PLoS one*. 2021. 16(2). e0246460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246460>.
12. Collak A., Bozaykut A., Demirel B., Sezer R.G., Seren L.P., Dogru M. Serum vitamin D levels in children with recurrent tonsillopharyngitis. *North Clin. Istanbul*. 2014. 1(1). 13-18.
13. Dehn Lunn A. Reducing inappropriate antibiotic prescribing in upper respiratory tract infection in a primary care setting in Kolkata, India. *BMJ Open Quality*. 2018. 7. e000217. DOI: 10.1136/bmj-2017-000217.
14. Gupta P., Dewan P., Shah D., Sharma N., Bedi N., Kaur I.R., Bansal A.K., Madhu S.V. Vitamin D Supplementation for Treatment and Prevention of Pneumonia in Under-five Children: A Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial. *Indian pediatrics*. 2016. 53(11). 967-976.
15. Haugen J., Basnet S., Hardang I.M., Sharma A., Mathisen M., Shrestha P. et al. Vitamin D status is associated with treatment failure and duration of illness in Nepalese children with severe pneumonia. *Pediatr. Res*. 2017. 82(6). 986-993.
16. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д., Короткий О.В., Чалий О.В., Чалий К.О., Цехмістер Я.В. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): Навчальний посібник. Київ: Вістка, 2018. 208 с.
17. Jacobs B., Young N.L., Dick P.T., Ipp M.M., Dutkowski R., Davies H.D. et al. Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale (CARIFS): development of a valid measure for childhood respiratory infections. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000. 53(8). 793-799.
18. Jadhav S.A., Khanwelkar C.C., Jadhav A., Seshla S. Vitamin D supplementation in the prevention of recurrent acute respiratory tract infections in children aged < 5 years. *Journal of Medical Sciences*. 2021. 41. 129-133.
19. Jesenak M., Ciljakova M., Rennerova Z., Babusikova E., Banovci P. Recurrent Respiratory Infections in Children — Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. *Bronchitis*. 2011. doi: 10.5772/19422.
20. Jolliffe D.A., Camargo C.A., Sluyter J.D., Aglipay M., Aloia J.F., Ganmaa D., Martineau A.R. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021. 9(5). 276-292.
21. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone marrow transplantation*. 2013. 48(3). 452-458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>.
22. Karatekin G., Kaya A., Salihoglu Ö., Balci H., Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2009. 63(4). 473-477. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602960>.
23. Kongsbak M., von Essen, M.R., Levring T.B., Schjerling P., Woetmann A., Odum N., Bonefeld C.M., Geisler C. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC immunology*. 2014. 15. 35. <https://doi.org/10.1186/s12865-014-0035-2>.
24. Квашиніна Л. Рекурентні респіраторні інфекції у дітей: особливості медичного супроводу. Ваше здоров'я: Всеукраїнська медична газета. 2020. <https://www.vz.kiev.ua/rekurentni-respiratorni-infektsiyi-u-ditej-osoblyvosti-medychnogo-suprovodu>.
25. Labib J.R., Ibrahim S.K., Ismail M.M., Fatah S.A.M.A.E., Sedrak A.S., Attia M.A.S., El-Hanafi H.M., Kamel M.H. Vitamin D supplementation and improvement of pneumonic children at a tertiary pediatric hospital in Egypt: A randomized controlled trial. *Medicine*. 2021. 100(13). e25011. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025011>.
26. Manaseki-Holland S., Maroof Z., Bruce J., Mughal M.Z., Masher M.I., Chandramohan D. et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet (London, England)*. 2012. 379(9824). 1419-1427.
27. Mandal A., Sahi P.K. Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough: Correspondence. *Indian J. Pediatr*. 2017. 84(2). 172-173.
28. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Greenberg L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2019. 23(2). 1-44. <https://doi.org/10.3310/hta23020>.
29. Марушко Ю.В., Єсипова С.І., Гищак Т.В., Бойко Н.С. Забезпеченість вітаміном D та вплив його дефіциту на перебіг алергічних захворювань у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022. 6(126). 101-108.
30. Марушко Ю.В., Гищак Т.В. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей. Стан проблеми у світі та Україні. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. 4(116). 36-45.
31. Марушко Ю.В., Єсипова С.І., Гищак Т.В. Вплив забезпечення вітаміном D на перебіг гострих респіраторних інфекцій у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. 7(119). 73-80.
32. McAllister D.A., Liu L., Shi T., Chu Y., Reed C., Burrows J. et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health*. 2019. 7. e47-57.
33. O'Connor R., O'Doherty J., O'Regan A., Dunne C. Antibiotic use for acute respiratory tract infections (ARTI) in primary care; what factors affect prescribing and why is it important? A narrative review. *Ir. J. Med. Sci*. 2018. 187. 969-986. [10.1007/s11845-018-1774-5](https://doi.org/10.1007/s11845-018-1774-5).
34. Özdemir B., Köksal B.T., Karakaş N.M., Tekindal M.A., Özbeke Ö.Y. Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough. *Indian Journal of Pediatrics*. 2016. 83(8). 777-782. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-2010-1>.

35. Pham H., Rahman A., Majidi A., Waterhouse M., Neale R.E. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. 16(17). 3020. Published 2019 Aug 21.
36. Raniżewska A., Górska E., Kotula I., Stelmaszczyk-Emmel A., Popko K., Ciepiela O. Recurrent respiratory tract infections in children — analysis of immunological examinations. *Central-European Journal of Immunology*. 2015. 40(2). 167-173. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.52830>.
37. Roth D.E., Shah R., Black R.E., Baqui A.H. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr*. 2010. 99(3). 389-393. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01594>.
38. Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., Sardin J., Burns L.A., Landry M.L. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010. 5(6). e11088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011088>.
39. Shahmiri M., Enciso M., Adda C.G., Smith B.J., Perugini M.A., Mechler A. Membrane Core-Specific Antimicrobial Action of Cathelicidin LL-37 Peptide Switches Between Pore and Nanofibre Formation. *Scientific reports*. 2016. 6. 38184. <https://doi.org/10.1038/srep38184>.
40. Sousa F.H., Casanova V., Findlay F., Stevens C., Svoboda P., Pohl J., Proudfoot L., Barlow P.G. Cathelicidins display conserved direct antiviral activity towards rhinovirus. *Peptides*. 2017. 95. 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.07.013>.
41. Troeger C., Blacker B., Khalil I.A., Rao P.C., Cao J., Zimšen S.R.M. et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis*. 2018. 18. 1191-210.
42. Vertegel A.A., Ovcharenko L.S. The vitamin D sufficiency in children with recurrent bronchitis. *Georgian Med. News*. 2014. (231). 55-9.
43. Wagner C.L., Greer F.R., American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, & American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008. 122(5). 1142-1152. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1862>.
44. Wayse V., Yousafzai A., Mogale K., Filteau S. Association of sub-clinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2004. 58(4). 563-567. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601845>.
45. Williams M.R., Greene G., Naik G., Hughes K., Butler C.C., Hay A.D. Antibiotic prescribing quality for children in primary care: an observational study. *British Journal of General Practice*. 2018. 68. e90-e96. doi: 10.3399/bjgp18X694409.
46. Xiao J., He W. The immunomodulatory effects of vitamin D drops in children with recurrent respiratory tract infections. *American Journal of Translational Research*. 2001. 13(3). 1750-1756.
47. Xiao L., Xing C., Yang Z., Xu S., Wang M., Du H., Liu K., Huang Z. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *The British Journal of Nutrition*. 2015. 114(7). 1026-1034. <https://doi.org/10.1017/S000711451500207X>.
48. Yakoob M.Y., Salam R.A., Khan F.R., Bhutta Z.A. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016. 11(11). CD008824. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008824.pub2>.

Отримано/Received 01.08.2023

Рецензовано/Revised 14.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 17.08.2023 ■

**Information about authors**

Yu. Marushko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <http://orcid.org/0000000180669369>

S. Yesipova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8872-936X>

T. Hyshchak, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000000279207914>.

**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. V. Marushko, S. I. Yesipova, T. V. Hyshchak  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### The effect of vitamin D supplementation on the frequency and course of recurrent respiratory diseases in children

**Abstract. Background.** Recurrent and prolonged course of respiratory infections leads to the formation of chronic foci of inflammation, the persistence of viruses, impaired physical and psychomotor development, and a decrease in the child's immunity. Given the participation of vitamin D (VD) in the regulation of the body's immune response, the study of its role in the development and course of recurrent respiratory diseases in children remains relevant. The purpose is to study the effect of vitamin D supplementation on the frequency and course of recurrent respiratory diseases in children. **Materials and methods.** We examined 52 children with recurrent respiratory infections aged 4 to 10 years. Children were examined before and after VD supplementation according to the study criteria: the average frequency of acute respiratory infection (ARI) episodes per year, the severity of the clinical manifestations of ARI episode, its average duration, the frequency of antibiotic prescriptions and outpatient visits to the doctor. **Results.** It was found that at the beginning of the examination, the level of 25(OH)D in the blood serum ranged from 11.1 to 29.9 ng/ml, 22 (42.3 %) children had VD deficiency. An analysis

of the frequency of ARI episodes per year showed that children with VD deficiency were ill more often than children with a sufficient level of VD ( $p < 0.001$ ). According to the results of the study, it was found that VD supplementation contributes to a decrease in the frequency of ARI episodes from  $8.7 \pm 1.7$  to  $6.8 \pm 1.2$  times a year ( $p < 0.001$ ), a decrease in the average number of symptoms of an episode of acute respiratory infections per year from  $5.5 \pm 0.5$  to  $4.5 \pm 0.5$  and their manifestations from 9.2 to 7.41 points ( $p < 0.001$ ), a decrease in the duration of ARI episode from  $6.0 \pm 1.7$  to  $5.7 \pm 1.5$  days ( $p = 0.003$ ), as well as a decrease in the number of outpatient visits from 5 to 4 ( $p = 0.004$ ) and antibiotic prescriptions from 61 to 38 ( $p < 0.001$ ). **Conclusions.** VD supplementation improves the course of respiratory diseases in children. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki principles. The study protocol was adopted by the ethics committee of the institution indicated in the work. The informed consent of the children's parents was obtained.

**Keywords:** vitamin D; children; deficiency; recurrent respiratory diseases



## Кардіоваскулярні порушення у дітей з COVID-19

**Резюме. Актуальність.** Вивчення поширеності кардіологічних порушень у госпіталізованих дітей з COVID-19. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне когортне моноцентрове дослідження медичної документації дітей, які проходили стаціонарне лікування у період з вересня 2021 року по грудень 2021 року в КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня». Для вивчення відібрані медичні записи пацієнтів із підтвердженою методом ПЛР інфекцією SARS-CoV-2 та наявністю принаймні одного результату дослідження серцевої діяльності методами електрокардіографії (ЕКГ) і/або ехокардіографії (ЕхоКГ). Перше дослідження серцевої діяльності за допомогою ЕКГ і/або ЕхоКГ проводилося в перші три дні стаціонарного лікування. Для обробки даних використовувалися стандартні методи описової статистики. Для математичного аналізу застосовувалися непараметричні статистичні методи (критерій Манна — Уїтні,  $\chi^2$ -квадрат, точний критерій Пірсона). Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Проведення дослідження було схвалене комісією з біоетики лікарні. **Результати.** Серед 305 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозом U07.1 (2019-nCoV гостра респіраторна хвороба), було відібрано 195 історій хвороби дітей віком від 15 днів до 18 років (медіана 5,37 року), яким проводилося дослідження серцевої діяльності методами ЕКГ та/або ЕхоКГ. За результатами ЕКГ найпоширенішими змінами були порушення ритму у вигляді синусової тахікардії (20,8 %) та брадикардії (11,9 %) і синусової аритмії (7,9 %), порушення шлуночкової провідності (25,7 %), відхилення електричної осі серця (10,9 %) та реполяризаційні порушення (31,7 %). При ЕхоКГ структурні порушення у вигляді гіпертрофії міокарда були виявлені у 3,1 % пацієнтів, дилатація камер серця — у 2,0 %, перикардіальний випіт — у 9,2 %. Серед функціональних змін ми спостерігали: зниження скорочувальної функції ЛШ у 4,1 % хворих, зниження серцевого викиду у 28,6 % та підвищення загального периферичного опору у 41,8 % пацієнтів. Порушення серцевого ритму у вигляді синусової тахікардії, відхилення електричної осі серця, зниження амплітуди зубців ЕКГ, реполяризаційні порушення та виявлення вільної рідини у порожнині перикарда асоціювалися з підвищеним ризиком летального перебігу в дітей з коронавірусною хворобою COVID-19. Клінічні випадки пацієнтів з кардіоваскулярними ускладненнями у вигляді тромбозу яремної вени й інфекційного ендокардиту ілюструють роль серцево-судинної системи у патогенезі коронавірусної хвороби. **Висновки.** Інфекція SARS-CoV-2 часто асоціюється з ураженням серцево-судинної системи. У більшості пацієнтів дитячого віку це відбувається у вигляді субклінічних змін, що реєструються під час лабораторних чи інструментальних досліджень, але можливий розвиток маніфестних форм у вигляді міокардиту, ендокардиту, перикардиту, інфаркту, коронариту, тромботичних ускладнень, серцевої недостатності. Застосовуючи прості неінвазивні методи, як-от ЕКГ і ЕхоКГ, при скринінговому обстеженні можливі діагностувати ураження серцево-судинної системи, а також виявляти зміни з боку серцево-судинної системи, які є субклінічними, але можуть мати важливе прогностичне значення щодо несприятливого перебігу захворювання у дітей, які госпіталізуються з інфекцією SARS-CoV-2.

**Ключові слова:** SARS-CoV-2; COVID-19; діти; ЕКГ; ЕхоКГ; лабораторно-інструментальна діагностика; ускладнення; стан серцево-судинної системи

## Вступ

Пандемія коронавірусної хвороби, спричинена вірусом SARS-CoV-2, характеризується високою летальністю та широким спектром ускладнень. Найпоширенішими ускладненнями, за даними Chen та співавторів (2022), які проаналізували 187 досліджень із загальним залученням 77 013 пацієнтів, були ураження печінки: 10,00 % (1,39–46,72), 23,04 % (14,20–35,13) і 43,48 % (39,88–47,15) у легких, середніх і тяжких випадках, а також гострий респіраторний дистрес-синдром 94,17 % (20,78–99,90) та дихальна недостатність 90,69 % (28,08–99,59). Ниркова недостатність (відношення шансів 17,43 (6,69–45,43)) і дихальна недостатність (відношення шансів 105,12 (49,48–223,33)) при супутніх захворюваннях були тісно пов'язані з тяжкими/критичними формами захворювання [1]. Хоча основною мішенню збудника є респіраторний тракт, інші органи та системи також можуть залучатися у патологічний процес на різних етапах його розвитку [2]. Одним із поширених позалегенових ускладнень є кардіоваскулярні порушення у вигляді міокардиту, кардіоміопатії, аритмії, перикардиту, гострого коронарного синдрому, гострого інфаркту міокарда, гострої серцевої недостатності [3]. Разом з респіраторним дистрес-синдромом кардіологічні порушення є незалежним фактором ризику несприятливого перебігу коронавірусної хвороби [4, 5]. Причиною гострого ураження серця може бути пряме вірусне ураження кардіоміоцитів через наявність у їхніх мембранах ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ 2). Дані автопсії також підтверджують наявність вірусу в клітинах серцевого м'яза [6]. Іншим механізмом може бути опосередковане ураження через порушення мікроциркуляції та тромбоемболічних процесів, що, як відомо, є складовою патогенезу коронавірусної хвороби [7]. Також негативний вплив на серце через збільшення постнавантаження та гіпоксії може чинити масивний патологічний процес у легеневій тканині. Слід враховувати, крім того, можливість впливу водно-електролітних порушень, інвазивних процедур та терапевтичних засобів. Ймовірно, що реальний механізм звичайно є багатокомпонентним і включає різні ланки патогенезу.

Поширеність кардіоваскулярних порушень у дітей з інфекцією SARS-CoV-2 варіює залежно від досліджуваної категорії пацієнтів. Здебільшого увага дослідників у педіатричній популяції прикута до тяжкої та окремої форми інфекції SARS-CoV-2, яка в літературі частіше описується як мультисистемний запальний синдром (МЗС).

Патогенез МЗС є недостатньо вивченим. Серед основних патофізіологічних механізмів виділяють власне дію вірусу SARS-CoV-2; порушення імунної регуляції, що впливає на виникнення синдрому активації макрофагів; вивільнення цитокінів через аномальну імунну відповідь. І одним з ключових є ураження міокарда. Серед можливих причин переважають uszkodження внаслідок системного запалення, гострого вірусного міокардиту, гіпоксії, кардіоміопатії та ішемії, спричиненої ураженням коронарної артерії [8].

МЗС характеризується поліорганными порушеннями, у яких кардіоваскулярні ускладнення відіграють провідну роль [9–11]. У переважній більшості пацієнтів з МЗС дослідники відмічають зміни на електрокардіограмі (ЕКГ) та ехокардіограмі (ЕхоКГ) [12, 13]. При ЕКГ у таких пацієнтів спостерігають порушення реполяризації, брадикардію та подовження інтервалу QT; ехокардіографічні зміни включають зниження скорочувальної функції лівого шлуночка (ЛШ), перикардальний випіт, патологічні зміни з боку коронарних артерій [14, 15].

Категорія пацієнтів дитячого віку з нетяжкими формами коронавірусної хвороби є менш вивченою, оскільки вони часто проходять амбулаторне лікування і їм не проводиться дослідження кардіальної функції. Серед окремих опублікованих результатів досліджень є істотна різниця. Так, в одній з робіт Moulson та співавторів (2021) серед юних спортсменів з легкими та середньої тяжкості випадками захворювання патологічні зміни на ЕКГ автори спостерігали лише у 21 з 2999 осіб (0,7 %), на ЕхоКГ — у 24 з 2556 (0,9 %) [16]. Водночас у дослідженні Santarutti та співавторів (2021), яке проводилося в італійському педіатричному центрі, у дітей без проявів мультисистемного запального синдрому зміни на ЕКГ автори спостерігали у 44 (18 %) хворих, а ехокардіографічні порушення — у 12 (5 %) [13]. Ще в одному дослідженні, яке охоплювало дітей з незначними проявами інфекції SARS-CoV-2, автори виявили у 26 % дітей істотне порушення регіонарної скорочувальної активності ЛШ та суттєве зниження середнього показника фракції вигнання ЛШ порівняно з групою здорових дітей ( $62,4 \pm 4,1$  % vs.  $65,2 \pm 5,5$  %;  $P=0,012$ ) [17]. Така розбіжність результатів свідчить про невизначеність питання щодо кардіологічних аспектів інфекції SARS-CoV-2, особливо у дітей з нетяжким перебігом захворювання. Брак інформації не дозволяє сформулювати узагальнені рекомендації щодо режиму спостереження та фізичної активності, які пов'язані з хворобою.

**Метою** цього дослідження було вивчення поширеності кардіологічних порушень у госпіталізованих дітей з COVID-19.

## Матеріали та методи

Дизайн дослідження: ретроспективне когортне моноцентрове.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Його проведення схвалене комісією з біоетики КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» (КНП «КМДКІЛ»). Письмова згода пацієнтів не передбачалася, оскільки дослідження має ретроспективний характер і використовує дані рутинної медичної документації.

Дослідження проведено на базі КМДКІЛ, яка є опорною лікарнею з надання стаціонарної допомоги дітям з інфекцією SARS-CoV-2 у місті Києві. Виконано ретроспективний аналіз медичної документації 305 дітей, які проходили стаціонарне лікування у період з вересня 2021 року по грудень 2021 року з діагнозом U07.1 (2019-nCoV гостра респіраторна хвороба). У 275

дітей спостерігалася середньотяжка форма COVID-19, у 24 — тяжка форма захворювання, і 6 випадків завершилися летально. Для вивчення були відібрані медичні записи пацієнтів із підтвердженою методом ПЛР інфекцією SARS-CoV-2 та наявністю принаймні одного результату дослідження серцевої діяльності методами електрокардіографії і/або ехокардіографії. Усі результати ЕКГ та ЕхоКГ супроводжувалися висновками спеціалістів з функціональної діагностики та були внесені до медичної інформаційної системи лікарні. Перше дослідження серцевої діяльності методами ЕКГ і/або ЕхоКГ проводилось у перші три дні стаціонарного лікування. За наявності повторних обстежень у одного пацієнта для подальшого аналізу обирався тільки результат першого з них. Для обробки даних використовувалися стандартні методи описової статистики. Для математичного аналізу застосовувалися непараметричні статистичні методи (критерій Манна — Уїтні,  $\chi^2$ -квадрат, точний критерій Пірсона).

## Результати

Серед 305 дітей із діагнозом U07.1 (2019-nCoV гостра респіраторна хвороба) було відібрано 195 історій хвороби дітей віком від 15 днів до 18 років (медіана 5,37 року), яким проводилося дослідження серцевої діяльності методами ЕКГ і/або ЕхоКГ. Основна клініко-епідеміологічна характеристика цих пацієнтів наведена у табл. 1.

Усі пацієнти потрапляли до стаціонару в гострому періоді захворювання. У клінічній картині домінували прояви загальної інтоксикації (лихоманка, слабкість, зниження апетиту) та респіраторні симптоми (риніт, кашель, біль у горлі).

Супутня патологія спостерігалась у 17 (8,7 %) пацієнтів у вигляді дивертикула стравоходу, цукрового діабету 1-го типу, дитячого церебрального паралічу, синдрому Дауна, під'язикового стенозу трахеї, ожиріння, стану після операції з приводу нефробластоми, малярії,

вітряної віспи та новоутворень головного мозку. Варто зазначити, що ці стани не мали впливу на результати дослідження.

Характеристика змін, що спостерігались у пацієнтів при ЕКГ та ЕхоКГ, наведена у табл. 2 і 3.

За результатами ЕКГ-дослідження (табл. 2), що проводилось у гострий період захворювання, найпоширенішими змінами були порушення ритму у вигляді синусової тахікардії (20,8 %) та брадикардії (11,9 %) і синусової аритмії (7,9 %), порушення шлуночкової провідності (25,7 %), відхилення електричної осі серця (10,9 %) та реполяризаційні порушення (31,7 %).

Ехокардіографічне дослідження (табл. 3) у переважній більшості пацієнтів не виявляло суттєвих морфологічних та функціональних змін. Структурні порушення у вигляді гіпертрофії міокарда були виявлені у 3,1 % пацієнтів, дилатація камер серця — у 2 %, перикардальний випіт — у 9,2 %. Наявність вільної рідини у порожнині перикарда була найчастішою знахідкою у пацієнтів, які перебували під спостереженням. Розходження листків перикарда в усіх спостереженнях було незначним і не перевищувало 10 мм. При цьому серед 9 дітей з перикардальним випотом у 7 не спостерігали жодних інших ехографічних ознак ураження серця. В одного пацієнта на тлі перикардального випоту відмічалася гіпертрофія міокарда шлуночків, і ще в одного ми спостерігали пригнічення скорочувальної функції ЛШ.

Серед функціональних змін ми спостерігали зниження скорочувальної функції ЛШ у 4,1 % хворих, зниження серцевого викиду у 28,6 % і підвищення загального периферичного опору в 41,8 % пацієнтів.

Для визначення предиктивного значення змін параметрів ЕКГ і ЕхоКГ щодо несприятливого, фатального перебігу захворювання ми вирішили провести логістичний регресійний аналіз з визначенням відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Результати наведені в табл. 4 і 5.

**Таблиця 1. Клініко-епідеміологічна характеристика пацієнтів**

Загальна кількість, n	194
Хлопці, n (%)	107 (54,9)
Дівчата, n (%)	88 (45,1)
Вік, медіана (мін. — макс.)	5,37 року (15 днів — 18 років)
Тривалість симптомів до госпіталізації, дні, медіана (мін. — макс.)	3 (1–9)
Перебування у стаціонарі, дні, медіана (мін. — макс.)	6 (1–17)
Перебування у відділенні інтенсивної терапії, n (%)	14 (7,2)
Супутня патологія, n (%)	17 (8,7)
Рентгенологічні/УЗД-ознаки ураження нижніх дихальних шляхів, n (%)	117 (60)
Оксигенотерапія, n (%)	24 (12,3)
Механічна вентиляція, n (%)	5 (2,6)
Інотропна підтримка, n (%)	4 (2,1)
Ремдесивір, n (%)	15 (7,7)
Антибактеріальна терапія, n (%)	123 (63,1)
Фатальний перебіг, n (%)	6 (3,1)



У результаті аналізу змін параметрів ЕКГ щодо несприятливого перебігу (табл. 4) синусова тахікардія асоціювалася з летальним перебігом захворювання (ВШ 53,667; 95% ДІ 2,828–1018,368). Прогностична значущість позитивного результату (ПЗПР) для синусової тахікардії становила 23,81 % (95% ДІ 8,22–47,17 %). Важливими змінами, що асоціювалися з несприятливим перебігом, також були: відхилення електричної

осі серця (ВШ 38,667; 95% ДІ 3,891–384,245), за якого ПЗПР становила 30,77 % (95% ДІ 9,09–61,43 %); зниження амплітуди зубців ЕКГ (ВШ 137,857; 95% ДІ 5,518–3444,335) з ПЗПР 100,0 % (95% ДІ 96,23–100,0 %); порушення реполяризації (ВШ 27,8; 95% ДІ 1,487–519,895) з ПЗПР 15,62 % (95% ДІ 5,28–32,79 %).

За результатами логістичного регресійного аналізу предиктивного значення змін параметрів ЕхоКГ щодо

Таблиця 2. Характеристика змін, виявлених при ЕКГ

Параметр	Вижили (n = 96)		Померли (n = 5)		Всього (n = 101)	
	n	%	n	%	n	%
Нормальний профіль	18	18,8	0	0,0	18	17,8
Аритмія:						
синусова тахікардія	16	16,7	5	100,0	21	20,8
синусова брадикардія	8	8,3	0	0,0	12	11,9
синусова аритмія	12	12,5	0	0,0	8	7,9
передсердна міграція водія ритму	1	1,0	0	0,0	1	1,0
AV-блокада 1-го ступеня	4	4,2	0	0,0	4	4,0
Блокада правої ніжки пучка Гіса	24	25,0	2	40,0	26	25,7
Відхилення електричної осі серця:	9	9,4	4	80,0	11	10,9
праворуч	6	6,3	4	80,0	10	9,9
ліворуч	3	3,1	0	0,0	3	3,0
Підвищення біопотенціалів правого шлуночка	2	2,1	1	20,0	3	3,0
Зниження амплітуди зубців ЕКГ	0	0,0	2	40,0	2	2,0
Порушення реполяризації	27	28,1	5	100,0	32	31,7

Таблиця 3. Характеристика змін, виявлених при ЕхоКГ

Параметр	Вижили (n = 93)	Померли (n = 5)	Всього (n = 98)
Фракція вигнання, % (M ± SD)	66,3 ± 6,6	67,4 ± 7,1	66,3 ± 6,6
Нормальна скорочувальна функція, n (%)	89 (95,7)	5 (100)	94 (95,9)
Зниження скорочувальної функції ЛШ, n (%)	4 (4,3)	0 (0)	4 (4,1)
Серцевий індекс, л/м <sup>2</sup> /хв (M ± SD)	4,3 ± 1,6	5,3 ± 1,9	4,3 ± 1,6
Нормальний серцевий викид, n (%)	52 (55,9)	4 (80)	56 (57,1)
Знижений серцевий викид, n (%)	28 (30,1)	0 (0)	28 (28,6)
Збільшений серцевий викид, n (%)	13 (14)	1 (20)	14 (14,3)
Ударний викид, л/м <sup>2</sup> (M ± SD)	41,3 ± 14,1	36,7 ± 12,8	41,1 ± 14
Нормальний ударний викид, n (%)	68 (73,1)	3 (60)	71 (72,4)
Знижений ударний викид, n (%)	16 (17,2)	2 (40)	18 (18,4)
Збільшений ударний викид, n (%)	9 (9,7)	0 (0)	9 (9,2)
Загальний периферичний опір, дин/сек/см <sup>-5</sup> (M ± SD)	1570,4 ± 491,9	1068,6 ± 374,8	1544,8 ± 497,6
Нормальний ЗПО, n (%)	49 (52,7)	3 (60)	52 (53,1)
Знижений ЗПО, n (%)	4 (4,3)	1 (20)	5 (5,1)
Підвищений ЗПО, n (%)	40 (43)	1 (20)	41 (41,8)
Гіпертрофія міокарда, n (%)	3 (3,2)	0 (0)	3 (3,1)
Дилатація камер серця, n (%)	2 (2,2)	0 (0)	2 (2)
Перикардіальний випіт, n (%)	7 (7,5)	2 (40)	9 (9,2)

несприятливого перебігу захворювання (табл. 5) візуалізація вільної рідини у порожнині перикарда асоціювалася з підвищеним ризиком летального перебігу захворювання: ВШ 8,19 (1,168–48,875). Прогностична значущість позитивного результату для перикардiallyного випоту була 22,22 % (95% ДІ 2,81–60,01 %). За іншими показниками ЕхоКГ статистично значущої асоціації з фатальним перебігом захворювання серед пацієнтів цієї групи хворих на COVID-19 ми не виявили.

Далі ми хочемо продемонструвати клінічні випадки дітей з COVID-19, у яких було діагностовано кардіоваскулярні порушення, що ми спостерігали в нашій клініці впродовж пандемії.

**Клінічний випадок 1.** Дитина 13 років, яка раптово на вулиці втратила свідомість. Відбулася зупинка дихання та серцевої діяльності. Одразу були розпочаті реанімаційні заходи та госпіталізація до відділення інтенсивної терапії. Зі слів оточуючих, обставини, що призвели до розвитку клінічної смерті, невідомі. Анамнез життя без особливостей. Дитина доставлена у протишокову палату з двома периферичними катетерами, встановленою ларингеальною маскою, дихання мішком Амбу. Під час огляду пацієнт збуджений, відповідає на прості запитання (так/ні), виконує команди. Гемодинамічно ритм синусовий, тахікардія до 150/хв, АТ 115/70 мм рт.ст., шкірні покриви бліді з акроціанозом,

**Таблиця 4. Логістичний регресійний аналіз предиктивного значення змін параметрів ЕКГ щодо несприятливого перебігу захворювання**

Зміни ЕКГ	ВШ (95% ДІ)
Порушення на ЕКГ	2,592 (0,137–48,992)
Нормальний профіль	0,386 (0,02–7,29)
Синусова тахікардія	53,667 (2,828–1018,368)
Синусова брадикардія	0,947 (0,048–18,624)
Синусова аритмія	0,615 (0,032–11,805)
Передсердна міграція водія ритму	5,788 (0,21–159,146)
AV-блокада 1-го ступеня	1,869 (0,089–39,293)
Блокада правої ніжки пучка Гіса	2 (0,315–12,693)
Відхилення електричної осі серця: праворуч	38,667 (3,891–384,245)
ліворуч	60 (5,768–624,119) 2,429 (0,111–53,134)
Підвищення біопотенціалів правого шлуночка	11,75 (0,872–158,311)
Зниження амплітуди зубців ЕКГ	137,857 (5,518–3444,335)
Порушення реполяризації	27,8 (1,487–519,895)

**Таблиця 5. Логістичний регресійний аналіз предиктивного значення змін параметрів ЕхоКГ щодо несприятливого перебігу захворювання**

Параметр	ВШ (95% ДІ)
Скорочувальна функція ЛШ (за показником фракції вигнання ЛШ, %): нормальна скорочувальна функція ЛШ зниження скорочувальної функції ЛШ	0,553 (0,026–11,632) 1,808 (0,086–38,027)
Серцевий викид (за показником серцевого індексу, л/м <sup>2</sup> /хв): нормальний серцевий викид знижений серцевий викид збільшений серцевий викид	3,154 (0,339–20,923) 0,209 (0,011–3,906) 1,538 (0,159–10,660)
Ударний викид (за показником ударного індексу, л/м <sup>2</sup> ): нормальний ударний викид знижений ударний викид збільшений ударний викид	0,551 (0,087–2,975) 3,208 (0,495–17,700) 0,809 (0,041–15,790)
Загальний периферичний опір (ЗПО, дин/сек/см <sup>-5</sup> ): нормальний ЗПО знижений ЗПО підвищений ЗПО	1,347 (0,215–7,175) 5,563 (0,500–44,364) 0,331 (0,036–2,198)
Гіпертрофія міокарда	2,351 (0,107–51,440)
Дилатація камер серця	3,327 (0,142–78,112)
Перикардiallyний випіт	8,19 (1,168–48,875)

холодні на дотик. Перкутанна сатурація 95 % з інсуфляцією кисню. Санується піниста геморагічна мокрота, рясна під час кашлю, дихання самостійне до 14–16 за хвилину. Аускультативно серцеві тони приглушені, ритмічні, ослаблене дихання.

За даними УЗД: зливний В-профіль у проєкції верхньої та середньої частки правої легені, верхньої частки лівої легені. Ознак пневмотораксу не виявлено. Вільної рідини не виявлено. Нижня порожниста вена не розширена. Вільної рідини у черевній порожнині не виявлено. На ЕхоКГ: зниження скоротливості ЛШ (ФВ — 50 %).

Проведена рентгенографія органів грудної клітки, виявлено тотальне затемнення правої легені, верхньої та середньої частки та лівої верхньої частки.

За результатом бронхоскопії: слизова трахеї гіперемована, евакуйовано пінисте геморагічне мокротиння, більше з правих відділів. Слизова трахеобронхіального дерева з наявністю петехіальних висипань. Наявні білі нашарування (фібрин? гриби?).

За результатами лабораторних досліджень: тест ПЛР на COVID-19 позитивний; тромбоцити — 156 г/л, лейкоцити — 8,7 г/л, АЛТ — 63 МО/л, АСТ — 130 МО/л, D-димер — 15 мг/л, С-реактивний білок — 35,5 мг/л, прокальцитонін — 0,301 нг/мл, тропонін I — 18 874 пг/мл, креатинкіназа — 122 нг/мл.

Враховуючи наявну клінічну картину, інструментальні та лабораторні дані, встановлено попередній діагноз: постреанімаційна хвороба. Забій, гематома легень? Забій серця? Порушення ритму? (Як першочергова причина зупинки?) Гострий міокардит?

На рентгенограмі ОГК в динаміці у передньозадній проєкції (лежачи) інтубаційна трубка на рівні Th3, відмічаються двобічні інфільтративні зміни у верхній частці правої легені та S1-3 лівої легені. Враховуючи анамнез: наслідок механічного ураження легень (забій). Тінь середостіння розташована серединно. Легеневий рисунок посилений, змінений. Корені не структурні. Контури серця, діафрагми чіткі, синуси вільні. Порушення цілісності ребер немає.

При санаційній фіброbronхоскопії: слизова оболонка трахеї яскраво гіперемована, петехіальної висипки немає. Нашарування фібрину з частковою облітерацією просвіту (грибкові?). Слизова оболонка бронхів яскраво гіперемована. Ознак кровотечі немає. Відсановане слизово-гнійне мокротиння, згустки фібрину. У терапію додано флуконазол.

Рентгенологічні та УЗ зміни в легенях найбільш вірогідно пов'язані з кровотечею із судин легень, як наслідок проведення реанімаційних заходів. Кровотеча припинилася, рентгенологічна картина з позитивною динамікою.

При УЗД у правій яремній вені виявлений тромб розміром 2,5 × 1 см, який займав 1/3 отвору вени, результат наведений на рис. 1.

У процесі лікування стан дитини стабільний, у свідомості, ШКГ 15 балів. Продовжуються періодично епізоди амнезій. Гемодинамічно стабільний, АТ 120/75 мм рт.ст., пульс 90–100 за 1 хв. Пульсація на магистральних артеріях задовільна. Дихання спонтанне, ефективне, ЧД 16 за 1 хв. Перкутанна сатурація 99 %.

Живіт м'який. Діурез задовільний. Сечовиділення самостійне. Тромб у правій яремній вені залишається на тлі інфузії гепарину, але стає неоднорідним за своєю структурою і формою.

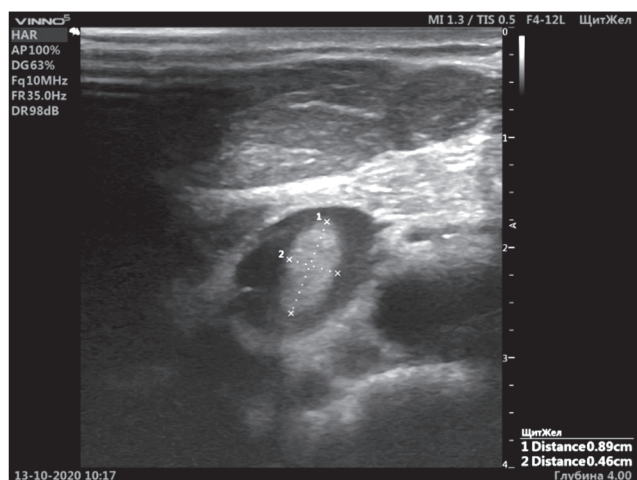
Було призначено лікування відповідно до локального протоколу КНП «КМДКІЛ». Призначена антитромботична терапія: еноксапарин 1 мг/кг кожні 12 годин п/ш. Через 5 днів перебування у ВАІТ дитина виписана у стабільному стані для продовження лікування у відділенні кардіології.

Заключний діагноз: COVID-19. Тромбоз правої яремної вени. Міокардит. Постреанімаційна хвороба. Лакунарний інфаркт лівої гемісфери. Стан після забою (контузії) легень. Судомний синдром? Епілепсія?

**Клінічний випадок 2.** Пацієнт 16 років, звернувся до КНП «КМДКІЛ» зі скаргами на температуру тіла 38,5 °С упродовж 2 тижнів, нездужання, слабкість, першіння в горлі, утруднене носове дихання, зниження апетиту, схуднення більш ніж на 10 кг, біль у суглобах (кульшовому та пальців ніг), важкість при ходьбі.

З анамнезу хвороби: дитина захворіла за 19 днів до госпіталізації, коли відчула слабкість, першіння в горлі, зниження апетиту, підвищення температури тіла до 38,1 °С. Через тиждень був виконаний тест на COVID-19 (+). Протягом 6 днів дитина отримувала азитроміцин, позитивна динаміка відсутня. Пізніше виник біль у суглобах та порушення ходьби. Анамнез життя без особливостей. Спадковість не обтяжена.

При об'єктивному обстеженні стан хворого тяжкий, обумовлений загальноінтоксикаційним синдромом. Млявість, сонливість. Утруднене носове дихання, слизові виділення із носових ходів. Задишки немає. Шкіра бліда, чиста, висипки на шкірі немає. Язик обкладений білим нашаруванням. Слизова ротоглотки помірно гіперемована, мигдалики збільшені, нашарувань на мигдаликах немає. Аускультативно у легенях дихання жорстке, праворуч у нижніх відділах ослаблене, хрипів немає. Тони серця ритмічні, звучні. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, безболісний. Печінка та селезінка не пальпуються. Випорожнення оформлені, без патологічних домішок. Сечовиділення



**Рисунок 1. Клінічний випадок 1.**  
**Тромб у правій яремній вені**



без особливостей. Менінгеальних симптомів та вогнищевої неврологічної симптоматики немає.

Діагноз при госпіталізації: COVID-19 підтверджений лабораторним тестуванням незалежно від тяжкості клінічних ознак або симптомів (вірус ідентифікований). Ювенільний ревматоїдний артрит?

За результатами лабораторних досліджень: виявлено РНК вірусу COVID-2019 у назофарингеальному мазку; швидкий тест на ВІЛ негативний; біохімічний аналіз крові у межах норми; С-реактивний білок позитивний (++++). У клінічному аналізі крові: гемоглобін — 107 г/л; еритроцити — 3,9 Г/л; тромбоцити —  $208 \times 10^9$ /л; лейкоцити —  $15,3 \times 10^9$ /л; швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 37 мм/год.

За результатами інструментальних досліджень: рентгенографія ОГК без особливостей. УЗД грудної клітки: на момент огляду патологічних змін з боку легеневої тканини не виявлено. Респіраторна динаміка повна. Вільна рідина у плевральних порожнинах не візуалізується. УЗД черевної порожнини: ехографічні ознаки збільшення печінки на 2 см. Електрокардіографія: синусова тахікардія. Нормальне положення електричної осі серця. Помірні обмінні зміни у міокарді.

Дитина була консультована лікарем-кардіологом Центру дитячої кардіології та кардіохірургії, проведено ехокардіографію. Попередньо діагностовано: інфекційний ендокардит аортального клапана? Абсцес кореня аорти? Двостулковий аортальний клапан. Невелика аортальна недостатність. Було рекомендовано проведення комп'ютерної томографії (КТ), ЕхоКГ: аортальний клапан двостулковий. Стулки потовщені. Візуалізуються вегетації на АК? Абсцес кореня аорти? Недостатність аортального клапана невелика. Скоротливість ЛШ добра. Порожнини серця не розширені. Діагноз: інфекційний ендокардит аортального клапана? Абсцес кореня аорти? Двостулковий аортальний клапан. Невелика аортальна недостатність.

За результатами проведеного КТ: підтверджено діагноз інфекційного ендокардиту аортального клапана. Абсцес кореня аорти. Дитина виписана з рекомендацією продовжити лікування у Центрі дитячої кардіології та кардіохірургії.

Заключний діагноз: COVID-19. Інфекційний ендокардит аортального клапана. Абсцес кореня аорти.

## Обговорення

Впродовж пандемії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, у дітей спостерігався більш легкий перебіг захворювання порівняно з дорослим населенням. Здебільшого це безсимптомний або легкий перебіг захворювання [18]. Частота безсимптомних форм становить 16–35 % [19]. Ризик госпіталізації дітей з лабораторно підтвердженими випадками становить 0,1–1,8 % [20, 21]. Незважаючи на відносно легкий перебіг порівняно з дорослими перебіг захворювання в дітей, у цій популяції також поширеним є вплив інфекції на серцево-судинну систему, що часто має субклінічний характер.

За даними UNICEF, на червень 2022 року серед загальної кількості 4,4 млн померлих від коронавірусної

хвороби COVID-19 діти та підлітки становлять тільки 0,4 % [22].

Порушення ритму у вигляді аритмій, тахі- та брадикардії належать до поширених порушень у пацієнтів з COVID-19 і здебільшого мають транзиторний характер. Тахіаритмія і тахікардія зустрічаються частіше, і їх частота коливається в межах 34,1–66 %; брадиаритмія і брадикардія виявляються рідше, але також поширені серед хворих із цією патологією: 18,8–43,2 % [23]. У нашому дослідженні це також були найпоширеніші прояви, виявлені у 7,9–20,8 % пацієнтів. Вважається, що порушення ритму у хворих на коронавірусну хворобу можуть бути обумовлені різними механізмами, які включають пряме ураження тканин вірусом через рецептори АПФ 2, цитокиновий вплив, ендокринні порушення, гіпоксію, дизелектролітемію, тромбоемболічний вплив тощо [9]. Порушення ритму асоціюються з тяжким перебігом і несприятливими наслідками у хворих на COVID-19 [23]. За результатами цієї роботи синусова тахікардія асоціювалася з летальним перебігом захворювання: ВШ 53,667 (2,828–1018,368).

У 25,7 % пацієнтів спостерігалось порушення шлуночкової провідності. В усіх випадках воно було представлене блокадою правої ніжки пучка Гіса (БПНПГ). БПНПГ вважається відносно сприятливим варіантом і часто спостерігається у клінічно здорових осіб, але її появу також можуть спровокувати легенева гіпертензія, міокардит, кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця, вроджені вади серця [24]. Клінічне значення БПНПГ досі остаточно не з'ясоване, проте популяційні дослідження свідчать про негативне прогностичне значення щодо ризику смерті від різних причин та розвитку кардіоваскулярної патології [25, 26]. Поширеність БПНПГ у популяції, за даними опублікованих досліджень, варіює в межах 0,24–2,16 % [27–29]. Серед пацієнтів з COVID-19, які перебували під нашим спостереженням, частота БПНПГ становила 25,7 %, що більш ніж удесятеро перевищує середній рівень у популяції. Опубліковані раніше дані також свідчать про високу частоту у пацієнтів з COVID-19 порушень шлуночкової провідності та, зокрема, по пучку Гіса. Так, за даними De Carvalho та співавторів (2021), частота порушень внутрішньошлуночкової провідності серед дорослих пацієнтів становила 16 %, а в роботі Long та співавторів (2021) спостерігали прояви блокади провідності по пучкам Гіса у 12 % хворих [30, 31].

До поширених серед пацієнтів з COVID-19 електрокардіографічних змін належать також відхилення електричної осі серця. De Carvalho та співавтори (2021) зазначають, що порушення положення електричної осі серця вони спостерігали у 6 % пацієнтів і дані зміни асоціювалися з підвищеним ризиком летального перебігу захворювання: ВШ 3,9 (95% ДІ 1,1–11,5);  $p = 0,02$  [32]. У своєму дослідженні ми спостерігали відхилення електричної осі серця у 9,9 %, переважно праворуч. Зміни положення електричної осі в нашій роботі також мали асоціацію з несприятливими наслідками хвороби: ВШ 38,667 (95% ДІ 3,891–384,245).

Іншою частою знахідкою були реполяризаційні порушення, які відмічались у 31,7 % хворих. По-

рушення реполяризації при коронавірусній хворобі COVID-19 можуть виникати через посилену продукцію цитокінів (цитокіновий шторм), ішемію міокарда, порушення електролітного балансу, пряме пошкодження ендотелію та міокарда [31]. Схожі результати ми бачимо й у повідомленнях інших авторів. Частота цих порушень коливається на рівні 26–45 % [29, 33]. Існують дані, які свідчать про несприятливе прогностичне значення реполяризаційних порушень, виявлених при ЕКГ у пацієнтів з COVID-19, з короткостроковою та віддаленою летальністю [33]. Наші дані також свідчать про асоціацію порушень реполяризації з летальним перебігом хвороби: ВШ 27,8 (95% ДІ 1,487–519,895).

Ехокардіографічне дослідження у переважної більшості пацієнтів не виявляло суттєвих змін з боку морфології та функціональних показників. Серед структурних було виявлено: перикардальний випіт — у 9,2 % пацієнтів, гіпертрофія міокарда — у 3,1 %, дилатація камер серця — у 2 %. Серед функціональних змін у 4,1 % хворих ми спостерігали зниження скорочувальної функції ЛШ. Попередні публікації також зазначають, що перикардальний випіт є досить частим симптомом коронавірусної хвороби у дітей. Крім того, у дітей також виявляють порушення скорочувальної функції ЛШ та морфологічні зміни коронарних артерій [34]. В одному з досліджень N. Santarutti та співавтори (2021) повідомляли, що в когорті 294 дітей, які були госпіталізовані з інфекцією COVID-19, у 42 (14,3 %) при ЕхоКГ виявлявся перикардальний випіт [14]. Клінічне значення перикардального випоту залежить від кількості рідини між листками перикарда. При незначній кількості симптоматика може бути відсутня, але подальше збільшення об'єму викликає серцеву дисфункцію та, зрештою, може призводити до тампонади серця. З іншого боку, сама наявність випоту може свідчити про активність патологічного процесу, який його викликав, як-от локальна запальна реакція, системна запальна відповідь, імуноопосередковані механізми тощо [35]. Ми проаналізували прогностичне значення перикардального випоту й виявили, що візуалізація вільної рідини у порожнині перикарда асоціювалася з підвищеним ризиком летального перебігу захворювання: ВШ 8,19 (95% ДІ 1,168–48,875).

Таким чином, інфекція SARS-CoV-2 часто асоціюється з ураженням серцево-судинної системи. У більшості пацієнтів дитячого віку це відбувається у вигляді субклінічних змін, що реєструються під час лабораторних чи інструментальних досліджень, але можливий розвиток маніфестних форм у вигляді міокардиту, ендокардиту, перикардиту, інфаркту, коронариту, тромботичних ускладнень, серцевої недостатності. Застосовуючи прості неінвазивні методи, як-от ЕКГ та ЕхоКГ, при скринінговому обстеженні можливо діагностувати ураження серцево-судинної системи, а також виявляти зміни з боку серцево-судинної системи, які є субклінічними, але можуть мати важливе прогностичне значення щодо несприятливого перебігу захворювання.

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

**Інформація про фінансування.** Робота проводилася за рахунок ресурсів авторів проекту.

## Список літератури

1. Chen Z., Peng Y., Wu X. et al. Comorbidities and complications of COVID-19 associated with disease severity, progression, and mortality in China with centralized isolation and hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health.* 2022 Aug 16. 10. 923485. doi: 10.3389/fpubh.2022.923485.111.
2. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020. 26. 1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
3. Tajbakhsh A., Gheibi Hayat S.M., Taghizadeh H. et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2021. 19(3). 345-357. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>.
4. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology.* 2021. 5(7). 802-810. <https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2020.0950>.
5. Abaturov A., Agafonova E., Krivusha E., Nikulina A. Pathogenesis of COVID-19. *Child's Health.* 2021. 15(2). 133-144. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>.
6. Duarte-Neto A.N., Caldini E.G., Gomes-Gouvêa M.S. et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C. *EclinicalMedicine.* 2021. 35. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100850>.
7. Iwasaki M., Saito J., Zhao H., Sakamoto A., Hirota K., Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation.* 2021. 44(1). 13-34. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01337-3>.
8. Son M.B., Friedman K., Fulton D.R. et al. COVID-19: Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. *UptoDate.* 2023. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis#disclaimerContent>.
9. Rodriguez-Gonzalez M., Castellano-Martinez A., Cascales-Poyatos H.M., Perez-Reviriego A.A. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World Journal of Clinical Cases.* 2020. 8(21). <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i21.5250>.
10. Arizaga-Ballesteros V., Gutierrez-Mendoza M.A., Villanueva-Sugishima K.R., Santos-Guzmán J. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome or Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A New Thread in Pandemic Era. *Global Pediatric Health.* 2021. 8. 2333794X211050311. <https://doi.org/10.1177/2333794X211050311>.
11. Kanmaniraja D., Le J., Hsu K. et al. Review of COVID-19, part 2: Musculoskeletal and neuroimaging man. *Clinical Imaging.* 2021. 79. 300. <https://doi.org/10.1016/J.CLINIMAG.2021.08.003>.
12. Fick T.A., Cua C.L., Lee S. Imaging Findings in Pediatric COVID-19: A Review of Current Literature. *Cardiology and Therapy.* 2022. 11(2). 185-201. <https://doi.org/10.1007/s40119-022-00256-8>.
13. Abi Nassif T., Fakhri G., Younis N.K. et al. Cardiac Manifestations in COVID-19 Patients: A Focus on the Pediatric Population. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology.* 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5518979>.

14. Cantarutti N., Battista V., Adorasio R. et al. Cardiac manifestations in children with Sars-Cov-2 infection: 1-year pediatric multi-center experience. *Children*. 2021. 8(8). <https://doi.org/10.3390/children8080717>.
15. Garcia-Salido A., de Carlos Vicente J.C., Belda Hofheinz S. et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Critical Care (London, England)*. 2020. 24(1). 666. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03332-4>.
16. Moulson N., Petek B.J., Drezner J.A. et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation*. 2021. 144(4). 256-266. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824>.
17. Sirico D., Costenaro P., Di Chiara C. et al. Left ventricle longitudinal strain alterations in asymptomatic or mildly symptomatic pediatric patients with recent SARS-CoV-2 infection. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 22 (Supplement\_1). 2021. 1083-1089. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa356>.167.
18. Koloskova O., Bilous, T., Gopko N., Myroniuk M. COVID-19 pandemic in children of Chernivtsi region: clinical features and annual treatment experience. *Child's Health*. 2021. 16(3). 225-232. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.3.2021.233907>.
19. Nikolopoulou G.B., Maltezos H.C. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Archives of Medical Research*. 2022. 53(1). 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.07.002>.
20. Hardelid P., Favarato G., Wijlaars L. et al. Risk of SARS-CoV-2 testing, PCR-confirmed infections and COVID-19-related hospital admissions in children and young people: birth cohort study. *MedRxiv*. 2021. 12.17.21267350. <https://doi.org/10.1101/2021.12.17.21267350>.
21. Whittaker R., Greve-isdahl M., Bøås H., Suren P., Buanes A. COVID-19 Hospitalization Among Children < 18 Years by Variant Wave in Norway. *Pediatrics*. 2022. 150(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057564>.
22. Child mortality and COVID-19 — UNICEF DATA (n.d.). Retrieved September 3, 2022. <https://data.unicef.org/topic/child-survival/covid-19/>.
23. Douedi S., Mararenko A., Alshami A. et al. COVID-19 induced bradyarrhythmia and relative bradycardia: An overview. *Journal of Arrhythmia*. 2021. 37(4). 888-892. <https://doi.org/10.1002/joa3.12578>.
24. Ikeda T. Right Bundle Branch Block: Current Considerations. *Current Cardiology Reviews*. 2021. 17(1). 24-30. <https://doi.org/10.2174/1573403X16666200708111553>.
25. Rasmussen P.V., Skov M.W., Ghouse J. et al. Clinical implications of electrocardiographic bundle branch block in primary care. *Heart (British Cardiac Society)*. 2019. 105(15). 1160-1167. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314295>.
26. Xiong Y., Wang L., Liu W., Hankey G.J., Xu B., Wang S. The Prognostic Significance of Right Bundle Branch Block: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clinical Cardiology*. 2015. 38(10). 604-613. <https://doi.org/10.1002/clc.22454>.
27. Liu L., Okamura T., Kadowaki T. et al. Bundle branch block and other cardiovascular disease risk factors: US-Japan comparison. *International Journal of Cardiology*. 2015. 143(3). 432-440. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.022>.
28. Haataja P., Niku, K., Kähönen M. et al. Prevalence of ventricular conduction blocks in the resting electrocardiogram in a general population: the Health 2000 Survey. *International Journal of Cardiology*. 2013. 167(5). 1953-1960. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.024>.
29. Qiao Q., Lin J., Chen N. et al. Bundle branch block and nonspecific intraventricular conduction delay prevalence using Chinese nationwide survey data. *The Journal of International Medical Research*. 2022. 50(8). 3000605221119666. <https://doi.org/10.1177/03000605221119666>.
30. De Carvalho H., Leonard-Pons L., Segard J. et al. Electrocardiographic abnormalities in COVID-19 patients visiting the emergency department: a multicenter retrospective study. *BMC Emergency Medicine*. 2021a. 21(1). 141. <https://doi.org/10.1186/s12873-021-00539-8>.
31. Long B., Brady W.J., Bridwell R.E. et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021. 41. 96. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2020.12.060>.
32. De Carvalho H., Leonard-Pons L., Segard J. et al. Electrocardiographic abnormalities in COVID-19 patients visiting the emergency department: a multicenter retrospective study. *BMC Emergency Medicine*. 2021b. 21(1). 1-7. <https://doi.org/10.1186/S12873-021-00539-8/TABLES/3>.
33. Vandenberg B., Engelen M.M., Van De Sijpe G. et al. Repolarization abnormalities on admission predict 1-year outcome in COVID-19 patients. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*. 2021. 37. 100912. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100912>.
34. Kohli U., Lodha R. Cardiac Involvement in Children With COVID-19. *Indian Pediatrics*. 2020. 57(10). 936-940. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1998-0>.
35. Shahid R., Jin J., Hope K., Tunuguntla H., Amdani S. Pediatric Pericarditis: Update. *Current Cardiology Reports*. 2023. 25(3). 157-170. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01839-0>.

Отримано/Received 04.07.2023

Рецензовано/Revised 13.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.07.2023 ■

**Information about authors**

Vitalii Yevtushenko, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: evv1972@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>

Iryna Seriakova, Assistant at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ikovaliukh@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>

Sergiy Kramarov, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>

Nataliia Kyrytsia, PhD, Assistant at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.tashakyrtsia@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-5079-0292>

Valerii Shadrin, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: valera190f116@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-1228-9484>

Oleksandr Voronov, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dok\_voronov@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0003-3637-9956>

**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 at the expense of the project authors.



V.V. Yevtushenko, I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov, N.S. Kyrytsia, V.O. Shadrin, O.O. Voronov  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Cardiovascular disorders in children with COVID-19

**Abstract. Background.** The purpose of the work is to study the prevalence of cardiac disorders in hospitalized children with coronavirus disease (COVID-19). **Materials and methods.** A retrospective, cohort, monocenter study of the medical records of children who underwent inpatient treatment between September and December 2021 at the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital was conducted. For our study, we selected the medical records of patients with polymerase chain reaction-confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and the presence of at least one result of cardiac activity examination by electrocardiography (ECG) and/or echocardiography. The first study of cardiac activity by ECG and/or echocardiography was carried out in the first three days of inpatient treatment. Standard methods of descriptive statistics were used for data processing. Non-parametric statistical methods (Mann-Whitney test, chi-square, Pearson's exact test) were used for mathematical analysis. The research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki principles. The study was approved by the bioethics committee of the hospital. **Results.** Among 305 children hospitalized with a diagnosis of U07.1 (2019-nCoV acute respiratory disease), there were selected 195 medical histories of patients aged 15 days to 18 years (median of 5.37 years), who were examined for cardiac activity by ECG and/or echocardiography. The most common changes were rhythm disturbances in the form of sinus tachycardia (20.8 %), bradycardia (11.9 %) and sinus arrhythmia (7.9 %), ventricular conduction disorders (25.7 %), deviation of the electrical axis of the heart (10.9 %) and repolarization disorders (31.7 %). During echocardiographic examination, structural

abnormalities in the form of myocardial hypertrophy were detected in 3.1 % of patients, dilated heart chambers in 2 %, and pericardial effusion in 9.2 %. Among the functional changes, we observed: a decrease in left ventricular contractility in 4.1 % of cases, in cardiac output in 28.6 %, and an increase in total peripheral resistance in 41.8 %. Heart rhythm disturbances in the form of sinus tachycardia, deviation of the electrical axis of the heart, a decrease in the amplitude of the ECG waves, repolarization disorders, and pericardial effusion were associated with an increased risk of death in children with COVID-19. Clinical cases of cardiovascular complications in the form of jugular vein thrombosis and infectious endocarditis illustrate the role of the cardiovascular system in the pathogenesis of coronavirus disease. **Conclusions.** SARS-CoV-2 infection is often associated with damage to the cardiovascular system. In most pediatric patients, this occurs in the form of subclinical changes registered during laboratory or instrumental studies, but the development of manifest forms such as myocarditis, endocarditis, pericarditis, heart attack, coronary disease, thrombotic complications, and heart failure is possible. Using simple non-invasive methods (ECG and echocardiography) during screening, it is possible to diagnose damage to the cardiovascular system, as well as to detect changes in the cardiovascular system, which are subclinical, but can have an important prognostic value regarding the adverse course of the disease in children, which are hospitalized with SARS-CoV-2 infection.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; children; electrocardiography; echocardiography; laboratory and instrumental diagnosis; complications; state of the cardiovascular system

## Персоналізована генотип-асоційована діагностика прогресування atopічного маршу в дітей

**Резюме. Актуальність.** Атопічний марш (АМ) — це прогресування atopічних хвороб (АХ) від моно-органних фенотипів (МОФ), зазвичай atopічного дерматиту (АД), до поєднання з алергічним ринітом/ринокон'юктивітом (АР/АРК) і бронхіальною астмою (БА) у повний поліорганний фенотип (ПОФ) АД+АР/АРК+БА. При цьому стартовим і базовим МОФ АМ є АД. Підґрунтям АХ і АМ є генотип людини, зокрема одонуклеотидні варіанти (SNV — single nucleotide variants (англ.)) генів, які зумовлюють схильність до розвитку фенотипів АХ. Зокрема, це SNV тимічного стромального лімфоциту (TSLP) і орозомукоїд-1-подібного білка 3 (ORMDL3): SNV rs\_11466749 TSLP і rs\_7216389 ORMDL3. **Метою** даного дослідження було визначити асоціації та ризики розвитку ПОФ АМ АД+АР/АРК і АД+АР/АРК+БА відносно базового МОФ АД і один щодо одного в дітей при різних генотипах SNV rs\_11466749 TSLP і rs\_7216389 ORMDL3. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 232 дитини віком від 3 до 18 років — 127 осіб основної групи та 105 — контрольної групи. Основну групу становили 127 дітей трьох досліджуваних фенотипів АМ: 1 МОФ АД (n = 58) і 2 ПОФ: АД+АР/АРК (n = 43) і АД+АР/АРК+БА (n = 26). Контрольну групу становили 105 дітей без АХ, хворих на патологію шлунково-кишкового тракту. Усім дітям груп дослідження був проведений букальний зскрібок матеріалу ДНК, з яким була проведена полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі з рестриктивною довжиною фрагменту поліморфізму для визначення генотипів SNV-кандидатів: А/А, А/Г, Г/Г rs\_11466749 TSLP і С/С, С/Т, Т/Т rs\_7216389 ORMDL3. Для статистичної обробки отриманих результатів були використані критерії  $\chi^2$  Пірсона і точний критерій Фішера, коефіцієнт контингенції Бравайса — Пірсона (r), логістичний регресійний аналіз з визначенням показника співвідношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (95% CI), ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) з 95% довірчим інтервалом і операційних характеристик — чутливості й специфічності. За критичний рівень статистичної значущості результатів під час перевірки усіх гіпотез прийнято  $p < 0,05$ , тенденцію до вірогідності визначали при  $p = 0,05-0,1$ . **Результати.** Були зафіксовані такі статистично значимі відмінності в зустрічальності генотипів відносно контрольної групи: для ПОФ АД+АР/АРК: SNV rs\_7216389 ORMDL3: С/С — 14,0 %, Т/Т — 39,5 % до 27,6 і 15,2 % відповідно ( $p = 0,08$  і  $p < 0,01$ ); для ПОФ АД+АР/АРК+БА: SNV rs\_11466749 TSLP: А/А — 77,0 %, А/Г — 11,5 % до 50,5 і 45,7 % відповідно ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$ ). Між фенотипами основної групи були зафіксовані такі статистично значимі відмінності в зустрічальності генотипів: АД+АР/АРК і АД: Г/Г rs\_11466749 TSLP — 9,3 і 1,7 % ( $p = 0,08$ ), Т/Т rs\_7216389 ORMDL3 — 39,5 і 19,0 % ( $p < 0,05$ ); АД+АР/АРК+БА і АД: SNV rs\_11466749 TSLP: А/А — 77,0 і 55,2 % ( $p = 0,06$ ), А/Г — 11,5 і 43,1 % ( $p < 0,01$ ), Г/Г — 11,5 і 1,7 % ( $p = 0,09$ ). Були встановлені такі асоціації між ПОФ АМ і МОФ АД: АД+АР/АРК відносно АД: Г/Г rs\_11466749 TSLP —  $r = 0,173$  ( $p = 0,08$ ), Т/Т rs\_7216389 ORMDL3 —  $r = 0,227$  ( $p < 0,05$ ); АД+АР/АРК+БА відносно АД: SNV rs\_11466749 TSLP: А/А —  $r = 0,207$  ( $p = 0,06$ ), А/Г —  $r = -0,310$  ( $p < 0,01$ ), Г/Г —  $r = 0,213$  ( $p = 0,09$ ). Були визначені такі значимі ризики розвитку ПОФ АМ відносно МОФ АД: АД+АР/АРК відносно АД: Г/Г rs\_11466749 TSLP —  $OR = 5,85$  (95% CI 0,63–54,31,  $p = 0,08$ ), Т/Т rs\_7216389 ORMDL3 —  $OR = 2,79$  (95% CI 1,14–6,85,  $p < 0,05$ ); АД+АР/АРК+БА відносно АД: SNV rs\_11466749 TSLP: А/А —  $OR = 2,71$  (95% CI 0,95–7,73,  $p = 0,06$ ), А/Г —  $OR = 0,17$  (95% CI 0,05–0,64,  $p < 0,01$ ), Г/Г —  $OR = 7,43$  (95% CI 0,73–75,23,  $p = 0,09$ ). **Висновки.** Носії генотипу Г/Г rs\_11466749 TSLP з тенденцією до вірогідності мають пряму асоціацію і підвищений до 5,85 раз

ризик розвитку ПОФ АД+АР/АРК відносно МОФ АД. Носії генотипу T/T rs\_7216389 *ORMDL3* мають вірогідну пряму асоціацію та підвищений до 2,79 разів ризик розвитку ПОФ АД+АР/АРК відносно МОФ АД. Ризик розвитку повного ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно базового МОФ АД визначається різними варіантами *SNV rs\_11466749 TSLP*: A/A і G/G з тенденцією до вірогідності мають прямі слабкі асоціації та підвищують даний ризик до 2,71 і 7,43 разів відповідно, а A/G має вірогідно пряму негативну слабку асоціацію і знижує цей ризик до 0,17 разів.

**Ключові слова:** atopічний марш; діти; фенотипи; однонуклеотидні варіанти; тимічний стромальний лімфоцитин; орозомукоїд-1-подібний білок 3

## Вступ

Атопічний марш (АМ) є лінійним прогресуванням atopічних хвороб (АХ), і найчастіше стартовим або базовим фенотипом є моноорганний фенотип (МОФ) atopічного дерматиту (АД), до якого потім приєднуються харчова алергія, алергічний риніт/ринокон'юнктивіт (АР/АРК) і бронхіальна астма (БА) [1, 2]. АХ можуть маніфестувати в різних послідовностях, формуючи різні клінічні фенотипи АМ [3]. Ці фенотипи можуть включати одну нозологію АМ — моноорганні фенотипи або декілька станів — поліорганні фенотипи (ПОФ) [4]. На даний момент у всіх галузях медицини впроваджується персоналізований підхід до лікування пацієнта та його хвороб. Відносно АМ це означає поділ на окремі фенотипи на основі ендотипів (комплексу біомаркерів) для більш точної персоналізованої діагностики й лікування [5]. Проте досі залишається остаточно не висвітленим питання, чи є зв'язок між фенотипами АМ і яка його природа — хронологічна або причинно-наслідкова [6]. З огляду на те, що АД є першим і класичним початковим АХ і фенотипом АМ, стратегії профілактики АМ полягають у недопущенні виникнення АД шляхом укріплення шкірного бар'єра емоліентами (первинна профілактика), недопущенні прогресування АД у ПОФ АМ з використанням проактивної терапії топічними препаратами глюкокортикостероїдів та інгібіторів кальциневрину (вторинна профілактика) та купіруванні загострень ПОФ АМ, включно з АР/АРК і БА, застосуванні імуносупресивних препаратів (третинна профілактика) [7–9].

Проте на даний час невисвітленим є питання персоналізованої предиктивної діагностики, асоційованої з генотипними однонуклеотидними варіантами (single nucleotide variants — *SNV* (англ.) генів-кандидатів для АМ загалом і його окремих фенотипів зокрема [10].

Перспективними *SNV*-кандидатами в розвитку АХ загалом і фенотипів АМ зокрема є rs\_11466749 гена тимічного стромального лімфоцитину (*TSLP*) і rs\_7216389 гена орозомукоїд-1-подібного білка 3, або сфінголіпідного регулятора біосинтезу (*ORMDL3*).

*SNV* першого гена присвячено відносно небагато досліджень за останні десятиріччя, при цьому вони підтверджують індуктивну роль у розвитку різних фенотипів АМ різних його варіантів [10–12]. Продукт гена *TSLP* стимулює субпопуляцію CD11b (+) дендроцитів у шкірі, що стимулює продукцію тимус- та активіцію регульованого хемокіну і збільшує продукцію С-С мотивного хемокінового рецептора 7 — кумулятивно. Вищевказаний процес призводить до дозрівання як дендроцитів, так і Т- і В-лімфоцитів у регіонарних лімфатичних вузлах шкіри з поляризацією до осі

Т-хелперів 2-го типу і розвитком atopічного алергічного запалення [13]. Дослідження останнього десятиріччя показали значиму участь *SNV TSLP* та епігенетичних дефектів метилювання в розвитку фенотипу, тяжкості й персистенції АД [14]. Водночас більшість даних робіт стосується дорослих людей і фенотипів АМ з БА і АР/АРК; і лише деякі з них описують асоціації *SNV TSLP* з АД у молодих дорослих жінок, а не в дітей [15]. У власному дослідженні була показана роль генотипних варіантів A/A, G/G і A/G *SNV rs\_11466749* гена *TSLP* у розвитку МОФ АД, БА і АР/АРК і ПОФ АД+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА у дітей: було виявлено підвищений ризик розвитку ПОФ АМ у носіїв гомозиготного генотипу A/A і підвищення ризику розвитку МОФ АМ у носіїв гетерозиготного генотипу A/G [16].

Іншим важливим компонентом патогенезу фенотипів АМ у дітей є ген *SNV ORMDL3*, який кодує білок, що регулює біосинтез сфінголіпідів. Він знаходиться в хромосомному регіоні 17q12-21, для якого доведена роль у розвитку БА, але не АР/АРК [17]. У даному дослідженні було доведено, що вказаний вище хромосомний регіон, зокрема *SNV rs8076131* гена *ORMDL3*, відповідальний за розвиток БА, але не АР у популяції хань. До того ж один з метааналізів останнього десятиріччя вказує на відсутність прямих зв'язків між хромосомним локусом 17q12-21 і виникненням БА в дитячому віці — автори роблять висновок про необхідність досліджень *SNV* генів даного локусу на дитячих популяціях мультиетнічного походження для визначення асоціацій між генотипами і фенотипами БА і загальної генетичної архітектури даного локусу [18]. В одному з останніх власних досліджень було встановлено роль генотипних варіантів C/T і T/T rs\_7216389 *ORMDL3* у розвитку АМ: вони збільшують ризик розвитку фенотипів різних АХ порівняно з дітьми контрольної групи без atopії; а гомозиготний генотип T/T rs\_7216389 *ORMDL3* має протективний ефект щодо розвитку МОФ АД, знижуючи його відносно ПОФ АД+АР/АРК [19].

Водночас на сьогодні бракує досліджень комплексного впливу *SNV TSLP* і *ORMDL3* на розвиток фенотипів АМ у дітей, зокрема в Україні.

Тому метою даного дослідження було визначення асоціацій і ризиків розвитку ПОФ АМ: АД+АР/АРК і АД+АР/АРК+БА у дітей відносно базового МОФ АД і один щодо одного при різних генотипах *SNV rs\_11466749* гена *TSLP* і rs\_7216389 гена *ORMDL3*.

## Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 2 групи дітей — основна й контрольна. Основну групу становили 127 дітей, хворих на 3 фенотипи АМ: МОФ АД (n = 58) і ПОФ:



АД+АР/АРК (n = 43) і АД+АР/АРК+БА (n = 26). Діагнози АХ були підтверджені лабораторними аналізами на загальний і специфічний імуноглобулін Е, інструментально — за допомогою спірометрії, пікфлоуметрії та проби на видихуваний монооксид азоту (FeNO) при БА. Контрольну групу становили 105 дітей без клінічних або лабораторних ознак atopії, хворих на функціональну й органічну патологію травної системи: функціональну диспепсію, гострий і хронічний гастрит і/або дуоденіт, виразкову хворобу шлунка або дванадцятипалої кишки, функціональні розлади жовчного міхура і/або сфінктера Одді. Параклінічними критеріями включення для обох груп були вік від 3 до 18 років. Для визначення ризику розвитку ПОФ АМ як група порівняння була використана когорта пацієнтів з МОФ АД.

Основна група пацієнтів була набрана на базі кафедри педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпровська державна медична академія МОЗ України» (зараз — Дніпровський державний медичний університет), консультативно-діагностичного і дитячого стаціонарного відділень алергоцентру КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради» (м. Дніпро, Україна). Пацієнти контрольної групи були набрані на базі відділення дитячої гастроентерології КНП «Міська клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради» (м. Дніпро, Україна). Перед проведенням досліджень батьки або інші законні представники дітей підписали добровільну інформовану згоду на діагностичні медичні втручання згідно з Гельсінською декларацією з прав людини в останній редакції, прийнятою на Генеральній асамблеї № 64 Всесвітньої медичної асоціації (жовтень 2013 р., Форталеза (Бразилія)), і Універсальною декларацією з біоетики та прав людини, прийнятою на засіданні ЮНЕСКО (жовтень 2005 року, Париж (Франція)).

Після підписання дозвільних документів усім пацієнтам основної та контрольної групи був проведений букальний зскрібок — мазок слизової оболонки порожнини рота одноразовим зондом з бавовняним покриттям. Отриманий матеріал з епітеліоцитами слизової оболонки, що містили ДНК досліджуваних пацієнтів, був заморожений у холодоильному обладнанні при тем-

пературі  $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; після накопичення досліджуваного матеріалу від усіх пацієнтів він був транспортований зі збереженням температурного ланцюга до спеціалізованої лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Після виділення супернатанту ДНК з матеріалу букального зскрібка за допомогою набору для виділення ДНК NeoPrep<sup>100</sup> DNA він був підданий дискримінаційному алейному аналізу на аналізаторах ампліфікації в реальному часі для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) Applied Biosystems 7500. Для проведення зазначеної ПЛР були застосовані сертифіковані набори праймерів C\_31152869\_10 і C\_29062108\_10 (TaqMan™) на визначення генотипів А/А, А/Г і Г/Г SNV rs\_11466749 гена *TSLP* і С/С, Т/Т і С/Т rs\_7216389 гена *ORMDL3*.

Отримані в процесі дослідження результати: розподіл за віком, статтю і зустрічальністю генотипів А/А, А/Г і Г/Г SNV rs\_11466749 *TSLP* і С/С, Т/Т і С/Т rs\_7216389 *ORMDL3* в основній групі загалом, її когортах і в контрольній групі подані у вигляді відносних величин (%), n). Для визначення асоціацій між ПОФ АМ АД+АР/АРК і АД+АР/АРК+БА відносно МОФ АД був використаний коефіцієнт контингенції Бравайса — Пірсона (g). Для визначення ризиків розвитку ПОФ АМ АД+АР/АРК і АД+АР/АРК+БА відносно МОФ АД використаний логістичний регресійний аналіз з визначенням показника співвідношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (95% CI). Для підтвердження прогностичної цінності визначених показників ризику виконувався ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) з 95% довірчим інтервалом та операційних характеристик — чутливості (Se) і специфічності (Sp). За граничний рівень статистичної значущості результатів під час перевірки усіх OR, AUC, Se і Sp прийнято  $p < 0,05$ , тенденцію до вірогідності визначали при  $p = 0,05-0,1$ .

Усі вищезазначені статистичні операції проведені за допомогою ліцензованого програмного забезпечення Statistica v.6.1 (ліцензійний № AGAR909E415822FA, Statsoft Inc., США) і MedCalc Software trial version 22.003 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

**Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за статтю між когортами основної та контрольної груп**

Фенотип		Стать		Разом
		Жіноча	Чоловіча	
АД	n	26	32	58
	%	44,8	55,2	100,0
АД+АР/АРК	n	17	26	43
	%	39,5	60,5	100,0
АД+АР/АРК+БА	n	7	19	26
	%	26,9	73,1	100,0
Контрольна група	n	42	63	105
	%	40,0	60,0	100,0

**Примітка:** при усіх порівняннях розподілу між основною і контрольною групами  $p > 0,05$  (за критерієм  $\chi^2$ ).

## Результати

У табл. 1 подані результати гендерного розподілу між когортами основної та контрольної груп.

Як можна бачити з табл. 1, між МОФ і ПОФ АМ і контрольною групою не було зафіксовано суттєвих відмінностей, але спостерігалось переважання хлопчиків, з більшою тенденцією до цього в когорті ПОФ АД+АР/АРК+БА.

У табл. 2 наведені дані вікового розподілу серед когорт основної та контрольної груп.

Як видно з табл. 2, і МОФ, і ПОФ АМ мають вірогідні відмінності за віком один щодо одного, при цьому тільки фенотип АД вірогідно відрізнявся від контрольної групи за віковим складом.

У табл. 3 подані результати зустрічальності генотипних варіантів SNV A/A, A/G і G/G SNV rs\_11466749 *TSLP* і C/C, C/T і T/T rs\_7216389 *ORMDL3* у всіх когортах основної та контрольної груп. З неї видно, що генотипи A/A і A/G rs\_11466749 *TSLP* є найчастішими

як при МОФ, так і при ПОФ АМ, а також у контрольній групі. При цьому вірогідні розходження зустрічальності цих генотипів порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ) спостерігались лише при фенотипі АД+АР/АРК+БА. Для ПОФ АД+АР/АРК істотні відмінності були отримані для гомозиготних генотипів C/C і T/T rs\_7216389 *ORMDL3* ( $p = 0,076$  і  $p < 0,01$  відповідно); вірогідних відмінностей за генотипом C/T rs\_7216389 *ORMDL3* визначено не було. Як не було визначено вірогідних відмінностей за жодним вивченим генотипом при фенотипі АД порівняно з контрольною групою ( $p > 0,05$  при усіх порівняннях).

Серед когорт основної групи були встановлені такі статистично значущі відмінності: між МОФ АД і ПОФ АД+АР/АРК — за генотипом G/G SNV rs\_11466749 *TSLP* — з тенденцією до вірогідності ( $p = 0,08$ ) і вірогідно T/T SNV rs\_7216389 *ORMDL3* ( $p < 0,05$ ); між МОФ АД і ПОФ АД+АР/АРК+БА — за генотипами SNV rs\_11466749 *TSLP*: з тенденцією до вірогіднос-

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за віком між фенотипами основної та контрольної груп

Фенотип		Вік, роки				Статистична значущість відмінностей між групами (p)*			
		0–3	4–6	7–11	12–18	АД	АД+АР/АРК	АД+АР/АРК+БА	Контрольна
АД	n	7	24	20	7	–	< 0,01	< 0,001	< 0,001
	%	12,1	41,3	34,5	12,1				
АД+АР/АРК	n	1	8	20	14	< 0,01	–	< 0,05	> 0,05
	%	2,3	18,6	46,5	32,6				
АД+АР/АРК+БА	n	2	0	10	14	< 0,001	< 0,05	–	> 0,05
	%	7,7	0,0	38,5	53,8				
Контрольна група	n	2	14	32	57	< 0,001	> 0,05	> 0,05	–
	%	1,9	13,3	30,5	54,3				

Примітка: \* — за критерієм  $\chi^2$ .

Таблиця 3. Структура генотипних варіантів rs\_11466749 *TSLP* і rs\_7216389 *ORMDL3* при фенотипах atopічного маршу в дітей в основній і контрольній групах

Фенотип		rs_11466749 <i>TSLP</i>			rs_7216389 <i>ORMDL3</i>		
		A/A	A/G	G/G	C/C	C/T	T/T
АД	n	32	25	1	12	35	11
	%	55,2	43,1	1,7	20,7	60,3	19,0
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
АД+АР/АРК	n	24	15	4	6	20	17
	%	55,8	34,9	9,3	14,0	46,5	39,5
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	<b>0,08</b>	> 0,05	<b>&lt; 0,01</b>
АД+АР/АРК+БА	n	20	3	3	4	17	5
	%	77,0	11,5	11,5	15,4	65,4	19,2
	p	<b>&lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,01*</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Контрольна група	n	53	48	4	29	60	16
	%	50,5	45,7	3,8	27,6	57,1	15,2

Примітки: p — статистична значущість відмінностей порівняно з контрольною групою за критерієм  $\chi^2$ ; \* — за точним критерієм Фішера.

ті за гомозиготними A/A ( $p = 0,06$ ) і G/G ( $p = 0,09$ ), і вірогідно за гетерозиготним A/G ( $p < 0,01$ ); між ПОФ АД+АР/АРК і АД+АР/АРК+БА — з тенденцією до вірогідності за гомозиготними генотипами A/A SNV rs\_11466749 TSLP ( $p = 0,08$ ) і T/T SNV rs\_7216389 ORMDL3 ( $p = 0,08$ ), і вірогідно за гетерозиготним генотипом A/G SNV rs\_11466749 TSLP ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

За результатами кореляційного й однофакторного логістичного аналізу визначені асоціації та ризики (шанси) розвитку фенотипів АМ у дітей відносно одного. З табл. 4–6 видно, що гомозиготні генотипи G/G rs\_11466749 TSLP і T/T rs\_7216389 ORMDL3 мають слабкі зв'язки й підвищують ризики розвитку ПОФ АД+АР/АРК відносно МОФ АД. Гомозиготні генотипи A/A і G/G SNV rs\_11466749 TSLP підвищують ризик, а гетерозиготний генотип A/G SNV rs\_11466749 TSLP знижує ризик розвитку повного ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно МОФ АД. Нарешті, досліджувані SNV мають наступний вплив на ризик розвитку повного ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно ПОФ АД+АР/АРК: A/A rs\_11466749 TSLP підвищує, а A/G rs\_11466749 TSLP і T/T rs\_7216389 ORMDL3 знижують даний ризик відповідно.

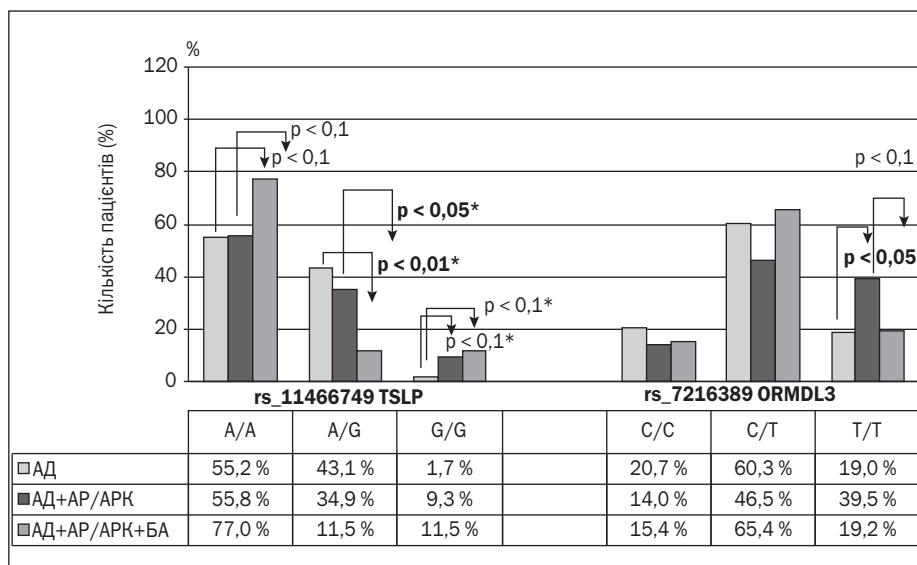
Дані табл. 4–6 демонструють, що прогностичний потенціал визначених генотип-асоційованих показників розвитку ПОФ АМ у дітей один щодо одного був оцінений за допомогою ROC-аналізу. За його результатами підтверджена статистично значуща прогностична цінність генотипу T/T rs\_7216389 ORMDL3 у розвитку ПОФ АД+АР/АРК відносно МОФ АД ( $AUC = 0,603$ ,  $p < 0,05$ ), а також генотипів A/A і A/G SNV rs\_11466749 TSLP SNV у розвитку повного ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно МОФ АД ( $AUC = 0,609$ ,  $p < 0,05$ , і  $AUC = 0,658$ ,  $p < 0,001$ ). При цьому останні критерії мають високу чутливість (77,0 і 88,5 % відповідно), але низьку специфічність (44,8 і 43,1 %), у той

час як прогнозування розвитку ПОФ АД+АР/АРК відносно МОФ АД за генотипом T/T rs\_7216389 ORMDL3, навпаки, забезпечує високу специфічність (81,0 %) на тлі низької чутливості (39,5 %). Аналіз прогностичної значущості носійства гомозиготних генотипів G/G rs\_11466749 TSLP у розвитку ПОФ АД+АР/АРК і повного ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно МОФ АД показав їх високу специфічність (по 98,3 %) і дуже низьку чутливість (9,3 і 11,5 %) при  $p > 0,1$ .

Аналогічні прогностичні характеристики (високу чутливість і низьку специфічність) для оцінки ймовірності розвитку повного ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно ПОФ АД+АР/АРК мають гомозиготні генотипи A/A rs\_11466749 TSLP (76,9 і 44,2 %) і T/T rs\_7216389 ORMDL3 (80,8 і 39,5 %), а також гетерозиготний генотип A/G rs\_11466749 TSLP (88,5 і 34,9 %).

### Обговорення

У поданому власному дослідженні показано роль різних генотипів SNV rs\_11466749 TSLP і rs\_7216389 ORMDL3 у розвитку ПОФ АМ відносно базового МОФ АД і фінального або повного ПОФ АД+АР/АРК+БА відносно АД+АР/АРК. Отримані результати, описані вище, мають неоднорідність зв'язків з отриманими в дослідженнях на інших етнічних популяціях: так, Won I. Нео та співавт. у 2018 р. провели повноекзомне секвенування SNV TSLP за декількома блоками на 20 дорослих пацієнтах з АД і 20 особах з іншими фенотипами АМ як контрольною групою [11]. Було встановлено, що 2 гаплотипні блоки (rs3806933 і rs2289276; rs11466749 і rs11466750) не обумовили асоціації між АД і іншими фенотипами АМ. Аналогічні результати були отримані на японській, китайській, турецькій і коста-ріканській популяціях з поміткою про підвищення ризику розвитку фенотипів АМ без АД за відсутності даних SNV. Відмінність власного дослідження полягає в дослідженні одного екзонного SNV rs\_11466749 TSLP на дитячій популяції в Україні, яка дозволила виявити вірогідні або з тенденціями до вірогідності асоціації та збільшення ризику розвитку ПОФ АД+АР/АРК і АД+АР/АРК+БА до МОФ АД при гомозиготному генотипі G/G SNV rs\_11466749 TSLP до 5,85 (0,63–54,31) і 7,43 (0,73–75,23) рази відповідно. Гомозиготний генотип A/A SNV rs\_11466749 TSLP з тенденцією до вірогідності підвищує ризики розвитку фенотипів АД+АР/АРК+БА відносно АД і АД+АР/АРК до 2,71 (0,95–7,73) і 2,64 (0,88–7,87) рази відповідно. Гетерозиготний генотип A/G rs\_11466749 TSLP вірогідно знижує ризик розвитку АД+АР/АРК+БА



**Рисунок 1. Порівняння частоти зустрічальності генотипних варіантів rs\_11466749 TSLP і rs\_7216389 ORMDL3 при фенотипах атопічного маршу в дітей основної групи**

**Примітки:** p — статистична значущість відмінностей між фенотипами АМ за критерієм  $\chi^2$ ; \* — за точним критерієм Фішера.

відносно АД і АД+АР/АРК+БА відносно АД+АР/АРК до 0,17 (0,05–0,64) і 0,24 (0,06–0,95) відповідно. Отже, перевагою власного дослідження є інструменти персоналізованої діагностики розвитку конкретних ПОФ АМ у дітей відносно МОФ АД і АД+АР/АРК+БА відносно АД+АР/АРК.

У метааналізі Н. Shi та співавт. (2018) [20] про асоціації поліморфізмів гена *ORMDL3*, зокрема rs\_7216389 *ORMDL3*, були опрацьовані всі дослідження, які включали rs7216389, rs11650680, rs12603332 гена *ORMDL3* і клінічні випадки БА або візінгу в дітей і дорослих у літературних базах PubMed, EMBASE, Elsevier і Wanfang починаючи з 2014 року. Отримані дані вказали на вірогідно підвищений ризик розвитку БА у дітей — носіїв генотипів Т/Т і Т/С rs\_7216389 *ORMDL3* до 1,70 (95% CI 1,47–1,97) і 1,30 (95% CI 1,13–1,48) відповідно; аналогічні дані були отримані для дорослих носіїв геноти-

пу Т/Т rs\_7216389 *ORMDL3*. Натомість носії Т-алелю (генотипи Т/Т і Т/С) rs11650680 і rs12603332, включно з дітьми, мають знижений ризик розвитку БА — до 0,78 (95% CI 0,64–0,95) і 0,85 (95% CI 0,74–0,97) рази відповідно. Недоліками вищенаведеного метааналізу є відсутність даних про поєднані з БА інші нозології АМ, якщо вони мали місце, зокрема, у дітей. Отже, перевагою власного дослідження є порівняння ризику розвитку різних фенотипів АМ у дітей при носійстві гомозиготних і гетерозиготних генотипів SNV rs\_11466749 *TSLP* і rs\_7216389 *ORMDL3*. Так, ризик розвитку фінального ПОФ АМ АД+АР/АРК+БА (який включає астму) має різновекторність асоціацій і ризику розвитку: відносно базового МОФ АМ з тенденцією до вірогідності його збільшують гомозиготні генотипи rs\_11466749 *TSLP*: А/А — до 2,71 (95% CI 0,95–7,73) і G/G — до 7,43 (95% CI 0,73–75,23), а вірогідно змен-

**Таблиця 4. Статистичні характеристики генотип-асоційованого прогнозу розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК відносно моноорганного АД у дітей**

Генотип	Кореляційний аналіз	Логістичний регресійний аналіз	ROC-аналіз		
	r (p)	OR (95% CI)	AUC (95% CI)	p <sub>1</sub>	Se/Sp (%)
G/G rs_11466749 <i>TSLP</i>	0,173 (p = 0,08)	5,85 (0,63–54,31)	0,538 (0,491–0,585)	0,11	9,3/98,3
T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	0,227 (p < 0,05)	2,79 (1,14–6,85)	0,603 (0,513–0,693)	<b>&lt; 0,05</b>	39,5/81,0

**Примітки:** тут і в табл. 5, 6: p — статистична значущість коефіцієнта кореляції; AUC (95% CI) — площа під ROC-кривою з 95% довірчим інтервалом; p<sub>1</sub> — статистична значущість AUC; Se/Sp — чутливість/специфічність критерію.

**Таблиця 5. Статистичні характеристики генотип-асоційованого прогнозу розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА відносно моноорганного АД у дітей**

Генотип	Кореляційний аналіз	Логістичний регресійний аналіз	ROC-аналіз		
	r (p)	OR (95% CI)	AUC (95% CI)	p <sub>1</sub>	Se/Sp (%)
A/A rs_11466749 <i>TSLP</i>	0,207 (p = 0,06)	2,71 (0,95–7,73)	0,609 (0,504–0,714)	<b>&lt; 0,05</b>	77,0/44,8
A/G rs_11466749 <i>TSLP</i>	-0,310 (p < 0,01)	0,17 (0,05–0,64)	0,658 (0,568–0,748)	<b>&lt; 0,001</b>	88,5/43,1
G/G rs_11466749 <i>TSLP</i>	0,213 (p = 0,09)	7,43 (0,73–75,23)	0,549 (0,484–0,614)	0,14	11,5/98,3

**Таблиця 6. Статистичні характеристики генотип-асоційованого прогнозу розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА відносно поліорганного АД+АР/АРК у дітей**

Генотип	Кореляційний аналіз	Логістичний регресійний аналіз	ROC-аналіз		
	r (p)	OR (95% CI)	AUC (95% CI)	p <sub>1</sub>	Se/Sp (%)
A/A rs_11466749 <i>TSLP</i>	0,213 (p = 0,08)	2,64 (0,88–7,87)	0,606 (0,494–0,717)	0,06	76,9/44,2
A/G rs_11466749 <i>TSLP</i>	-0,258 (p < 0,05)	0,24 (0,06–0,95)	0,617 (0,521–0,712)	<b>&lt; 0,05</b>	88,5/34,9
T/T rs_7216389 <i>ORMDL3</i>	0,211 (p = 0,08)	0,36 (0,12–1,15)	0,602 (0,495–0,708)	0,06	80,8/39,5



щує гетерозиготний генотип A/G rs\_11466749 *TSLP* — до 0,17 (95% CI 0,05–0,64) раза.

Отримані результати ROC-аналізу показали середню (при AUC 0,6–0,7) або незадовільну (при AUC в інтервалі 0,5–0,6) прогностичну цінність [21] визначених генотип-асоційованих предикторів розвитку поліорганних фенотипів АМ у дітей з відносно низькими операційними характеристиками (чутливості або специфічності). З метою підвищення точності прогнозу доцільно використовувати багатофакторні прогностичні моделі з урахуванням спільного впливу різних чинників на відношення генотипів SNV rs\_11466749 *TSLP* і rs\_7216389 *ORMDL3* до ризику розвитку ПОФ і МОФ АМ у дітей.

Підсумовуючи обговорення отриманих результатів, можна сказати про наукову й клінічну цінність проведеного власного дослідження, яке вперше в Україні на дитячій популяції показало статистично значимі асоціації різних генотипів SNV rs\_11466749 *TSLP* і rs\_7216389 *ORMDL3* і визначило ризики розвитку ПОФ АМ АД+АР/АРК+БА відносно базового МОФ АМ і відносно іншого ПОФ АД+АР/АРК.

## Висновки

Визначені генотипи SNV rs\_11466749 *TSLP* і rs\_7216389 *ORMDL3* зі статистичною значимістю асоційовані з розвитком поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей і обумовлюють індукцію або протекцію щодо нього. Ризик розвитку фенотипу АД+АР/АРК відносно базового моноорганного АД збільшується при носійстві гомозиготних генотипів G/G rs\_11466749 *TSLP* до 5,85 раза і T/T rs\_7216389 *ORMDL3* — до 2,79 раза. Ризик розвитку повного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА відносно базового моноорганного фенотипу АД визначають генотипні варіанти SNV rs\_11466749 *TSLP*: гомозиготні A/A і G/G збільшують до 2,71 і 7,43 раза відповідно, а гетерозиготний A/G — зменшує до 0,17 раза. Ризик розвитку повного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК збільшується до 2,64 раза в носіїв гомозиготного генотипу A/A rs\_11466749 *TSLP* і зменшується до 0,24 і 0,36 раза в носіїв генотипів A/G rs\_11466749 *TSLP* і T/T rs\_7216389 *ORMDL3* відповідно. Для системного високopersоналізованого прогнозу ризику розвитку фенотипів atopічного маршу в дітей потрібне повногеномне секвенування за SNV *TSLP* і *ORMDL3* у дітей української популяції.

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

**Інформація про фінансування.** Дана робота є фрагментом дослідження кафедри педіатрії І та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (державний реєстраційний номер 0120U101324) відповідно до бюджетної програми (КПВК 2301020 — «Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я»), що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України.

## Список літератури

- Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016. 16. 133-016-5540673-z.
- Tsakok T., Marrs T., Mohsin M., Baron S., du Toit G., Till S. et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016. 137(4). 1071-8.
- Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C., Burgess J.A., Allen K.J., Abramson M.J. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014 Jan. 69(1). 17-27. doi: 10.1111/all.12268.
- Дитятковський В.О. Генотип-асоційовані клінічні маркери розвитку atopічного фенотипу в дітей. *Перинатологія і педіатрія.* 2023. № 1(93). С. 45-50; doi 10.15574/PP.2023.93.45.
- Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A., Traidl-Hoffmann C., Lauener R., Schäppi G., Schmid-Grendelmeier P. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017 Apr. 139(4S). S58-S64. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008.
- Busse W.W. The atopic march: Fact or folklore? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2018. 120(2). 116-8.
- Bawany F., Beck L.A., Järvinen K.M. Halting the March: Primary Prevention of Atopic Dermatitis and Food Allergies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020 Mar. 8(3). 860-875. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.005.1111111.
- Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016 Mar 12. 387(10023). 1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017 Jun. 139(6). 1723-1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.
- Dytiatkovskiy V., Drevytska T., Lapikova-Bryhinska T., Dosenko V., Abaturv O. Genotype Associations with the Different Phenotypes of Atopic Dermatitis in Children. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2021. 64(2). 96-100. doi: 10.14712/18059694.2021.17.
- Heo Won, Park Kui, Lee Mi-Kyung, Moon Nam, Seo Seong. *TSLP Polymorphisms in Atopic Dermatitis and Atopic March in Koreans.* *Annals of Dermatology.* 2018. 30. 529. 10.5021/ad.2018.30.5.529.
- Birben E., Sahiner U.M., Karaaslan C., Yavuz T.S., Cosgun E., Kalayci O., Sackesen C. The genetic variants of thymic stromal lymphopoietin protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014. 163(3). 185-92. doi: 10.1159/000358488. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24525665.
- Kitajima M., Ziegler S.F. Cutting edge: identification of the thymic stromal lymphopoietin-responsive dendritic cell subset critical for initiation of type 2 contact hypersensitivity. *J. Immunol.* 2013 Nov 15. 191(10). 4903-7. doi: 10.4049/jimmunol.
- Liang Y., Chang C., Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016 Dec. 51(3). 315-328. doi: 10.1007/s12016-015-8508-5.
- Miyake Y., Hitsumoto S., Tanaka K., Arakawa M. Association Between *TSLP* Polymorphisms and Eczema in Japanese Women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Inflammation.* 2015 Aug. 38(4). 1663-8. doi: 10.1007/s10753-015-0143-z.
- Дитятковський В.О. Роль однонуклеотидних варіантів гена тимічного стромального лімфопоетину у прогнозуванні моно- та поліорганного ураження в дітей, хворих на atopічні захворювання. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2022. 8(120). 23-29. doi 10.15574/SP.2021.120.23.

17. Andiappan A.K., Sio Y.Y., Lee B., Suri B.K., Matta S.A., Lum J., Foo S., Koh G., Liu J., Zolezzi F., Poidinger M., Wang de Y., Rotzschke O., Chew F.T. Functional variants of 17q12-21 are associated with allergic asthma but not allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Mar. 137(3). 758-66.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.038.

18. Stein M.M., Thompson E.E., Schoettler N., Helling B.A., Mag-naye K.M., Stanhope C. et al. A decade of research on the 17q12-21 asthma locus: Piecing together the puzzle. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Sep. 142(3). 749-764.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.974.

19. Дитятковський В.О. Варіанти однонуклеотидних поліморфізмів тимічного стромального лімфопоетину та оросомукоїд-1-подібного білка 3 як предиктори розвитку моно- або поліорганичних

клінічних фенотипів atopічних хвороб у дітей. *Здоров'я дитини.* 2022. Т. 17. № 6. С. 19-25. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876>.

20. Shi H., Cheng D., Yi L., Huo X., Zhang K., Zhen G. Association between *ORMDL3* polymorphism and susceptibility to asthma: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015 Mar 15. 8(3). 3173-83.

21. Šimundić A.M. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC.* 2009 Jan 20. 19(4). 203-11. PMID: 27683318

Отримано/Received 03.07.2023

Рецензовано/Revised 12.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2023 ■

#### Information about authors

Volodymyr Dytiatkovskiy, Pediatrician, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: [ditiatkovskyvo@gmail.com](mailto:ditiatkovskyvo@gmail.com); phone: +380675654849; <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>

**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.** This work is a fragment of the research of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of the Dnipro State Medical University "Predicting the development of childhood diseases of civilization" (state registration number 0120U101324) in accordance with the budget program (CPCEC 2301020 — "Scientific and scientific and technical activities in the field of health care"), financed from the state budget by the Ministry of Health of Ukraine.

V.O. Dytiatkovskiy

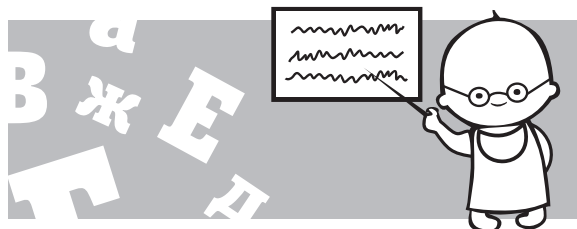
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

### Personalized genotype-associated diagnosis of the progression of atopic march in children

**Abstract. Background.** Atopic march (AM) is the progression of atopic lesions (AL) from monoorganic phenotypes (MOPh), usually atopic dermatitis (AD), to a combination with allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis (AR/ARC) and bronchial asthma (BA) in the full-scope polyorganic phenotype (POPh) AD + AR/ARC + BA. At the same time, AD is the initial and basic AM MOPh. The basis of AL and AM is the human genotype, in particular, single nucleotide variants (SNV) of genes that predispose to the development of AL phenotypes. Namely, these are SNV of thymic stromal lymphopoietin (*TSLP*) and orosomucoid-1-like protein 3 (*ORMDL3*): SNV rs\_11466749 *TSLP* and rs\_7216389 *ORMDL3*. The purpose of this study was to detect the associations and risks of developing AM POPh AD + AR/ARC and AD + AR/ARC + BA related to baseline MOPh AD and to each other in children with different SNV rs\_11466749 *TSLP* and rs\_7216389 *ORMDL3* genotypes. **Materials and methods.** Two hundred and thirty-two children aged 3 to 18 years took part in the study. The main group consisted of 127 patients with 3 studied AM phenotypes: one MOPh AD (n = 58) and two POPh: AD + AR/ARC (n = 43) and AD + AR/ARC + BA (n = 26). The control group included 105 children without AL, suffering from gastrointestinal diseases. All children in the study groups underwent a buccal swab of the DNA material, which then was studied using the real-time polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism to determine the genotypes of SNV candidates: A/A, A/G, G/G rs\_11466749 *TSLP* and C/C, C/T, T/T rs\_7216389 *ORMDL3*. Pearson's  $\chi^2$  criterion and Fisher's exact test, Bravais-Pearson contingency coefficient (r), logistic regression analysis with determination of odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95% CI), receiver operating characteristic (ROC) analysis with calculation of the area under the ROC curve with a 95% CI and operating characteristics — sensitivity and specificity were used for statistical processing. The critical level of statistical significance of the results during testing of all hypotheses was  $p < 0.05$ , the tendency to probability was determined at  $p = 0.05-0.1$ . **Results.** The following statistically significant differences were detected in the occurrence of genotypes related to the control group: for POPh AD + AR/ARC: SNV rs\_7216389 *ORMDL3*: C/C — 14.0 %, T/T — 39.5 to 27.6 and

15.2 %, respectively ( $p = 0.08$  and  $p < 0.05$ ); for POPh AD + AR/ARC + BA: SNV rs\_11466749 *TSLP*: A/A — 77.0 %, A/G — 11.5 to 50.5 and 45.7 %, respectively ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ ). Among the phenotypes of the main group, the following statistically significant differences in the genotypes incidence had been detected: AD + AR/ARC related to AD: G/G rs\_11466749 *TSLP* — 9.3 to 1.7 % ( $p = 0.08$ ), T/T rs\_7216389 *ORMDL3* — 39.5 to 19.0 % ( $p < 0.05$ ); AD + AR/ARC + BA related to AD: SNV rs\_11466749 *TSLP*: A/A — 77.0 to 55.2 % ( $p = 0.06$ ), A/G — 11.5 to 43.1 % ( $p < 0.01$ ), G/G — 11.5 to 1.7 % ( $p = 0.09$ ). The following associations were found between POPh AM and MOPh AD: AD + AR/ARC related to AD: G/G rs\_11466749 *TSLP*,  $r = 0.173$  ( $p = 0.08$ ), T/T rs\_7216389 *ORMDL3*,  $r = 0.227$  ( $p < 0.05$ ); AD + AR/ARC + BA related to AD: SNV rs\_11466749 *TSLP*: A/A,  $r = 0.207$  ( $p = 0.06$ ), A/G,  $r = -0.310$  ( $p < 0.01$ ), G/G,  $r = 0.213$  ( $p = 0.09$ ). The following statistically significant risks of developing POPh AM were determined related to MOPh AD: AD + AR/ARC: G/G rs\_11466749 *TSLP*, OR = 5.85 (95% CI 0.63–54.31,  $p = 0.08$ ), T/T rs\_7216389 *ORMDL3*, OR = 2.79 (95% CI 1.14–6.85,  $p < 0.05$ ); AD + AR/ARC + BA related to AD: SNV rs\_11466749 *TSLP*: A/A, OR = 2.71 (95% CI 0.95–7.73,  $p = 0.06$ ), A/G, OR = 0.17 (95% CI 0.05–0.64,  $p < 0.01$ ), G/G, OR = 7.43 (95% CI 0.73–75.23,  $p = 0.09$ ). **Conclusions.** Carriers of the G/G rs\_11466749 *TSLP* genotype with a tendency toward probability have a direct association and a 5.85-fold increased risk of developing POPh AD + AR/ARC relative to MOPh AD. Carriers of the T/T rs\_7216389 *ORMDL3* genotype have a significant direct association and an increased risk (by up to 2.79 times) of developing POPh AD + AR/ARC related to MOPh AD. The risk of developing the complete POPh of AD + AR/ARC + BA related to the basic MOPh AD is determined by different types of SNV rs\_11466749 *TSLP*: A/A and G/G with a trend to significance have direct low associations and increase this risk by up to 2.71 and 7.43 times, respectively, and A/G has significant direct low association and reduces this risk to up to 0.17 times.

**Keywords:** atopic march; children; phenotypes; single nucleotide variants; thymic stromal lymphopoietin; orosomucoid-like-1 protein 3



## The program of multidisciplinary online support of children with spina bifida in Ukraine during the war

**Abstract. Background.** The Russian aggression against Ukraine has exacerbated the challenges faced by children with spina bifida (SB). Access to healthcare is severely impacted due to security concerns, restricted mobility, and mass displacement. To address these issues and improve access to medical care, we launched a project titled "The program of multidisciplinary online support of children with spina bifida in Ukraine". The aim: to present the program of multidisciplinary online support of patients with SB and their families during the war for improving healthcare for this vulnerable group of patients at a time of limited opportunities. **Methods.** The project ran from June to December 2022 and involved collaboration of the NGO "Lights of Spirit", doctors, and specialists including a lawyer, a psychologist, a social worker, a teacher. This multidisciplinary team worked together to provide comprehensive assistance to families with children having SB. **Results.** Overall, 149 families with children with SB and hydrocephalus from nearly all regions of Ukraine participated in the project. Initially, 82 online consultations were conducted. Nineteen online meetings were organized for parents with the involvement of a physical therapist, an occupational therapist, and a psychologist and 87 families took part in these meetings. Parents and children with SB received online consultations from doctors of the multidisciplinary team, as well as examination, treatment, necessary care products, and medicine tailored to their individual needs. The project also provided educational, informational, and psychological support. **Conclusions.** The program of multidisciplinary online support of children with SB in Ukraine during the Russian invasion confirmed its significance, necessity, and effectiveness. It facilitated the formation of partnerships between patients, parents, and clinicians. The project showed the problems of prevention and care of children with SB and also prospects for future development in this field.

**Keywords:** spina bifida; war; support; multidisciplinary team

### Introduction

The Russian invasion in Ukraine has huge impact on the health and healthcare system [1]. Many hospitals and vital health infrastructure have been destroyed [2, 3]. More than 450 children were killed and about 900 were injured since the beginning of the full-scale war. Children, especially those with disabilities, are most vulnerable during military conflicts [2]. Patients with spina bifida (SB) have complex multisystem problems related to health and need life-long management by the multidisciplinary team [4].

The war against Ukraine exacerbated the problems of children with spina bifida. Access to healthcare is severely impacted due to security concerns, restricted mobility, and mass displacement [5]. Moreover, part of the population

ended up on the occupied territories or territories close to the combat zones, where hospitals are either destroyed or not functioning. Those people are suffering from limited or no access to healthcare and medical supplies [5]. Internally or externally displaced people are also not always able to immediately find appropriate medical support and suffer from the lack of access to medical care. The situation in other regions is not much better. Children and their parents are constantly under the threat of rocket attacks. The way to shelters for children with disabilities and their parents is a real challenge, as elevators do not work during air raid alert, so children and their families are often forced to stay in their homes during it, risking their lives. Those children who can go down to bomb shelters and basements are forced to stay



there for a long time, which is also reflected on their health. Poor sanitary conditions make it difficult to carry out clean intermittent catheterization and other necessary manipulations. The situation has worsened even more since October 2022, when the aggressor country began to strike Ukraine's energy infrastructure, which led to massive, forced blackout and, therefore, limited opportunities for development and rehabilitation. All this, of course, is reflected on the psychological state of children and their families [6, 7]. Occupation or resettlement, the lack of access to medical care, missile strikes, air raid alert, and the lack of electricity and heat are far from all the factors that have affected vulnerable groups of the population and children with spina bifida. The horror of war affects the physical and mental health of both children and their parents.

To support children with SB and their parents in the difficult time of war and to improve access to medical care, we have launched a project "The program of multidisciplinary online support of children with spina bifida in Ukraine". It received support from Child-Help International (Belgium).

**The main aim of this project** was to support and assist patients with SB and their families, provide consultation with doctors of the multidisciplinary team, examination and treatment, send care products and medicines according to individual needs, ensure informational and psychological support.

## Materials and methods

From June to December 2022, the program involved the cooperation of the NGO "Lights of Spirit", doctors, and specialists (a lawyer, a psychologist, a social worker, a teacher) for optimal many-sided assistance to families with children with SB.

Doctors from the multidisciplinary team were involved in the project: a pediatrician-coordinator, a neurosurgeon, a urologist, a gastroenterologist, an orthopedist, and a rehabilitation specialist.

Parents received information about the project from the head of the patient organization "Lights of Spirit" in the parent group. At the first stage, parents of children with SB filled out a questionnaire to participate in the project. The questionnaire contained basic characteristics of the patient (date of birth, place of residence, whether the family is internally or externally displaced, weight and height of the child). The next section of the questionnaire is related to the data on the child's health: diagnosis, presence and severity of paresis, of skeletal deformities, movement ability, past surgical interventions; a list of performed diagnostic examinations (neurosonography, magnetic resonance imaging, electroencephalography, electroneuromyography, ultrasound of kidneys and bladder, urodynamic examination, other special examinations). The parents also indicated the presence of concomitant diseases and complications (hydrocephalus, epilepsy, tethered spinal cord syndrome, neurogenic bladder, urinary tract infections, constipation, fecal incontinence, chronic wounds and bedsores, allergies, etc.). The next section of the questionnaire included data on continuous care: clean intermittent catheterization (CIC), its frequency, and duration; implementation of bowel cleansing technique, its frequency and the use of medical treatment: oxybutynin or other cholinolytics, urinary antiseptics, wound treatment,

etc. In a separate section, parents indicated what care products they use: catheter type, size, bowel cleansing systems, hygiene products, diapers, urological pads, etc., and their necessity.

At the second stage, online consultations were conducted with the participation of the coordinator of the multidisciplinary team and the head of the NGO "Lights of Spirit". Prior written informed consent was obtained from all patients and/or their parents. With their consent, before the consultation, the parents provided case records from the medical history and the results of examinations for deeper familiarization with the medical history. During the consultation, the child's state of health was evaluated, physical development was assessed, the necessary examinations and problems of continuous care were determined, the vaccine history was studied, as well as the child's needs for further examinations and specialist consultations were determined, the necessary recommendations were given regarding continuous care, vaccinations. The necessary individual needs for catheters, irrigation systems, medicine, etc. were determined too. With the consent of the parents, final-year students of the medical university were periodically present at the consultations, which was of great importance for raising their awareness of the problem of spina bifida.

At the next stage, depending on the child's needs, consultations were organized with other members of the multidisciplinary team: a neurosurgeon, a gastroenterologist, an orthopedist, a urologist, a psychologist, and a rehabilitation doctor. If possible and necessary, children were referred to specialists at their place of residence and for additional examination (urinalysis, biochemical blood analysis, ultrasound of kidneys and bladder, brain and spinal cord magnetic resonance imaging, urodynamic testing, etc.).

In addition, group online webinars were held with a physical therapist, an occupational therapist, and a psychologist. If necessary, individual consultations were held with these specialists.

The patient organization sent parcels to different regions of Ukraine with the necessary goods for continuous individual care, which were received from Child-Help International and other charitable organizations.

The study was performed following the principles of the WMA Declaration of Helsinki 1975 (revised in 2000), it was approved by the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ethics Committee. An informed consent was obtained from the parents of all study participants.

**The other objective of this project** was raising the awareness of the medical community, medical students, and society about ways to prevent congenital neural tube defects, treatment, and a multidisciplinary approach to medical and social support for children with spina bifida. For this reason, and for the spreading of better care and prevention practices, information booklets were designed and distributed among doctors, pregnant women, and the public. A student conference was held to mark World Spina Bifida and Hydrocephalus Day, covering all aspects of care, management, and prevention of the disease. In addition, students distributed educational materials in medical institutions among pregnant women and young women who plan to become pregnant.



## Results

A total of 149 parents of children with SB and hydrocephalus from almost all regions of Ukraine agreed to participate in the project and filled out the questionnaire. This made it possible to create a registry of children with SB and hydrocephalus. Children from only 2 regions (Chernivtsi and Zaporizhzhia) did not participate in the project. Almost half of the children (72, or 48.3 %) were from Western Ukraine. There were 94 female and 55 male patients. The age of the patients ranged from 1 month to 18 years, and the average age was  $10.0 \pm 5.5$  years.

Among the project participants, 118 families remained to live in Ukraine, 20 (13.4 %) moved abroad, and 11 families (7.4 %) were internally displaced to other regions of Ukraine. Among those who left their homes, 27 families (87.1 %) were from regions that were under occupation or from frontline areas. Most families moved to Poland (7), and some — to Italy, Czech Republic, Switzerland, Bulgaria, Serbia, Germany, Lithuania, and Belgium.

## Physician's consultation

Firstly, 82 initial online consultations were held with a pediatrician — a coordinator of the multidisciplinary team and the head of the NGO. Among them, 32 children were referred to and consulted online by a gastroenterologist (Table 1).

The head of the NGO organized consultations and directly participated in them with the consent of parents and doctors, which made it possible to comprehensively solve issues, organize further consultations, and delivery of necessary care products.

Consultations were provided in Zoom; parents and children received information about medical and social issues without leaving home. The duration of the consultation for each patient was approximately 1 hour. Since mid-July, we have been conducting on average 5 online consultations per week. Advice on CIC and bowel cleansing, and information on correcting their technique was provided; educational videos were sent if necessary. We emphasized the importance of children's socialization (preschool, school, higher education), self-care, independence, the comfort of children, and state social guarantees. At the end of the online consultation, parents received a doctor's report and recommendations for further treatment.

Thanks to the cooperation of the NGO "Lights of Spirit" and Spina Poland Foundation, six families from Ukraine that were forced to leave the country after the Russian aggression, were able to receive multidisciplinary consultations in Katowice. Those were mostly children from the regions that were the first to suffer from the Russian aggression and were under

temporary occupation or from the frontline regions. Families abroad received consultations from doctors and patient organizations, underwent examinations and treatment in medical institutions. In other countries, children also had the opportunity to receive consultations, and if necessary, surgical interventions and medical correction were carried out.

## Educational and informational support

Nineteen online meetings for parents were organized and held with the participation of a physical therapist (5), an occupational therapist (4), and a psychologist (10), during which parents were able to receive educational information, answers to questions that concern parents in the process of care, treatment, education and leisure of children with SB.

Overall, 87 families took part in these meetings. On average, 25–30 families participated in each meeting. All webinars, which contained general information, were recorded and are freely available on the website of the patient organization "Lights of Spirit" (<http://surl.li/idzlt>). Some families watched video recordings of the webinars after they were held.

Cooperation with the NGO "Active Rehabilitation Group" (Kyiv) was also established and informative online meetings for parents about active rehabilitation camps for children in Poland were held.

Communication of parents during online meetings, in the parent chat, allows them to exchange experiences, better understand the features of continuous care, the use of CIC, the need to involve children in educational activities and leisure; perceive the child's disability not as a tragedy, but rather different living conditions and promote the independence of children with SB, believe in their own strength and move forward despite all the complexity of the circumstances caused by the war and personal condition.

Parents received information about the correct position of the child's body, movements, types of wheelchairs, orthoses, features of daily physical activities, prevention of spinal and lower limb deformities, avoiding mistakes in daily care; the peculiarities of the occupational therapists' work with the child and family, self-care and hygiene skills, everyday and leisure activities, organization of the environment and social skills; stress and depression associated with the birth of a child with spina bifida, perception of the child's disability, techniques and ways to overcome stress, finding reserves and restoring faith and strength, establishing interaction in the family. Meetings of the NGO members were devoted to the program of support for children with SB during the war (directions of work, responsible people), exchange of parents' experiences regarding treatment, rehabilitation, and upbringing of children with SB.

**Table 1. Consultations provided by doctors involved in the project**

Specialist	Online	On-site	Total
Pediatrician, a coordinator of multidisciplinary team	82	7	89
Neurosurgeon	6	11	17
Gastroenterologist	32	7	39
Urologist	–	25	25

Moreover, informational materials on multidisciplinary care, vaccination, prevention of neural tube defects, CIC, bowel cleansing, physical rehabilitation, and socialization of children with spina bifida were created and have been distributed among parents.

In addition to doctors' consultations and conducting webinars, informational, educational, and advisory support was provided by the head of the NGO "Lights of Spirit" through other means of communication: telephone consultations, Viber chat, and Facebook chat. Every day, there were about 4–5 requests. In general, all 1,495 families who filled out questionnaires and agreed to participate in the program received informational support.

Patients in Poland had the opportunity to participate in the annual SB conference in Poland. Informational support regarding contacts of doctors and SB associations and opportunities for receiving social assistance was also provided for families who were abroad.

### Care products and medication support

There were formed and sent 380 addressed shipments across Ukraine for 124 families according to the parents' requests. Patients received catheters, diapers, underpad sheets, wet wipes, vitamin D<sub>3</sub>, urinary antiseptics, antiseptic (chlorhexidine), and plasters for wounds. The aid package included donated Child-Help International products, help from a local charitable organization, as well as the purchase of medicine and certain types of care products with the funds provided by the project.

Magnetic resonance imaging of the head and back were conducted for 6 children free of charge (paid by the NGO "Lights of Spirit"). In total, 120 children received New Year's gifts paid by funds.

### Other activities

We shared the information about the program of multidisciplinary online support for children with SB in mass media through publications in newspapers and on FB.

We sent letters of appeal to the state institutions of the Ministry of Health of Ukraine, and deputies of the Verkhovna Rada, National Health Service regarding the representation of the interests of patients with spina bifida and provision of catheters for children with SB.

Information about the project "The program of multidisciplinary online support of children with spina bifida in Ukraine", and its goals were presented by the head of the NGO "Lights of Spirit" at the 29<sup>th</sup> International Conference on Spina Bifida and Hydrocephalus — "Diverse Needs, Same Rights", organized by the International Federation for Spina Bifida and Hydrocephalus on September 6, 2022, in Brussels, Belgium online.

Directions of assistance to families caring for children with spina bifida in Ukraine during the war were presented at the webinar "Helping Ukrainians with rare diseases during the war: a clinical perspective" organized by EURORDIS and NCSH "Okhmatdyt" and held in Kyiv, Ukraine on November 18, 2022 online.

We established cooperation with other patients' organizations in Ukraine and abroad. Since the beginning of Russia's full-scale invasion of Ukraine, the NGO "Lights

of Spirit" has received many offers of support from SB patients' associations in various countries, including Slovakia, Czech Republic, Germany, Bulgaria, Portugal, Ireland, Great Britain, Lithuania, and the United States. The contacts of the leaders of the associations were given to the parents who were evacuated from Ukraine, which made it possible to receive help in a foreign country timely.

The support of the Ukrainian public and patients' organizations was also important. In particular, the NGO "Active Rehabilitation Group" (Kyiv) in addition to informational assistance provided children with spina bifida with the necessary incontinence sets and rehabilitation tools. Public union "Orphan Diseases of Ukraine" (Kyiv) contributed to the search for necessary medicine for children with spina bifida.

### Feedback

The survey conducted after the completion of the project showed the necessity and importance of its implementation. Feedbacks were provided by 94 project participants.

After the consultations, 12 more children (12.8 %) started clean intermittent catheterization and 21 children (22.3 %) started bowel cleansing, which has affected their quality of life. All parents indicated the need for further consultations, educational activities, and communication between parents.

### Discussion

Besides the direct consequences of the war regarding the life and health of children (death and injuries), the chronic effects of armed conflict affect the physical, psychological, and developmental well-being of children [8]. Violation of access to education, inadequate access to healthcare services, the lack of safe housing, and constant fear of rocket attacks and threats to life increase stress and insecurity in vulnerable groups of children, especially those with disabilities [8, 9].

Thanks to the initiative project, parents and children with SB received attention to their needs, the opportunity to communicate in the parent chat, report their requests and receive quick answers and support according to their needs. Overall, 117 families from almost all regions of Ukraine received online or phone consultations regarding examination, treatment, and rehabilitation of children with SB, informational, educational, legal, and psychological support. Recommendations of various doctors (pediatrician, gastroenterologist, neurosurgeon) were given regarding continuous care (CIC, bowel cleansing, use of oxybutynin, the need for consultations with other specialists, examination, and treatment) and recommendations of the head of the NGO — regarding the socialization and integration of children. Thanks to the project, connections with patient organizations from Poland and other countries were established, and displaced families were able to receive the necessary consultations and assistance.

It was very important that the patients and their families were united in a group and felt daily support, which is very important during wartime when there is a limited access to medical care. Disability is a risk factor for elevated stress-related symptomatology, so it was very significant to provide services for reducing the level of distress among patients and their families [9].

An important aspect of the project was raising the awareness of the medical community and the public about the problems of children with SB and its prevention [4, 10, 11]. An increase in awareness among students and doctors has shown its effectiveness in improving diagnosis and providing assistance in other diseases [12, 13]. We conducted an informational and educational campaign for parents on the prevention of birth defects, multidisciplinary care, and socialization of children with SB. The campaign included a series of webinars, an educational movie, an international conference, online meetings with specialists, and online consultations with doctors. Special attention during consultations was paid to the need to develop the skills of self-management [14], considering all the risks of the war.

An important positive point was that after consultations and communication with other parents, 12.8 % of children started CIC, and 22.3 % started bowel cleansing. These components of continuous care are an important aspect of preserving kidneys in children with spina bifida and prolonging their lives [4, 10].

Unfortunately, rocket attacks on the energy system of Ukraine since October 2022 have led to frequent blackouts, which made regular consultations impossible. Since November, the situation with electricity and the Internet has been very difficult in Ukraine. Considering these circumstances, we had to cancel planned events. Online consultations with the participation of doctors were transferred to telephone or chat mode.

Even though only a small part of children with SB in Ukraine was involved in the project, the program aimed at supporting children with SB during the difficult time of war is of great significance both for children and their families, considering the overall global trends in the birth of children with neural tube defects [10]. Thanks to the support of the international community, Child-Help International, and other benefactors, children received not only informational and psychological assistance, but also medical consultations from the multidisciplinary team. Despite facing challenges such as the lack of light, frequent rocket attacks, and air raid alert, which forced to change the time of consultations, most planned activities were successfully implemented.

We hope that this project and international support will be an incentive for the development of multidisciplinary care for children with SB throughout Ukraine, will unite parents and doctors, draw the attention of healthcare providers to the problems of these children, which will ultimately contribute to improving the quality of their lives, despite difficult circumstances. The project made it possible to identify new prospects for the development of preventive measures and multidisciplinary care of children with spina bifida.

## Conclusions

Issues of support of vulnerable groups of children are particularly important during military conflicts. The program of multidisciplinary online support for children with spina bifida in Ukraine during the Russian invasion confirmed its importance, necessity, and effectiveness. Thanks to the initiated project, parents and children with SB received online consultation with doctors of the multidisciplinary team, examination and treatment, care products and medicines

according to individual needs, educational, informational, and psychological support. The project also contributed to the development of partnerships between patients, parents, and clinicians. The project showed the problems of prevention and care of children with spina bifida and prospects for further development.

## References

- Zaliska O., Oleshchuk O., Forman R., Mossialos E. Health impacts of the Russian invasion in Ukraine: need for global health action. *Lancet*. 2022 Apr 16. 399(10334). 1450-1452. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00615-8.
- The regional and global impact of the Russian invasion of Ukraine. *Lancet Reg. Health Eur*. 2022 Apr 1. 15. 100379. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100379.
- Haque U., Naeem A., Wang S., Espinoza J., Holovanova I. et al. The human toll and humanitarian crisis of the Russia-Ukraine war: the first 162 days. *BMJ Global Health*. 2022 Sep. 7(9). e009550. doi: 10.1136/bmjgh-2022-009550.
- Phillips L.A., Burton J.M., Evans S.H. Spina Bifida Management. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*. 2017 Jul. 47(7). 173-177. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.06.007.
- Dzhus M., Golovach I. Impact of Ukrainian-Russian War on Health Care and Humanitarian Crisis. *Disaster Med. Public Health Prep*. 2022 Dec 7. 17. e340. doi: 10.1017/dmp.2022.265.
- Osokina O., Silwal S., Bohdanova T., Hodes M., Sourander A., Skokauskas N. Impact of the Russian Invasion on Mental Health of Adolescents in Ukraine. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2023 Mar. 62(3). 335-343. doi: 10.1016/j.jaac.2022.07.845.
- Danese A., Martsenkovskiy D. Editorial: Measuring and Buffering the Mental Health Impact of the War in Ukraine in Young People. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2023 Mar. 62(3). 294-296. doi: 10.1016/j.jaac.2022.11.001.
- Deputy S.R., Khakoo Y., Gospe S.M. Jr. Adverse Effects of War and Armed Conflict on Children. *Pediatr. Neurol*. 2022 May. 130. 69-70. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.03.006.
- Shpigelman C.N., Gelkopf M. The impact of exposure to war and terror on individuals with disabilities. *Psychol. Trauma*. 2019. 11(2). 189-196. doi: 10.1037/tra0000381.
- Copp A.J., Adzick N.S., Chitty L.S., Fletcher J.M., Holmbeck G.N., Shaw G.M. Spina bifida. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015 Apr 30. 1. 15007. doi: 10.1038/nrdp.2015.7.
- Hlushko K., Boyarchuk O., Kinash M., Burbela E., Rohalska Y., Dobrovolska L. Awareness of folic acid use and its effects among medical students in Ukraine. *Wiad. Lek*. 2021. 74(9, cz. 1). 2033-2038.
- Boyarchuk O., Volyanska L., Kosovska T., Lewandowicz-Uszyńska A., Kinash M. Awareness of primary immunodeficiency diseases among medical students. *Georgian Med. News*. 2018 Dec. 285. 124-130.
- Boyarchuk O., Lewandowicz-Uszyńska A., Kinash M., Haliyash N., Sahal I., Kovalchuk T. Physicians' awareness concerning primary immunodeficiencies in the Ternopil Region of Ukraine. *Pediatrics Polska*. 2018. 93(3). 221-228.
- Logan L.R., Sawin K.J., Bellin M.H., Brei T., Woodward J. Self-management and independence guidelines for the care of people with spina bifida. *J. Pediatr. Rehabil. Med*. 2020. 13(4). 583-600. doi: 10.3233/PRM-200734.

Received 01.07.2023

Revised 10.07.2023

Accepted 19.07.2023 ■

**Information about authors**

Oksana Boyarchuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua; phone: +380686218248; <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>

M.V. Koshmaniuk, Master of Social Science, Head of NGO "Association of Parents of Children with Spina Bifida and Hydrocephalus "Lights of Spirit", Ternopil, Ukraine; e-mail: syayvodukhu@gmail.com

**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.** This program was supported by the International charitable organization Child-Help International (Belgium).

**Authors' contribution.** Oksana Boyarchuk, Mariana Koshmaniuk — study concept and design, data collection, text writing.

**Acknowledgment.** The authors would like to thank The International Federation for Spina Bifida and Hydrocephalus, Fundacja SPINA (Poland), Oekraïne Project Edegem, Mission Ihor Vitenko, Polonijne Stowarzyszenie Kulturalno-Oświatowe w Tarnopolu, LLC Nova Poshta (Ukraine), Coloplast Polska, Coloplast Slovakia, Adrian Goretzkii and Bernadeta Prandzioch from the Foundation "Healthcare Education Institute" (Poland) for the support of program and patients with spina bifida in Ukraine.

Боярчук О.Р.<sup>1</sup>, Кошманюк М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

<sup>2</sup>ГО «Об'єднання батьків дітей зі spina bifida і гідроцефалією «Сяйво духу», м. Тернопіль, Україна

### Програма мультидисциплінарної онлайн-підтримки дітей зі spina bifida в Україні під час війни

**Резюме. Актуальність.** Російська агресія проти України загострила проблеми дітей зі spina bifida (SB). Доступ до медичної допомоги погіршився через проблеми безпеки, обмеження мобільності та переміщення. Щоб підтримати дітей зі SB та їхніх батьків у важкий час війни та покращити доступ до медичної допомоги, ми ініціювали проєкт «Програма мультидисциплінарного онлайн-супроводу дітей зі spina bifida в Україні». **Мета** нашої роботи: представити програму мультидисциплінарної онлайн-підтримки хворих зі SB та їхніх сімей під час війни для покращення надання допомоги цій вразливій групі пацієнтів у час обмежених можливостей. **Методи.** З червня по грудень 2022 року програма передбачала співпрацю ГО «Сяйво духу», лікарів та спеціалістів (юриста, психолога, соціального працівника, педагога) для оптимальної різнобічної допомоги сім'ям із дітьми зі SB. До проєкту були залучені лікарі мультидисциплінарної команди. **Результати.** Загалом у проєкті взяли участь 149 сімей із

дітьми, хворими на SB та гідроцефалію, майже з усіх регіонів України. На першому етапі було проведено 82 первинні онлайн-консультації. Організовано та проведено 19 онлайн-зустрічей для батьків із залученням фізичного терапевта, ерготерапевта, психолога, у яких взяли участь 87 сімей. Батьки та діти зі SB отримали онлайн-консультації лікарів мультидисциплінарної команди, обстеження та лікування, засоби догляду та ліки відповідно до індивідуальних потреб, освітню, інформаційну та психологічну підтримку. **Висновки.** Програма мультидисциплінарної онлайн-підтримки дітей зі SB в Україні під час російського вторгнення підтвердила свою важливість, необхідність й ефективність та сприяла розвитку партнерства між пацієнтами, батьками і клініцистами. Проєкт показав проблеми профілактики й догляду за дітьми зі SB та перспективи подальшого розвитку.

**Ключові слова:** spina bifida; війна; підтримка; мультидисциплінарна команда





Страшок Л.А.<sup>1,2</sup>, Рак Л.І.<sup>1</sup>, Даниленко Г.М.<sup>1</sup>, Єщенко А.В.<sup>1,2</sup>, Кашіна-Ярмак В.Л.<sup>1,3</sup>,  
Завеля Е.М.<sup>1,2</sup>, Ісакова М.Ю.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

<sup>3</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

## Вплив стресу на підлітків під час статевого дозрівання (частина 1)

**Резюме.** Перша частина поданої статті присвячена актуальній проблемі впливу стресу на організм у підлітковому віці. Пубертат характеризується значними анатомо-фізіологічними, нейроендокринними та психологічними змінами. У період війни в Україні мають місце багато значних факторів, що провокують стреси, які накладаються на стрес пубертату. Стресори можуть призвести до вагомого психологічного тиску, фізичних проблем та, як наслідок, впливу на фізичне здоров'я та благополуччя дітей та підлітків. Значним стресовим фактором є зміна місця та способу життя. У статті наведені дані власних досліджень щодо вивчення впливу воєнних дій в Україні на психоемоційний стан та здоров'я внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків. Показана перевага напруженого психоемоційного стану з наростанням негативних емоцій у підлітків-переселенців порівняно з довоєнним часом. Оптимістичний погляд підлітків на майбутнє свідчив про певний потенціал життєстійкості. Підвищена чутливість до стресових подій у підлітків обумовлена дозріванням стресчутливих відділів мозку і пов'язаних з цим змін гормональної реактивності. Перебіг стресової реакції координується взаємодією стрес-реалізуючої та стрес-лімітуючої систем. У першій частині статті докладно наведені нейроендокринні зміни в гіпоталамусі підлітка, спровоковані поєднанням стресу та періоду статевого дозрівання. Описано ефекти кортикотропін-рилізінг-гормону, гонадотропін-рилізінг-гормону та гонадотропін-інгібуючого гормону, дофаміну, серотоніну, гамма-аміномасляної кислоти тощо. У підлітковому періоді адаптивні стресові реакції накладаються на процеси адаптації до статевого дозрівання, фізичного зростання і психосоціального становлення. Взаємозв'язок гормонів і нейромедіаторів гіпоталамуса з іншими нейроендокринними факторами наведений у другій частині статті.

**Ключові слова:** підлітки; період статевого дозрівання; стрес-реалізуюча система; стрес-лімітуюча система; гормони; нейромедіатори; адаптація

Військова агресія росії проти України різко змінила умови життя усіх верств населення. Стала вкрай вагомим фактором погіршення стану здоров'я, у когось — психоемоційного, у когось — психічного, у когось — соматичного чи усіх видів загалом. Діти підліткового віку сьогодні стають особливо вразливими. Вони вже достатньо свідомі, щоб розуміти та переживати, але недостатньо самостійні, щоб активно впливати на зовнішнє середовище. Ще у 1996 році у доповіді Граси Машел на Генеральній Асамблеї ООН діти були визнані основними жертвами збройних конфліктів.

Якщо емоційний стан і спосіб життя дитини повністю залежать від дорослих, які є поруч, то почуття та поведінка підлітків знаходяться під впливом різноманітних факторів біосоціальної трансформації особистості. Серед яких і вплив батьків чи близьких дорослих, і особистий життєвий досвід, і уява, і емоційна нестабільність, і безліч джерел інформації, і усвідомлення самостійної відповідальності та обов'язків, і зміни стану здоров'я, і, звичайно, особливості віку, безпосередньо пов'язані з проходженням періоду статевого дозрівання.

Війна — це завжди насильство: насильницьке позбавлення життя, житла, продуктів харчування, одягу, улюблених речей, душевного спокою та впевненості у майбутньому. Доведено, що зв'язок між впливом збройного конфлікту та психологічним стресом був значною мірою опосередкований щоденними стресовими факторами [1]. Підлітковий період має багато стресорів і у мирний час, а через бурхливе зростання, що веде до змін образу власного тіла, статеве дозрівання та соціальне становлення його вважають самостійним функціональним стресом, який треба подолати до досягнення стабільних життєвих показників. У період воєнних дій вимушене переселення, зміни способу життя та інші стреси війни накладаються на стрес пубертату. В умовах воєнних конфліктів чи вимушеної міграції велика увага має приділятися як фізичному, так і психічному благополуччю.

У глобальному масштабі потоки внутрішнього переміщення через конфлікти та насильство значно перевищують потік біженців. Так, за оцінками, в 2020 році відзначено 9,8 млн випадків внутрішнього переміщення, викликаних конфліктом, порівняно з 1,4 млн нових біженців, які шукали прихисток за кордонами своєї країни в тому ж році [2].

Внутрішньо переміщені особи (ВПО) — це люди, які були вимушені покинути місце проживання, але, на відміну від біженців, не перетинали міжнародно визнаний державний кордон. Порівняно із здоров'ям інших груп людей, у тому числі біженців, стан здоров'я ВПО вивчено недостатньо. Як зазначається в літературі, з огляду на масштаби внутрішнього переміщення через конфлікт або насильство, а також той факт, що ВПО відносять до найбільш знедолених груп населення в країнах, що постраждали, ця проблема потребує детального вивчення. Вважається, що внутрішнє переміщення спричиняє для людини нові небезпеки, пов'язані з новим середовищем, поганими умовами в дорозі або в новому житлі, а також травмою насильницького переміщення, втратою активів та соціальних/підтримуючих мереж.

Глобальне дослідження ВООЗ щодо поширеності психічних розладів у людей, постраждалих від конфліктних середовищ [3], яке охопило дані за 1980–2017 роки, встановило, що майже кожна десята людина (9,1 %) має помірний або тяжкий психічний розлад, більше ніж кожний п'ятий (22,1 %) у постконфліктних ситуаціях страждає на депресію, тривожний чи посттравматичний стресовий розлад, біполярне порушення або шизофренію. У дітей та підлітків-біженців, які зазнали чи стали свідками жорстокостей війни, одразу після вимушеної міграції після атак ІДІЛ виявили надзвичайний ризик розвитку фізичних та психічних захворювань [4].

Дослідження щодо стану здоров'я та медичних потреб внутрішньо переміщених осіб демонструють, що ВПО мають гірші показники здоров'я порівняно з іншими групами людей, постраждалих від конфліктів, що пов'язано з уразливим станом ВПО, включно з обмеженим доступом до системи охорони здоров'я. Показники здоров'я ВПО гірші, ніж у інших груп населення

в їхній країні [5]. Внутрішнє переміщення може мати й довгострокові наслідки для здоров'я, адже, як показали дослідження палестинських ВПО, їх здоров'я, а також їх сімей та нащадків було гірше, ніж в осіб не-ВПО, навіть через 60 років після переміщення [6].

Лонгітюдне дослідження постраждалих від війни в Боснії та Герцеговині показало, що вони і через 14 років мали негативні наслідки стресу, причому рівень психологічних симптомів зменшився в осіб, які залишилися в зоні бойових дій, зберігся у колишніх внутрішньо переміщених осіб і збільшився у колишніх біженців. А отже, на пережиті психічні травми накладалися сучасні стресові фактори і негативний вплив посилювався з роками [7]. Війни відіграють особливу роль в історії становлення і розвитку психіатричної науки. Але порушення психоемоційного стану частіше за все не буває ізольованим, супроводжується змінами у функціональному стані органів і систем організму, а це нерідко може призводити і до стійких органічних уражень.

У дослідженнях звертається увага на недостатню вивченість проблеми психосоматичних розладів у дітей-біженців, що пов'язано з труднощами оцінки та діагностики. Різні симптоми можуть бути пов'язані з психічними розладами, зокрема запор, аменорея, сухість слизової оболонки ротової порожнини, діарея, гіпергідроз, тахікардія, больовий синдром тощо [8–10].

Вимушена міграція ставить перед дітьми та підлітками додаткові труднощі, які поглиблюють звичайні проблеми розвитку, притаманні дитячому та підлітковому віку [11]. Стресори можуть призвести до вагомого психологічного тиску, фізичних проблем і, як наслідок, впливати на фізичне здоров'я та благополуччя дітей і підлітків [8]. Фактори, які впливають на рівень психологічного стресу, включають демографічні змінні, совокупний травматичний досвід до міграції та постміграційний стрес, соціальні фактори ризику [8, 11].

Поширеність психічних розладів серед дітей та підлітків-біженців, за даними метааналізу 2020 р., свідчить про наявність посттравматичного стресового розладу у 22,71 %, депресивних розладів — у 13,81 %, тривожних розладів — у 15,77 % та синдрому дефіциту уваги/гіперактивності — у 8,6 % обстежених [12].

Щодо стану психічного здоров'я ВПО, то численні дослідження повідомляють про високий рівень посттравматичного стресового розладу, депресії та тривоги у дорослих або різновікових груп ВПО [13, 14]. Поширеність таких розладів вища серед ВПО, ніж серед осіб не-ВПО, у багатьох країнах. Також підкреслюються висновки щодо наявності довгострокових та міжпоколінських наслідків внутрішнього переміщення для психічного здоров'я [6, 7].

Дослідженнями встановлено, що дитячий організм чутливий навіть до незначного психоемоційного напруження, яке реалізується в подальшому в дисбаланс на метаболічному або органному рівні [15]. Діти, які перебували в зоні військових дій, відчувають тривалий психоемоційний стрес, що негативно позначається на рівні здоров'я, визначає негативні тенденції на наступних етапах онтогенезу [16]. Дитина, з одного боку, краще адаптована до короткочасного стресового впливу

ву, з іншого боку, будь-який несприятливий вплив має тенденцію до кумуляції і обов'язково реалізується в подальшому в зниження рівня здоров'я [17].

У ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» спільно з департаментом освіти і науки Львівської ОВА проведено онлайн-опитування внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків про те, як воєнні дії в країні впливають на їх психоемоційний стан та здоров'я. Дослідження психологічного та емоційного стану підлітків методом онлайн-анкетування дозволило виявити, що майже кожний четвертий підліток-ВПО відчував безпорадність ( $27,3 \pm 1,4$  %) та відчай ( $23,8 \pm 1,3$  %), які трансформувались у відчуття небезпеки та незахищеності. Панічні атаки відбувались у  $21,3 \pm 1,3$  % опитуваних підлітків-ВПО. Серед підлітків-ВПО достатньо поширеним було відчуття злості на певних людей ( $44,1 \pm 1,6$  %) та на події, що відбуваються ( $49,1 \pm 1,6$  %). Почуття люти та агресії відзначали  $27,3 \pm 1,2$  % підлітків. Результати анонімного онлайн-опитування дітей шкільного віку — ВПО 11–17 років щодо їх відчуттів у перші місяці повномасштабного вторгнення в Україну свідчать про напружений психоемоційний стан у переважної їх більшості. Найбільш поширеними емоційними реакціями були почуття страху за своє життя та життя рідних, домівку, житло та майно родини. У підлітків зафіксовано наростання негативних емоцій порівняно з довоєнним часом. Такі зміни відчували від чверті до майже половини респондентів, що проявлялось у почуттях суму та спустошення під час війни, бажанні усамітнення, виконанні певних дій (ритуалів), плачу та баченні кошмарних снів. У третини дітей шкільного віку та підлітків-ВПО стан психічного здоров'я погіршився, але за психологічною підтримкою до фахівців майже ніхто з них не звертався. Разом з тим серед опитаних підлітків переважна більшість вірила, що жахіття війни скінчиться і все буде добре ( $84,9 \pm 1,1$  %), що може свідчити про наявність потенціалу життєстійкості в українських дітей [18].

Відомо, що підлітковий вік є унікальним у своїй пластичності, відновлюваності, адаптації у подальшому і, звичайно, життєстійкості [19, 20].

Пубертат характеризується значними анатомо-фізіологічними, нейроендокринними та психологічними змінами. Зокрема, відбувається ремодельовання та дозрівання ділянок мозку, які контролюють емоції та беруть участь у формуванні реакцій на стрес (зокрема, гіпокампа, мигдалини та префронтальної зони). Відбувається становлення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркових зв'язків та відпрацювання адекватної та зваженої реакції на стресові подразники. Здійснюється дозрівання систем моноамінових нейромедіаторів (норадреналіну, дофаміну, серотоніну та ін.). «Пластичність» психічного стану робить підлітків більш вразливими до емоційних подразників. Порушення розвитку систем нейротрансмітерів через тривалий чи значний стрес у пубертаті може сприяти змінам поведінки пізніше в дорослому житті [21]. Переживання травматичних подій у підлітковому віці може негативно вплинути

як на емоційний та когнітивний стан особистості, так і на поведінкові реакції. Підвищена чутливість до стресових подій у підлітків обумовлена дозріванням стресочутливих відділів мозку і пов'язаних з цим змін гормональної реактивності.

Встановлено статеві особливості щодо наслідків психічної травми у підлітків. Зокрема, тривожні та депресивні розлади у дівчат є більш значними, ніж у юнаків; дівчата частіше за хлопців страждають на вегетативні розлади, частіше мають порушення репродуктивної системи [22]. Хлопці, які постраждали від травми, демонструють більшу схильність до насильства, частіше мають суїцидальні думки [23]. Відмінності в поширеності депресії в дитячому віці з'являються лише після початку статевого дозрівання, тобто саме пубертатний період може бути особливо чутливим до статево залежних змін при стресі [21]. Є думка, що дівчата з більш раннім статевим дозріванням гірше адаптовані до стресових подій, ніж їх однолітки, які ще знаходяться в допубертаті [24]. Статеве дозрівання може бути тим критичним періодом, упродовж якого стрес може непропорційно впливати на нейроповедінкові процеси, адаптивну поведінку та соціальні взаємини.

За Hans Selye (*The stress of life*, 1956), «...стрес є неспецифічною відповіддю організму на будь-які пред'явлені йому вимоги. З погляду стресової реакції немає значення, приємна чи неприємна ситуація, з якою ми стикнулися. Має значення лише інтенсивність потреби у перебудові чи адаптації...». Стрес сприяє адаптації до змінених умов існування. Наразі існує думка, що стрес є безперервним процесом, який пов'язаний з дією різноманітних факторів зовнішнього та внутрішнього середовища [25]. Організм щоденно більшою чи меншою мірою змінює своє функціонування з метою подолати труднощі та зберегти гомеостаз. Однак неконтрольований стрес з каскадом неконтрольованих відповідей може мати патологічні наслідки для здоров'я. Під дистресом розуміють стан, який супроводжується перенапруженням механізмів адаптації і негативно впливає на організм людини [26]. Межі між стресом та дистресом, особливо у підлітковому віці, визначити буває складно. Перевантаження, пов'язані з глибоким чи хронічним стресом, є шкідливими як для здоров'я мозку, так і для регуляції функціонування внутрішніх органів. У підлітковому періоді адаптивні стресові реакції накладаються на процеси адаптації до статевого дозрівання, фізичного зростання і психосоціального становлення. Тому ризики від частих, виражених та хронічних стресових станів у підлітків є значно більшими, ніж у людей іншого віку. Цей огляд присвячено вивченню перебігу стресових реакцій у пубертатному віці.

Перебіг стресової реакції координується взаємодією стрес-реалізуючої та стрес-лімітуючої систем. До стрес-реалізуючої наразі відносять гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь (ГГН): кортикотропін-релізінг-гормон (КтРГ), адренкортикотропний гормон (АКТГ), кортизол (К), катехоламіни, ангіотензин-2, глюкагон, естрогени, дофамін (ДФ), оксидантну систему, тромбоксан, Т2-хелпери, нейтрофільні лейко-



цити, інтерлейкіни 1, 4, 6, 10, CD8, простагландин E, фактор некрозу пухлини, натрій, кальцій тощо. До стрес-лімітуючої відноситься гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь (ГГГ): соматотропін-релізинг-гормон (СтРГ), соматотропний гормон (СТГ), мелатонін, прогестерон (ПГ), ацетилхолін, інсулін, серотонін (СР), оксид азоту (ОА),  $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК), антиоксидантна система, простагландин E1 та E2, простагландин, натрійуретичні пептиди, T1-хелпери,  $\gamma$ -інтерферон, інтерлейкіни 2 та 12, CD3, CD16, CD20, енкефаліни, гліцин, лімфоцити, моноцити, калій, магній тощо [27]. У формуванні відповіді на стресову ситуацію беруть участь багато структур та регулюючих речовин. Зокрема, це структури мозку: гіпоталамус, гіпофіз, епіфіз, гіпокамп, мигдалеподібне тіло, лімбічна система, лобова кора, центри довгастого мозку; ендокринні органи та гормони; вегетативна нервова система; різноманітні нейротрансмітери і нейромодулятори; регуляторні пептиди; компоненти обміну речовин; мікроелементи тощо. Можна стверджувати, що чим значніший та триваліший вплив стресу, тим більше структур і процесів в організмі залучені до адаптивної відповіді на нього.

Спочатку стресовий подразник впливає на рецепторний апарат, через гуморальні та нейронні структури, посередництвом холінергічних і серотонінергічних впливів викликає нейронні реакції у мозку. Паравентрикулярне ядро (ПВЯ) гіпоталамуса відповідає за синтез тиреотропін-релізинг-гормону (ТгРГ) і КтРГ; в аркуатному ядрі секретуються СтРГ і ДФ; у передній гіпоталамічній ділянці утворюється соматостатин; у преоптичній ділянці — гонадотропін-релізинг-гормон (ГнРГ). Афективна реакція досягає ПВЯ гіпоталамуса, де стимулюється вивільнення КтРГ, вазопресину та окситоцину. Вивільнення КтРГ у гіпоталамусі, яке викликається АХ, холіноміметиками та інтерлейкінами, опосередковане ОА. ПВЯ юнаків-підлітків демонструє значно більшу активацію порівняно з дорослими після одноразового або повторюваного впливу стримувального стресу [28]. Синтез КтРГ може відбуватися і поза гіпоталамусом (зокрема, у травній системі та наднирниках).

КтРГ є посередником між факторами стресу та репродуктивною системою [29]. Він є активатором ГН, бо стимулює секрецію АКТГ та інших продуктів проопіомеланокортину (ПОМК):  $\gamma$ -меланоцитостимулюючого гормону (підвищує секрецію мінералокортикоїдів),  $\beta$ -ліпотропіну (має ліполітичний ефект),  $\beta$ -ендорфіну,  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ендорфіну, N-кінцевого глікопептиду. Далі ці речовини сприяють вивільненню глюкокортикоїдів (ГК) та збільшенню лімфоцитарної продукції ендорфінів. Таким чином, КтРГ здійснює вплив на зміну емоційного стану і поведінки, підвищує тривожність, хвилювання та занепокоєння (гіперактивація КтРГ збільшує експресію генів серотонінергічної системи та сприяє стресогенним психічним захворюванням) [30]; залучений до порушення пам'яті (тривала активація рецептора КтРГ-1 при хронічному стресі впливає на функції гіпокампа при посттравматичному стресовому розладі) [31]; зниження апетиту та порушення харчової поведінки (до проявів анорексії); зменшення фізичної

рухливості; погіршення якості сну та збільшення часу неспання; посилення моторики кишечника і пригнічення секреції шлункової кислоти. Подвійний вплив на імунну систему проявляється прозапальною дією (короткочасний прямий ефект КтРГ та непрямий імуносупресивний вплив через вісь ГН) і віддаленими протизапальними реакціями (шляхом стимуляції ГК). Вважається, що гіперактивація КтРГ може бути фактором патогенезу місцевої запальної реакції при розвитку вульгарних вугрів і псоріазі, а імуносупресивний ефект може включатися у патогенез аутоімунних захворювань (зокрема, виразкового коліту, хвороби Крона, ревматоїдного артриту тощо) та онкологічних захворювань при хронічному тривалому стресі. Системні ефекти КтРГ включають активацію симпатоадреналової системи (з можливими гіпертензією та гіперглюкагономією). Фізіологічний вплив КтРГ без явних стресових подразнень забезпечує циркадність вивільнення АКТГ і К. Під впливом стресорів така циркадність змінюється. КтРГ завдає глибоку інгібіторну дію на частоту імпульсів ГнРГ і може відігравати важливу роль у модулюванні часу статевого дозрівання. Крім того, КтРГ стимулює вироблення уроекортину 2, що пригнічує секрецію гонадотропінів у гіпофізі.

Кількість ГнРГ під впливом КтРГ, а також опіоїдних пептидів та ГАМК зменшується під час стресу. Причому психосоціальний стрес зменшує амплітуду імпульсації ГнРГ незалежно від дії К на глюкокортикоїдні рецептори II типу [32]. Дефіцит ГнРГ призводить до зменшення гонадотропінів, а отже, і до зменшення статевих стероїдів (андрогенів, естрогенів, ПГ). Такі наслідки стресу є особливо шкідливими у період статевого дозрівання підлітків, коли відбувається становлення взаємозв'язків між центральними та периферичними ендокринними органами й формування гормональних взаємовідношень. Саме пульсуюча у певному ритмі секреція ГнРГ є запорукою своєчасної і достатньої секреції гонадотропінів. Тривала нестача синтезу ГнРГ сприяє несвоечасному встановленню циклічності синтезу фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, гіпоестрогенії, сексуальній дисфункції, вторинній аменореї у дівчат. Хронічна гіпоестрогенія впливає на кісткову систему (остеопороз), серцево-судинну та нервову системи. Стимулюють виділення ГнРГ: ацетилхолін, адреналін (А) норадреналін (НА), СР, нейропептид Y та ін. [33]. Посилює нейрони, які відповідають за пульсуючу секрецію ГнРГ, гіпоталамічний нейротрансмітер — кіспептин. На тваринних моделях встановлено, що експресія гіпоталамічної інформаційної РНК кіспептину-1 і пептиду кіспептину збільшується під час пубертату, тобто кіспептин може бути ключовим сигналом початку статевого дозрівання [34]. Реакції стресу призводять до зниження рівня мРНК кіспептину і зменшення його стимулюючого ефекту на ГнРГ. Пригнічують виділення ГнРГ: кортизол, уроекортин, недостатність інсуліну (з наступною гіпоглікемією), ГАМК, ендорфіни, енкефаліни, а також гонадотропін-інгібуючий гормон (ГІГ).

ГІГ опосередковує вплив стресу на клітини ГнРГ, сприяє зменшенню секреції ГнРГ та призводить до



зниження синтезу гонадотропінів, а в подальшому — ФСГ і ЛГ [35]. ГнІГ діє і на рівні гіпоталамуса, і на рівні статевих залоз. Його кількість збільшується як при гострому, так і при хронічному стресі завдяки прямому впливу К та підвищенню експресії мРНК ГнІГ у гіпоталамусі. Саме він поруч з ГнРГ і КтРГ сприяє пригніченню ГГГ осі та зменшенню репродуктивних можливостей під час стресових ситуацій. Тривалий стрес може сприяти затримці статевого дозрівання підлітків. Популярною є думка, що пригнічення репродуктивних функцій при стресі зумовлене необхідністю збереження енергії для інших фізіологічних потреб, більш важливих для збереження життя та здоров'я. Нейрони ГнІГ в гіпоталамусі експресують тиреоїдні рецептори. При підвищенні функцій щитоподібної залози знижується експресія ГнІГ. Зниження її функції може сприяти збільшенню ГнІГ і відповідно — пригніченню пульсуючої секреції ГнРГ, що призводить до затримки статевого дозрівання.

Рівень СтРГ гіпоталамуса може підвищитися при стресових станах завдяки активації від НА, СР, ендорфінів. Він стимулює виділення СТГ у гіпофізі. ГК потенціюють вплив СтРГ на СТГ.

Соматостатин сприяє зменшенню рівня СТГ і тиротропного гормону (ТТГ). Бере участь у забезпеченні вегетативної і ендокринної регуляції, рухової активності, у формуванні свідомості, пам'яті, поведінки тощо; сприяє пригніченню моторики кишечника, вивільненню гастрину, зниженню секреції соляної кислоти і жовчі, зменшенню скорочень жовчного міхура, пригніченню секреції інсуліну та глюкагону.

ТтРГ потенціює ефекти ацетилхоліну, підвищує вивільнення НА і ДФ, а також ТТГ у гіпофізі (що стимулюється надлишком калію).

Як у нейронах гіпоталамуса, так і поза ним синтезується ціла низка нейротрансмітерів, які мають вплив на функціональний стан гіпофіза, надниркових залоз, гонад, багатьох органів і систем організму, а також на психічну діяльність людини. До них належать ДФ, СР, ГАМК, НА, А, АХ, гістамін та ін.

Дофамінові системи сприяють виникненню реакції на стрес і подоланню його. Регуляція вивільнення дофаміну та передача сигналів через рецептори дуже чутливі до певних генетичних та екологічних факторів як під час пубертатного розвитку, так і у дорослих. Індивідуальні відмінності корелюють з відмінностями у генах, пов'язаних з ДФ, у структурі дофамінових нейронів і моделях активації [36]. Помірні та короткочасні стресори активують вивільнення ДФ, тоді як інтенсивні та хронічні — гальмують його [37, 38]. ДФ має позитивний ефект на самопочуття, настрій, емоції; пошукову пізнавальну активність; концентрацію та увагу; стимулює апетит (у надмірній кількості — переїдання) та м'язову активність (за надміру — гіперактивність). Є попередником А та НА, має вплив на стимуляцію  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів, сприяє підвищенню артеріального тиску, збільшенню частоти і сили серцевих скорочень; посилює діурез, натрійурез та екзокринну функцію підшлункової залози. У підлітковому віці можливе фізіологічне підвищення активності в дофамінергічній

системі [39]. Цей період характеризується підвищеною афективною реактивністю, надмірною чутливістю як до позитивних, так і до негативних стимулів. У підлітків відбуваються значні зміни, які стосуються концентрації ДФ, іннервації та щільності рецепторів. Однак як надмірний, так і дефіцитний рівні погіршують поведінкові показники. Навіть відносна нестача ДФ може викликати пригнічення емоційного стану, бажання підняти його за допомогою зловживання калорійною їжею, прийому психостимулюючих чи наркотичних речовин (що полегшує формування залежності), практикування ризикової поведінки з постійним підвищенням ризику. Тривалий дефіцит у дофамінергічній системі відіграє роль у розвитку депресії, хвороби Паркінсона, гальмуванні когнітивних процесів, обмеженні рухової активності та координації, проблемах з травленням, схильності до тривалих запорів.

Моноаміновий нейромедіатор СР бере активну участь у регуляції нервово-психічного стану, емоцій та настрою; сну (з одного боку, сприяє сонливості, бо є попередником мелатоніну, з іншого — пригнічує швидкий сон); апетиту (пригнічує); вегетативних функцій; процесів травлення (більше ніж 90 % загального СР знаходиться в ентерохромафінних клітинах кишечника); об'єму кісткової маси (яка збільшується при зниженні рівня СР); тону судин; згортанні крові. У фізіологічних станах СР сприяє вивільненню ОА з ендотеліальних клітин, що призводить до вазодилатації (у юнаків із первинною артеріальною гіпертензією було виявлено, що нестача ОА впливає на погіршення вазодилатації навіть більше за ендотелін-1) [40]. СР також пригнічує вивільнення НА з адренергічних нервів. Стрес впливає на функції СР залежно від його причини, тривалості та інтенсивності. Чим менше рівень СР, тим більшою є сприйнятливості до стресу. При цьому можуть розвинути депресивні та тривожні розлади. Низькі вихідні значення ендогенного СР також є ознакою більшої чутливості до майбутнього стресу. У підлітковому віці відмічається низький рівень СР у мозку. Це призводить до зниження толерантності до стресових впливів. Існують дані про пригнічуючий вплив СР на СТГ. При призначенні терапії селективними інгібіторами зворотного захвату серотоніну у період статевого дозрівання у підлітків відмічалася затримка росту [41]. Фізіологічно у пубертаті на тлі низького рівня СР і достатньої активності СТГ ріст не порушується. СР тісно пов'язаний з обміном ДФ, при низьких концентраціях СР може бути надмірно підвищений ДФ. Особливо неприємні наслідки це має при хронічному та тривалому стресовому стані. Дослідження [42] довели, що метаболічний стрес у пубертатному віці сприяє інгібуванню проліферативної ізоформи рецептора серотоніну HTR2b, що впливає на зменшення проліферації  $\beta$ -клітин підшлункової залози (тоді як у нормі у підлітків відбувається їх збільшення, стимульоване СТГ), що призводить до порушення метаболізму глюкози та більш стійкої інсулінорезистентності (тоді як у нормі в пубертаті вона минуша). Статеве дозрівання є критичним вікном для становлення метаболічного здоров'я. Також СР бере участь у регуляції імунітету. Підвищен-

ня серотонінергічної активності в ЦНС корелює зі збільшенням цитолітичної активності імунних клітин НК-кілерів, тобто стимулює вроджений імунітет щодо вірусних інфекцій та внутрішньоклітинних бактерій. Зниження СР при стресі може зменшувати можливості природних кілерів. Серотонінергічна система має помітний вплив на секрецію ГК (введення лігандів рецепторів 5-HT<sub>1A</sub> викликає підвищення рівнів АКТГ і кортизолу) [43].

ГАМК забезпечує рівновагу між збуджуючими та гальмуючими механізмами нервової системи. Існують докази дозрівання нейромедіаторної системи ГАМК і зміни її метаболізму в префронтальній корі у підлітків, що свідчить про порушення процесів збудження і гальмування та відповідає певній пластичності мозку в цьому критичному віці [44]. Під час довготривалого стресу через надмірне збудження відбувається виснаження стрес-лімітуючих резервів ГАМК. При цьому прогресує тривожність, агресивність, зниження пам'яті і витривалості. На тлі зниження ДФ і ГАМК підвищується рівень АКТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, СТГ, а також рівні індукованих ними кортизолу, дигідроепіандростерону сульфату, тиреоїдних гормонів, інсуліноподібного фактора росту 1, порушуються циркадні ритми [45].

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

**Інформація про фінансування.** Стаття виконана в рамках НДР «Вивчити адаптаційні можливості серцево-судинної системи підлітків з патологічним перебігом пубертатного періоду» та НДР «Вивчити вікові та статеві особливості предикторів трансформації поведінкових факторів ризику для здоров'я підлітків в умовах війни» за бюджетні кошти із фінансування НАМН України.

**Внесок авторів.** Страшок Л.А., Даниленко Г.М. — концепція, дизайн, написання тексту; Рак Л.І. — концепція та дизайн; Єщенко А.В. — збір, обробка матеріалу, написання тексту; Кашина-Ярмак В.Л., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

## Список літератури

- Razjouyan K., Farokhi H., Qaderi F., Qaderi P., Masoumi S.J., Shah A., et al. War Experience, Daily Stressors and Mental Health Among the Inter-taliban Generation Young Adults in Northern Afghanistan: A Cross-Sectional School-Based Study. *Front. Psychiatry*. 2022. 13. 877-934. doi: 10.3389/fpsy.2022.877934.
- Cantora D., Swartz J., Robertsc B., Aula Abbarad Alastair Ageref, Zulfiqar A.B., Blancheth K., et al. Understanding the health needs of internally displaced persons: A scoping review. *Journal of Migration and Health*. 2021. 4. 100071. doi: 10.1016/j.jmh.2021.100071.
- Charlson F., Van Ommeren M., Flaxman A., Cornett J., Whitford H., Saxena Sh. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019. 394. 240-48. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30934-1.
- Bean T.M., Eurelings-Bontekoe E., Spinhoven P. Course and predictors of mental health of unaccompanied refugee minors in the Netherlands: one year follow-up. *Soc. Sci. Med.* 2007. 64(6). 1204-15. doi: 10.1016/j.socscimed.2006.11.010.
- Owoaje E.T., Uchendu O.C., Ajayi T.O., Cadmus E.O. A Review of the Health Problems of the Internally Displaced Persons in Africa. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*. 2016. 23. 161-171. doi: 10.4103/1117-1936.196242.
- Daoud N., Shankardass K., O'Campo P., Anderson K., Agbaria A.K. Internal displacement and health among the Palestinian minority in Israel. *Social Science and Medicine*. 2012. 74(8). 1163-1171. doi: 10.1016/j.socscimed.2011.12.041.
- Comtesse H., Powell S., Soldo A., Hagl M., Rosner R. Long-term psychological distress of Bosnian war survivors: an 11-year follow-up of former displaced persons, returnees, and stayers. *BMC Psychiatry*. 2019. 19(1). 1-10. doi: 10.1186/s12888-018-1996-0.
- Kien C., Sommer I., Faustmann A., Gibson L., Schneider M., Krczal E., et al. Prevalence of mental disorders in young refugees and asylum seekers in European Countries: a systematic review. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2019. 28(10). 1295-1310. doi: 10.1007/s00787-018-1215-z.
- Murray A.M., Toussaint A., Althaus A., Löwe B. The challenge of diagnosing non-specific, functional, and somatoform disorders: a systematic review of barriers to diagnosis in primary care. *J. Psychosom. Res.* 2016. 80. 1-10. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.11.002.
- Stotz S.J., Elbert T., Muller V., Schauer M. The relationship between trauma, shame, and guilt: findings from a community-based study of refugee minors in Germany. *Eur. J. Psychotraumatol*. 2015. 6. 25863. doi: 10.3402/ejpt.v6.25863.
- Bronstein I., Montgomery P. Psychological Distress in Refugee Children: A Systematic Review. *Clin. Child Fam. Psychol. Rev.* 2011. 14. 44-56. doi: 10.1007/s10567-010-0081-0.
- Blackmore R., Gray K.M., Boyle J.A., Fitzgerald G., MBBS Marie Misso, Gibson-Helm M. Systematic Review and Meta-analysis: The Prevalence of Mental Illness in Child and Adolescent Refugees and Asylum Seekers. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2020. 59(6). 705-714. doi: 10.1016/j.jaac.2019.11.011.
- Roberts B., Makhshvili N., Javakhishvili J., Karachevskyy A., Kharchenko N., Shpiker M., Richardson E. Mental health care utilisation among internally displaced persons in Ukraine: results from a nationwide survey. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2019 Feb. 28(1). 100-111. doi: 10.1017/S2045796017000385.
- Lagos-Gallego M., Gutierrez-Segura J.C., Lagos-Grisales G.J., Rodriguez-Morales A.J. Post-traumatic stress disorder in internally displaced people of Colombia: an ecological study. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2017. 16. 41-45. doi: 10.1016/j.tmaid.2017.02.008. 10.1016.
- Вутрищак С.В., Климченко А.К., Савина Е.Л. Особенности реакции детского организма на воздействие неблагоприятных экологических факторов. *Український медичний альманах*. 2013. 16(1). 7-11.
- Heuvel L.V., Seedat S. Screening and diagnostic considerations in childhood post-traumatic stress disorder. *Neuropsychiatry*. 2013. 3(5). 497-511. doi: 10.2217/np.13.61.
- Hornor G. Posttraumatic stress disorder. *J. Pediatr. Health Care*. 2013. 27(3). e29-38. doi: 10.1016/j.pedhc.2012.07.020. Epub 2012 Sep 27. PMID. 23022062.
- Даниленко Г.М., Страшок Л.А., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю., Блясева О.Е. Медико-соціальні аспекти стану здоров'я підлітків-внутрішньо переміщених осіб. *Український міжвідомчий збірник «Охорона здоров'я дітей та підлітків»*. 2022. 2. 8-12.
- DeMichelis C., Ferrari M. *Child and Adolescent Resilience Within Medical Contexts*. Springer International Publishing Switzerland. 2016. 345 p. doi: 10.1007/978-3-319-32223-0.

20. Fernando C., Ferrari M. *Handbook of resilience in children of war*. Springer Science: Business Media, 2013. 311 p. doi: 10.1007/978-1-4614-6375-7.
21. Harris E.P., Villalobos-Manriquez F., Melo Th.G., Clarke G., O'Leary O.F. *Stress during puberty exerts sex-specific effects on depressive-like behavior and monoamine neurotransmitters in adolescence and adulthood*. *Neurobiology of Stress*. 2022. 21. 100494. doi: 10.1016/j.ynstr.2022.100494.
22. Русин Л.П. *Особливості становлення пубертатного періоду у дівчаток-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. Ужгород, 2015. 24 с.*
23. Тюріна В.О., Солохіна Л.О. *Вплив військових конфліктів на психічне здоров'я людини: короткий огляд зарубіжних досліджень. У зб.: Особистість, суспільство, війна: матеріали Міжнар. психологічного форуму, м. Харків, 15 квітня 2022 р. Харків, 2022. С. 116-118.*
24. Xiaojia Ge Rand D., Glen H., Elder Jr. *Pubertal Transition, Stressful Life Events, and the Emergence of Gender Differences in Adolescent Depressive Symptoms*. *Developmental Psychology*. 2001. 37(3). 404-417. doi: 10.1037//0012-1649.37.3.404.
25. McEwen B.S., Akil H. *Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders*. *Journal of Neuroscience*. 2020. 40(1). 12-21. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019.
26. Орос М.М., Гал А.В. *Стрес, дистрес, його види та корекція. Ліки України*. 2021. 7(253). 32-35.
27. Гицак Т.В., Марушко Ю.В. *Фази адаптації у дітей із первинною артеріальною гіпертензією. Сучасна педіатрія*. 2016. 7(79). 88893. doi: 10.15574/SP.2016.79.88.
28. Lui P., Padow V.A., Franco D., Hall B.S., Park B., Klein Z.A., Romeo R.D. *Divergent stress-induced neuroendocrine and behavioral responses prior to puberty*. *Physiol. Behav*. 2012. 107(1). 104-11. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.06.011.
29. Meczekalski B., Niwczek O., Bala G., Szeliga A. *Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea*. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2022. 67. 102288. doi: 10.1016/j.coph.2022.102288.
30. Tamás Füzesi, Nuria Daviu, Jaclyn I. Wamsteeker Cusulin, Robert P. Bonin, Jaideep S. Bains. *Hypothalamic CRH neurons orchestrate complex behaviours after stress*. *Nature Communications*. 2016. 7. 11937. doi: 10.1038/ncomms11937.
31. Brewin C.R., Kleiner J.S., Vasterling J.J., Field A.P. *Memory for emotionally neutral information in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic investigation*. *J. Abnorm. Psychol*. 2007. 116(3). 448-63. doi: 10.1037/0021-843X.116.3.448.
32. Wagenmaker E.R., Breen K.M., Oakley A.E., Tilbrook A.J., Karsch F.J. *Psychosocial stress inhibits amplitude of gonadotropin-releasing hormone pulses independent of cortisol action on the type II glucocorticoid receptor*. *Endocrinology*. 2009. 150(2). 762-9. doi: 10.1210/en.2008-0757.
33. Чумаченко О.Ю., Редька О.Г. *Спорт та стрес. Миколаїв: МНУ, 2019. 210 с.*
34. Shahab M., Mastronardi C., Seminara S.B., Crowley W.F., Ojeda S.R., Plant T.M. *Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. 102(6). 2129-34. doi: 10.1073/pnas.0409822102.
35. Clarke I.J., Bartolini D., Conduictier G., Henry Belinda A. *Stress Increases Gonadotropin Inhibitory Hormone Cell Activity and Input to GnRH Cells in Ewes*. *Endocrinology*. 2016. 157(11). 4339-4350. doi: 10.1210/en.2016-1513.
36. Stanwood Gregg D. *Chapter 9-Dopamine and Stress*. *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology Handbook of Stress Series*. 2019. 3. 105-114. doi: 10.1016/B978-0-12-813146-6.00009-6.
37. Baik J.H. *Stress and the dopaminergic reward system*. *Exp. Mol. Med*. 2020. 52. 1879-1890. doi: 10.1038/s12276-020-00532-4.
38. Holly E.N., Miczek K.A. *Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress*. *Psychopharmacology*. 2016. 233. 163-186. doi: 10.1007/s00213-015-4151-3.
39. Wahlstrom D., Collins P., White T., Luciana M. *Developmental changes in dopamine neurotransmission in adolescence: behavioral implications and issues in assessment*. *Brain Cogn*. 2010. 72(1). 146-59. doi: 10.1016/j.bandc.2009.10.013.
40. Бессонова І.М. *Порушення пуринового обміну в формуванні ендотеліальної дисфункції у підлітків з артеріальною гіпертензією: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10. Харків, 2015. 20 с.*
41. Weintrob N., Cohen D., Klipper-Aurbach Y., Zadik Z., Dickerman Z. *Decreased Growth During Therapy With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. 2002. 156(7). 696-701. doi: 10.1001/archpedi.156.7.696.
42. Castell A.-L., Ethier M., Fergusson G., Tremblay C., Goubault C., Baltz M., Dal Soglio D., Ghislain Ju. *Beta-cell mass expansion during puberty involves serotonin signaling and determines glucose homeostasis in adulthood*. *JCI Insight*. 2022. 7(21). 160854. doi: 10.1172/jci.insight.160854.
43. Lanfumey L., Mongeau R., Cohen-Salmon Ch., Hamona M. *Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders*. *Neuroscience and Biobehavioral*. 2008. 32. 1174-1184. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.04.006.
44. Perica M.I., Calabro F.J., Larsen B., Foran W., Yushmanov V.E., Hetherington H., et al. *Development of frontal GABA and glutamate supports excitation/inhibition balance from adolescence into adulthood*. *Progress in Neurobiology*. 2022. 219. 102370. doi: 10.1016/j.pneurobio.2022.102370.
45. Пилипенко В.М. *Роль гама-аміномасляної кислоти в етіопатогенезі дисфункції гіпоталамуса. Методи корекції та попередження нейромедіаторних порушень. Здоров'я України. Тематичний номер «Діабетологія. Туреодологія. Метаболічні розлади»*. 2017. 1(37). 44-47.

Отримано/Received 08.07.2023

Рецензовано/Revised 17.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.07.2023

**Information about authors**

Larysa 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; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; phone: +380 (572) 627-045, +380 (50) 218-99-91; https://orcid.org/0000-0002-9683-4776

Larysa Rak, MD, PhD, professor, senior researcher of the department of pediatrics and rehabilitation, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; professor of the department radio-electronic and biomedical computerized means and technologies, National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: larisarakdoct@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-9955-2638

Heorhii Danylenko, MD, PhD, professor, director of the SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: danylenko@iozdp.org.ua; https://orcid.org/0000-0001-9414-1346

Alla Yeshchenko, PhD, associate professor, senior researcher of the department of pediatrics and rehabilitation, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics № 3 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: Allalleshchenko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8536-1643

Victoria Kashina-Yarmak, PhD, associate professor of the department of pediatrics V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Kharkiv; senior researcher of the department of pediatrics and rehabilitation, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; Kharkiv, Ukraine; e-mail: kashinayarmak@karazin.ua; https://orcid.org/0000-0001-8559-2866

Elina Zavelya, PhD, associate professor, senior researcher of the department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics № 3 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: emzav@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9887-0159>

Maryna Isakova, PhD, associate professor, senior researcher of the department of the scientific organization of medical care for schoolchildren and adolescents, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine"; associate professor of the department of pediatrics № 3 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: isakova.marina444@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7014-7417>

**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 article was carried out as part of the scientific research work "To study the adaptive capabilities of the cardiovascular system of adolescents with a pathological course of puberty" and the scientific research work "To study the age and sex characteristics of predictors of the transformation of behavioral risk factors for the health of adolescents in war conditions" for the budget funds from the financing of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Authors' contribution.** L.A. Strashok, H.M. Danylenko — concept, design, writing the text; L.I. Rak — concept and design; A.V. Yeshchenko — collection, processing of material, writing the text; V.L. Kashina-Yarmak, E.M. Zavelya, M.Yu. Isakova — analysis of the obtained data, writing the text.

L.A. Strashok<sup>1,2</sup>, L.I. Rak<sup>1</sup>, H.M. Danylenko<sup>1</sup>, A.V. Yeshchenko<sup>1,2</sup>, V.L. Kashina-Yarmak<sup>1,3</sup>, E.M. Zavelya<sup>1,2</sup>, M.Yu. Isakova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

### Impact of stress on adolescents during puberty (part 1)

**Abstract.** The first part of the presented article deals with the actual problem of stress impact of on the body in adolescence. Puberty is characterized by significant anatomical and physiological, neuroendocrine and psychological changes. During the war in Ukraine, there are many significant factors that provoke stresses, which are superimposed on the stress of puberty. Stressors can lead to significant psychological pressure, physical problems and, as a result, an impact on the physical health and well-being of children and adolescents. A significant stress factor is a change of residence and lifestyle. The article presents the data of own research on the study of the impact of military operations in Ukraine on the psycho-emotional state and health of internally displaced school-aged children and adolescents. An increase in the tense psycho-emotional state with an increase in negative emotions among migrant adolescents compared to the pre-war period is shown. The adolescents' optimistic view of the future indicated a certain potential for resilience.

Increased sensitivity to stressful events in adolescents is due to the maturation of stress-sensitive parts of the brain and related changes in hormonal reactivity. The course of a stress reaction is coordinated by an interaction of the stress-realizing and stress-limiting systems. The first part of the article details the neuroendocrine changes in the hypothalamus of an adolescent provoked by a combination of stress and puberty. The effects of corticotropin-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-inhibitory hormone, dopamine, serotonin, gamma-aminobutyric acid, and others have been described. In adolescence, the adaptive stress reactions are superimposed on the process of adaptation to sexual maturation, physical growth and psychosocial development. The relationship of hormones and neurotransmitters of the hypothalamus with other neuroendocrine factors is presented in the second part of the article.

**Keywords:** adolescents; puberty; stress-realizing system; stress-limiting system; hormones; neurotransmitters; adaptation





## Харчова непереносимість у передчасно народжених дітей: можливості додаткової діагностики

**Резюме.** Унаслідок незрілості травної системи та моторики шлунково-кишкового тракту передчасно народжені немовлята мають критичну проблему становлення адекватного ентерального харчування, яка є частою причиною шлунково-кишкових ускладнень, як-от харчова непереносимість та некротизуючий ентероколіт. Сучасні клінічні методи оцінки зрілості кишечника та готовності дитини до ентерального харчування часто є суб'єктивними, це призводить до уповільнення розширення ентерального харчування, збільшує тривалість парентерального харчування і, відповідно, терміни госпіталізації дитини. Потрібні об'єктивні методи оцінки, які б сприяли ефективній діагностиці і моніторингу харчової непереносимості у передчасно народжених дітей. Отже, метою нашого огляду був пошук та узагальнення даних літератури щодо об'єктивних методів діагностики порушеної харчової толерантності у передчасно народжених дітей, що могли б забезпечувати щоденний моніторинг, були б безпечними, економічно ефективними та легко доступними. Був здійснений пошук у базі PubMed Central® (за період 2008–2022 роки) інформації щодо використання додаткових методів дослідження для оцінки стану шлунково-кишкового тракту та моніторингу харчової переносимості у недоношених немовлят. Відповідно були проаналізовані три провідні і найбільш перспективні методи дослідження шлунково-кишкового тракту новонароджених — ультразвукове дослідження (відсутність або зворотний діагностичний кровотік в артерії пуповини, високий індекс пульсації у венозній протоці плода, показники кровотоку в верхній мезентеральній артерії новонародженого), спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні (оцінка насичення киснем спланхнічної тканини) та аускультация кишкових шумів (фоноентерограма). Кожен з цих методів має переваги та недоліки, але у пошуках вирішення існуючих проблем останнім часом з'являється все більше досліджень щодо використання кишкових шумів (а саме їх комп'ютеризованої оцінки) як нового діагностичного інструменту. Потрібні нові дослідження та подальше вивчення кишкових шумів у недоношених новонароджених різного гестаційного віку з розробкою чітких критеріїв інтерпретації даних, щоб оцінити зрілість шлунково-кишкового тракту, створити план своєчасної діагностики харчової непереносимості та розробити алгоритм раннього втручання.

**Ключові слова:** харчова непереносимість; ультразвукове дослідження; спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні; аускультация кишкових шумів; новонароджені; передчасно народжені; огляд

### Вступ

Харчова непереносимість або нездатність засвоювати ентеральне харчування, яка пов'язана зі збільшенням об'єму шлункових залишків, здуттям живота та/або блюванням, часто зустрічається у передчасно народжених дітей, особливо у дітей з дуже малою масою тіла при народженні [1]. Поява ознак харчової не-

переносимості обумовлена незрілістю моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ), процесів травлення та всмоктування, раннім постнатальним стресом, іншими чинниками, як-от запальні реакції, зміни мікробіоти, спричинені інфекціями або раннім застосуванням антимікробних препаратів. Усе це призводить до порушення активації перистальтики кишечника [2]. Для

адекватного спорожнення шлунка та перистальтики кишечника новонародженим необхідне структурне та функціональне дозрівання ШКТ, адекватна координація смоктання/ковтання, збереження тону гастро-езофагеального сфінктера [1, 2]. У свою чергу, моторна активність кишечника (перемішування, поширення рухової активності, рецептивне розслаблення) корелює з гестаційним віком і регулюється скоординованою роботою кількох систем контролю, включаючи зовнішні нейрони, внутрішні нейрони (ентеральну нервову систему), інтерстиціальні клітини Кахалія, клітини, що експресують рецептор тромбоцитарного фактора росту альфа, міогенні механізми [2]. Підраховано, що від 16 до 29 % недоношених дітей, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії, мають непереносимість годування, і подальше ведення таких дітей залежить як від стандартів ентерального харчування, прийнятих у відділеннях, так і від досвіду та індивідуальних уподобань клініцистів [1, 2].

Харчова непереносимість у передчасно народжених дітей може бути і доброякісною, пов'язаною із незрілістю ШКТ, і раннім проявом некротизуючого ентероколіту (НЕК). Як зазначають, розмежування таких станів — «одна з найбільш неконтрольованих змінних у ранньому плануванні харчування цих немовлят, може призвести до субоптимального споживання нутрієнтів, затримки досягнення повного об'єму ентерального харчування та тривалого парентерального харчування» [1]. Як зазначено в матеріалах World Review of Nutrition and Dietetics [3, 4], «оптимальне харчування критично хворих новонароджених з дуже малою масою при народженні (< 1500 г) в основному невідоме» [3, 4]. Необхідні додаткові дослідження, щоб встановити оптимальні діагностичні шляхи визначення харчової непереносимості та відповідно можливості безпечного збільшення об'єму ентерального харчування у передчасно народжених немовлят [5].

Натепер відбувається перегляд вірогідності клінічної оцінки харчової непереносимості у недоношених дітей. Наприклад, активно переглядають діагностичну значущість збільшення об'єму шлункових залишків у контексті порушення толерантності до ентерального харчування чи ранньої ознаки НЕК [2]. Зараз залишилося мало доказів того, що рутинне проведення оцінки об'єму шлункових залишків у дітей має позитивний ефект [6–8]. Причини цього — варіації визначення патологічної величини шлункових залишків; зокрема, потенційна варіація залишкового об'єму шлунка при різних типах та розмірах зондів для годування, при різних положеннях пацієнтів, при різній техніці аспірації; відсутність рекомендацій щодо науково обґрунтованого лікування [9–11]. Роль моніторингу шлункових залишків перед ентеральним годуванням для виявлення ознак харчової непереносимості (та оцінки ризику НЕК) є суперечливою [12].

Наприклад, у дослідженні S. Elia та співавторів (2022) було показано, що самі по собі шлункові залишки є ненадійним маркером НЕК, але у поєднанні з іншими підозрілими клінічними ознаками набувають діагностичної значущості [12]. D. Terek та співав-

тори (2022) дійшли висновку, що ранній початок мінімального трофічного харчування та відмова від рутинного контролю шлункових залишків у клінічно стабільних недоношених немовлят прискорює досягнення повного ентерального харчування та оптимального росту [13]. Згідно з даними огляду, проведеного T. Abiramalatha та співавторами (2019), рутинний моніторинг шлункових залишків може мати незначний вплив або взагалі не впливати на частоту НЕК, але підвищує ризик епізодів переривання годування, збільшує час, необхідний для досягнення повного ентерального харчування та відновлення маси при народженні, а також збільшує кількість днів повного парентерального харчування [14]. Таких же висновків дійшли і автори першого рандомізованого клінічного дослідження (2019) з достатньою потужністю, присвяченого визначенню ризиків і переваг оцінки залишкового вмісту шлунка у новонароджених із малою масою тіла. Виявили, що немовлята, яким не проводили оцінку залишків у шлунку, отримували значно більший об'єм ентерального харчування без підвищення ризику негативних наслідків для здоров'я [15].

Рентгенологічне та ультразвукове дослідження (УЗД), які використовуються для діагностики НЕК, не мають такого потенціалу стосовно виявлення, моніторингу та прогнозування перебігу харчової непереносимості у недоношених немовлят.

Отже, метою нашого огляду був пошук та узагальнення даних літератури щодо об'єктивних методів діагностики порушеної харчової толерантності у передчасно народжених дітей, що могли б забезпечувати щоденний моніторинг, були б безпечними, економічно ефективними та легко доступними.

Був здійснений пошук у базі PubMed Central® (за період 2008–2022 роки) щодо використання додаткових методів дослідження для оцінки стану ШКТ та моніторингу харчової переносимості у недоношених немовлят. На перший план виходять три сучасних напрямки дослідження ШКТ, які можуть допомогти діагностувати кишкові дисфункції новонароджених (непереносимість ентерального годування, кишкова непрохідність, НЕК). Це спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні (NIRS), ультразвукове дослідження та аускультация кишкових шумів (фоноентерограма). Таким чином, пошукові терміни були такі: «харчова непереносимість», «ультразвукове дослідження», «спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні», «аускультация кишкових шумів», «новонароджені», «передчасно народжені», «огляд».

## Результати та обговорення

Ультразвукова діагностика — це перспективний та добре вивчений метод дослідження, який може використовуватись для прогнозування клінічних проявів функції ШКТ у недоношених дітей з різними ознаками порушень мезентеріального кровотоку або як доповнення до рентгенограми черевної порожнини при оцінці проявів НЕК. У контексті харчової толерантності найчастіше використовуються такі показники, як відсутність або зворотний діастолічний кровотік

в артерії пуповини, високий індекс пульсації у венозній протоці плода, або ж показники кровотоку верхньої мезентеріальної артерії новонародженого.

У роботі S. Martini та співавторів (2022) було проведено порівняння показників стану ШКТ та ентерального харчування у недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла і різними доплерографічними ознаками антенатального порушення кровотоку. Немовлята, у яких до народження виявляли відсутність або зворотний кінцевий діастолічний кровотік в артерії пуповини і у ductus venosus, мали значно вищу частоту порушень толерантності до ентерального харчування, НЕК і спонтанної кишкової перфорації, пізніше досягали повного ентерального харчування порівняно з контрольною групою [16]. Підвищення частоти випадків харчової непереносимості та більший час досягнення повного ентерального харчування порівняно з контрольною групою також спостерігалися у немовлят з відсутністю або зворотним кінцевим діастолічним кровотоком в артерії пуповини (без змін ductus venosus). Автори вважають, що ретельна оцінка антенатального кровотоку має особливе значення для виявлення тих дітей, кому буде корисним суворий моніторинг харчової толерантності і стриманий підхід до розширення ентерального харчування після народження [16]. K. Maquama та співавтори (2013) досліджували взаємозв'язок між разовим об'ємом молока при ентеральному харчуванні та швидкістю кровотоку верхньої брижової артерії після прийому їжі. Було доведено, що у недоношених немовлят швидкість кровотоку суттєво зростала після годування (при 2- та 3-годинних інтервалах) і разовий об'єм їжі впливав на постпрандіальне збільшення швидкості кровотоку верхньої брижової артерії [17]. Ці факти могли б бути використаними для оцінки харчової толерантності.

Іншим методом оцінки стану ШКТ у недоношених дітей була спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні. M. Van der Heide та співавтори (2021) показали, що насичення киснем спланхнічної тканини (а саме співвідношення спланхнічно-церебральної оксигенації), виміряне за допомогою NIRS, може сприяти ранній діагностиці НЕК у немовлят з гестаційним віком < 32 тижні [18]. За наявності клінічної підозри високий показник співвідношення спланхнічно-церебральної оксигенації підтверджує НЕК. Низький показник співвідношення спланхнічно-церебральної оксигенації та висока варіабельність насичення внутрішньомозкової тканини киснем виключали НЕК [18].

Вивчались також показники спланхнічної оксигенації під час безперервного або болюсного ентерального годування у недоношених дітей. Отримані різні дані. O. Surmeli Onay та співавтори (2023) досліджували вплив типу годування на спланхнічну оксигенацію у недоношених новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку [19]. Середньодобові значення регіонарної спланхнічної сатурації і фракційної екстракції кисню протягом першого тижня життя вірогідно не відрізнялись у групах з безперервним і болюсним типом харчування. Значення регіонарної

спланхнічної сатурації до та після їжі залишалися стабільними в обох групах. Але при цьому немовлята, яких ще не годували ентерально, мали вірогідно нижчі значення регіонарної спланхнічної сатурації [19]. G.L. Sirota та співавтори (2022) порівнювали регіонарну спланхнічну сатурацію під час безперервного та болюсного годування у стабільних недоношених дітей. Але результати були іншими. Було показано, що при безперервному годуванні порівняно з болюсним регіонарна спланхнічна оксигенація зменшувалась, але це не впливало на фракційну екстракцію кисню кишковою тканиною [20].

Загалом вважають, що спектроскопія в ближньому інфрачервоному діапазоні та УЗД кишечника можуть бути достатньо ефективними діагностичними методами у недоношених новонароджених з порушенням харчової толерантності, проте необхідність експертної інтерпретації та неможливість довгострокового моніторингу (для УЗД) обмежують їх широке використання [21, 22]. Окрім того, сигнал NIRS важко реєструвати протягом першого місяця після народження, оскільки в цей час у новонароджених можуть спостерігатися значні зміни кровотоку кишкових судин, а доплерографію мезентеріальних судин важко проводити в постпрандіальний період і при підвищенні газонаповнення кишечника.

Аускультация кишкових шумів є безпечним, неінвазивним, зручним і недорогим методом моніторингу стану кишечника, який рутинно вже застосовується в педіатрії і неонатології, хоча на сьогодні не існує універсального стандарту аускультативної живота під час клінічного обстеження [23–25].

Моторика кишечника, тип скорочень, міоелектрична активність, вміст просвіту ШКТ, наявність газів вважаються основними факторами звукоутворення [23, 26]. Попередні дослідження оцінювали діагностичне застосування звуків кишечника при різних станах, як-от кишкова непрохідність, гострий апендицит, захворювання товстого кишечника, асцит, післяопераційна кишкова непрохідність, сепсис, синдром подразненого кишечника, пілоростеноз у пацієнтів різного віку. Вважається, що характеристика кишкових шумів може використовуватися для визначення тяжкості захворювання, моніторингу післяопераційного стану, визначення часу початку післяопераційного ентерального харчування та визначення проблем, пов'язаних із споживанням їжі [23, 26].

Кишкові шуми можуть бути проаналізовані лікарем безпосередньо або за допомогою комп'ютерного аналізу (електронної моделі навчання), який розпізнає звуки, зібрані за допомогою спеціального записуючого приладу (цифрового стетоскопу) [23, 26]. На відміну від акустичного стетоскопа цифровий перетворює акустичні звуки в електричні сигнали та дозволяє зберігати і передавати сигнали для комп'ютерних процесів автоматичного виявлення та визначення характеристик кишкових шумів [28].

Однак, незважаючи на численні вдосконалення процесу аускультативної інтерпретації неонатальних кишкових звуків все ще є складним процесом. Осно-

вною проблемою є міжособистісні варіації розпізнання кишечних звуків і погане розуміння їх фізіології [28]. Через слабкість перистальтики, перешкоди у вигляді нерегулярного дихання та серцевого ритму, а також різноманітних шумів навколишнього середовища та обладнання у відділенні інтенсивної терапії [17] звуки кишечника, записані у новонароджених, зазвичай мають низьку якість, що створює унікальні проблеми їх ідентифікації та характеристики [28]. Фільтрація шуму може бути складним завданням для виділення окремих кишкових шумів, може знадобитися застосування алгоритмів усунення фонових шумів. До недоліків аускультативної можна віднести відсутність конкретних вказівок щодо зони, тривалості та умов аускультативної (рекомендована тривалість аускультативної коливається від 30 с до багатогодинного моніторингу) [26]. Спроба локалізувати джерело кишкових шумів за допомогою моделей поширення звуку виявила епіцентр більшості звуків у середній нижній частині та правій нижній частині живота. Подібний зв'язок із правим нижнім квадрантом виявляється під час вивчення впливу прийому їжі на кишкові шуми. Відмічається збільшення кількості звуків у цьому регіоні, що пояснюють рухами клубової та сліпої кишки під час споживання їжі [26, 29]. Нещодавнє дослідження не виявило різниці в кишкових шумах до і після пальпації живота [30]. Комп'ютерна аускультативна змогла адекватно виявляти підтипи кишкових шумів, були розпізнані одиничні пакети, багаторазові пакети, безперервний випадковий і гармонічний звуки [29].

На сьогодні у дорослих пацієнтів загальна відсутність кишкових шумів залишається серйозним попередженням клініцистів про кишкову непрохідність [33, 34]. Але діагностичною проблемою є складні стосунки між кишковими звуками та характером перистальтики, адже перистальтика, схоже, може зберігатись і за відсутності аускультативних шумів [28]. Згідно з дослідженням S.S. Ching та співавторів (2012), аускультативна виявилася недостатньою для діагностики кишкової непрохідності, але корисною для визначення можливого місця непрохідності [35, 36]. U.D. Ulusar (2013) представив систему, яка була здатна аналізувати кишечні шуми в режимі реального часу, щоб полегшити вибір часу раннього відновлення харчування після операції [35, 37]. Але пізніше T.E. Read та співавтори (2017) не довели значущість клінічно оцінених кишечних шумів як критерію переносимості післяопераційного харчування [35, 38].

Кілька оглядових статей узагальнили досягнення неонатальної гастроентерологічної фоноентерографії [26, 28, 31, 32]. J.M. Hill та співавтори ще в 2008 році записували звуки кишечника з метою постійного моніторингу і визначення відповідного часу для початку ентерального харчування. Дослідження показало високу точність кишкових звуків у діагностиці ранніх стадій розвитку НЕК [27, 28, 35]. J. Dumas та співавтори (2013) використовували систему постійного моніторингу звуків кишечника у новонароджених (стетоскоп, прикріплений гідрогелевим пластиром, моніторинг

більше ніж 3 години) і припустили, що аналіз звуків у реальному часі може допомогти в керуванні автоматичними насосами для ентерального годування [35, 39]. У 2018 році A. Mohnani та L. Eisenfeld застосували комп'ютерну обробку даних (вейвлет-баєсівський аналіз), щоб продемонструвати можливість безперервного моніторингу звуків кишечника та оцінки їх активності у пацієнтів із НЕК [35, 40].

E.V. Ortigoza та співавтори в 2018 році поєднали контроль звуків кишечника з електрогастрографією та абдомінальною ближньою інфрачервоною спектроскопією для об'єктивної оцінки зрілості ШКТ новонароджених (18 недоношених і 5 доношених новонароджених, які добре переносили ентеральне харчування). Ці методи дослідження, якщо вони використовуються одночасно, можуть забезпечити кількісні параметри, що корелюють з гестаційним віком і можуть бути корисними для оцінки готовності до ентерального харчування (наприклад, з точки зору постпрандіальних змін показників) [35, 41]. Але спочатку необхідно було встановити відповідні нормативні значення зрілості кишечника у недоношених дітей з різним гестаційним віком при народженні. І саме здатність вимірювати зрілість кишечника ляже в основу майбутніх досліджень, які нададуть клініцистам вірогідну інформацію для безпечного впровадження ентерального харчування.

Цікавим з цієї точки зору було дослідження P. Zhou та співавторів (2022), проведене у 68 доношених новонароджених дітей, які були госпіталізовані з приводу гіпербілірубінемії [35, 42]. Протягом 20 годин проводився згортковий акустичний запис на основі нейронної мережі з бездротовою безперервною аускультативною кишкових шумів у режимі реального часу у правому нижньому квадранті живота. Були виділені акустичні характеристики кишкового звуку: швидкість (25,80 разів/хв [міжквартильний діапазон: 15,63–36,20]), тривалість (8,00 с/хв [міжквартильний діапазон: 4,2–13,20]), амплітуда (0,46 [міжквартильний діапазон: 0,27–0,68]), частота (944,05 Гц [міжквартильний діапазон: 848,78–1034,90]) та інтервал (2,12 с [міжквартильний діапазон: 1,3–3,5]). Група новонароджених дітей, які споживали 50–75 % грудного молока, мала найвищу швидкість, найдовшу тривалість і найвищу амплітуду кишкових шумів, тоді як група, яка споживала > 75 % грудного молока, мала найвищу частоту кишкових шумів з-поміж груп з різними об'ємами харчування. Порівняно з новонародженими без гіпербілірубінемії немовлята з гіпербілірубінемією не мали значних відмінностей п'яти параметрів кишкових шумів [42].

В останньому огляді R. Redij та співавторів (2023), присвяченому можливості діагностичного використання звуків кишечника у пацієнтів різного віку, зазначено високу точність кишкових звуків у діагностиці ранніх стадій розвитку НЕК. Можливість теледіагностики для запису дитячих кишкових шумів вдома за допомогою смартфона та передачі цих даних зі смартфона клініцисту є ще одним позитивним фактором щодо діагностичної значущості фоноентерографії у дітей [26].



Таким чином, напрямки подальших досліджень повинні включати вивчення походження нормальних кишкових шумів у новонароджених різного гестаційного віку, а також патофізіології аномальних кишкових шумів для ефективного перенесення акустичних характеристик у клінічну практику, диференціації різних типів звуків кишечника і розробки діагностичних моделей виявлення дисфункцій кишечника з метою розробки клінічних систем прийняття рішень [24, 26].

## Висновки

Передчасно народжені діти мають незрілий кишечник і часто порушення його моторики, які клінічно проявляються змінами толерантності до ентерального харчування. Незважаючи на численні дослідження етіології та патогенезу харчової непереносимості та НЕК, існує мало вірогідних клінічних методів ранньої діагностики цих станів. З огляду на те, що переоцінка стану новонароджених повинна проводитись щоденно, потрібні ефективні та неінвазивні методи додаткового дослідження. Окрім того, сучасні технології, що використовуються для оцінки ШКТ (наприклад, рентгенографія), непридатні для оцінки зрілості ШКТ у недоношених дітей. Найперспективніші методи на сьогодні — це УЗД ШКТ, NIRS та аускультация кишкових шумів. Кожен з цих методів має переваги та недоліки, тому існує потреба більш прицільного їх вивчення, зокрема при синергічному використанні. Одночасне використання різних методів дослідження може допомогти виявити немовлят, які мають зрілу шлунково-кишкову систему, готову та здатну переносити ентеральне харчування.

Кількісний аналіз кишкових шумів може забезпечити інтерпретацію активності кишечника, пов'язану з моторикою. Однак зараз існує відносний дефіцит знань щодо комп'ютерного аналізу кишкових звуків/акустики. Дослідження неонатальної фоноентерографії мають бути зосереджені на створенні системи, яка не тільки ефективно записує кишкові шуми, але й точно інтерпретує результати і, таким чином, надає можливість неонатологам оцінити зрілість ШКТ недоношених немовлят, створити план своєчасної діагностики харчової непереносимості та розробити алгоритм раннього втручання. Здатність ідентифікувати немовлят, яких можна безпечно ентерально годувати або яким можна безпечно розширяти таке годування, стане великим проривом у медицині новонароджених.

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

**Інформація про фінансування.** Дослідження не має окремого додаткового фінансування. Робота виконана у рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 3 та неонатології ДДМУ «Підходи до діагностики та лікування хвороб дитячого віку з позиції безпеки пацієнта».

**Внесок авторів.** Мавропуло Т.К. — концепція і дизайн дослідження, збирання й обробка матеріалів, ана-

ліз отриманих даних, написання тексту; Хорош А.А. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

## Список літератури

1. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum. Dev.* 2013 Oct. 89 Suppl 2. S13-20. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.07.013.
2. Indrio F., Neu J., Pettoello-Mantovani M., Marchese F., Martini S., Salatto A., Aceti A. Development of the Gastrointestinal Tract in Newborns as a Challenge for an Appropriate Nutrition: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022 Mar 28. 14(7). 1405. doi: 10.3390/nu14071405.
3. World Review of Nutrition and Dietetics (Ed.) *Nutritional Care of Preterm Infants*, 2<sup>nd</sup> ed. S. Karger: Basel, Switzerland, 2021. P. 459.
4. Thoene M., Anderson-Berry A. Nutrition Support Practices for Infants Born <750 Grams or <25 Weeks Gestation: A Call for More Research. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022 Sep 2. 19(17). 10957. doi: 10.3390/ijerph191710957.
5. Македонський І.О., Мавропуло Т.К. Кишкова недостатність у немовлят з некротизуючим ентероколітом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2018. 8(2). 111-118.
6. Rysavy M.A., Watkins P.L., Colaizy T.T., Das A. Is routine evaluation of gastric residuals for premature infants safe or effective? *J. Perinatol.* 2020 Mar. 40(3). 540-543. doi: 10.1038/s41372-019-0582-8.
7. Parker L.A., Weaver M., Murgas Torrazza R.J., Shuster J., Nan Li, Krueger Ch., Neu J. *JAMA Pediatr.* 2019 Jun. 173(6). 534-543. Published online 2019 Apr 29. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0800.
8. Torrazza R.M., Parker L.A., Li Y., Talaga E., Shuster J., Neu J. The value of routine evaluation of gastric residuals in very low birth weight infants. *J. Perinatol.* 2015. 35(1). 57-60. doi: 10.1038/jp.2014.147.
9. Chen S.S., Tzeng Y.L., Gau B.S., Kuo P.C., Chen J.Y. Effects of prone and supine positioning on gastric residuals in preterm infants: a time series with cross-over study. *Int. J. Nurs Stud.* 2013. 50(11). 1459-1467. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2013.02.009 c.
10. Metheny N.A., Stewart J., Nuetzel G., Oliver D., Clouse R.E. Effect of feeding-tube properties on residual volume measurements in tube-fed patients. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2005. 29(3). 192-197. doi: 10.1177/0148607105029003192.
11. Sangers H., de Jong P.M., Mulder S.E., et al. Outcomes of gastric residuals whilst feeding preterm infants in various body positions. *J. Neonatal Nurs.* 2013. 19(6). 337-341. doi: 10.1016/j.jnn.2012.12.003.
12. Elia S., Ciarcià M., Miselli F., Bertini G., Dani C. Effect of selective gastric residual monitoring on enteral intake in preterm infants. *Ital. J. Pediatr.* 2022 Feb 17. 48(1). 30. doi: 10.1186/s13052-022-01208-7.
13. Terek D., Celik M., Ergin F., Erol E., Altun Koroglu O., Yalaz M., Akisu M., Kultursay N. Omitting routine gastric residual checks may help to accelerate enteral feeds and postnatal growth in stable preterm infants. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2022 Jul. 46(5). 1198-1202. doi: 10.1002/jpen.2270.
14. Abiramalatha T., Thanigainathan S., Ninan B. Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019 Jul 9. 7(7). CD012937. doi: 10.1002/14651858.CD012937.pub2.
15. Parker L.A., Weaver M., Murgas Torrazza R.J., Shuster J., Li N., Krueger C., Neu J. Effect of Gastric Residual Evaluation on Enteral Intake in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial.

- JAMA Pediatr. 2019 Jun 1. 173(6). 534-543. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0800.
16. Martini S., Annunziata M., Della Gatta A.N., Aceti A., Brunetti M., Pilu G., Simonazzi G., Corvaglia L. Association between Abnormal Antenatal Doppler Characteristics and Gastrointestinal Outcomes in Preterm Infants. *Nutrients*. 2022 Dec 2. 14(23). 5121. doi: 10.3390/nu14235121.
17. Maruyama K., Fujiu T., Inoue T., Koizumi A., Inoue F. Feeding interval and postprandial intestinal blood flow in premature infants. *Pediatr. Int.* 2013 Aug. 55(4). 472-6. doi: 10.1111/ped.12106.
18. van der Heide M., Hulscher J.B.F., Bos A.F., Kooi E.M.W. Near-infrared spectroscopy as a diagnostic tool for necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2021 Jul. 90(1). 148-155. doi: 10.1038/s41390-020-01186-8. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33036017.
19. Surmeli Onay O., Velipasaoğlu M., Tural M., Sarilar T.D., Cakıl Saglık A., Bilgin M., et al. The effect of drip versus intermittent feeding on splanchnic oxygenation in preterm infants with intrauterine growth restriction: a prospective randomized trial. *Eur. J. Pediatr.* 2023 Mar. 182(3). 1317-1328. doi: 10.1007/s00431-023-04810-x.
20. Sirota G.L., Litmanovitz I., Vider C., Arnon S., Moore S.S., Grinblatt E., et al. Regional Splanchnic Oxygenation during Continuous versus Bolus Feeding among Stable Preterm Infants. *Children (Basel)*. 2022 May 9. 9(5). 691. doi: 10.3390/children9050691.
21. Al-Hamad S., Hackam D.J., Goldstein S.D., Huisman T.A.G.M., Darge K., Hwang M. Contrast-Enhanced Ultrasound and Near-Infrared Spectroscopy of the Neonatal Bowel: Novel, Bedside, Noninvasive, and Radiation-Free Imaging for Early Detection of Necrotizing Enterocolitis. *Am. J. Perinatol.* 2018 Dec. 35(14). 1358-1365. doi: 10.1055/s-0038-1655768.
22. Oulego-Erroz I., Rodríguez-Fanjul J., Terroba-Seara S., Sorribes-Orti C., Fernández-Fernández D., Fuentes-Martínez S., Pobláquez Á. Bedside Ultrasound for Early Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis: A Pilot Study. *Am. J. Perinatol.* 2022 Oct 19. doi: 10.1055/a-1925-1797. Epub ahead of print.
23. Kutsumi Y., Kanegawa N., Zeida M., Matsubara H., Murayama N. Automated Bowel Sound and Motility Analysis with CNN Using a Smartphone. *Sensors (Basel)*. 2022 Dec 30. 23(1). 407. doi: 10.3390/s23010407.
24. Burne L., Sitaula C., Priyadarshi A., Tracy M., Kavehei O., Hinder M., et al. Ensemble Approach on Deep and Handcrafted Features for Neonatal Bowel Sound Detection. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 2022 Oct 27. doi: 10.1109/JBHI.2022.3217559.
25. Pan H.F., Gong G.W., Liu X.X., Chu Y.Q., Zhang C., Wang G., Jiang Z.W. Clinical research of a continuous auscultation recorder based on artificial intelligence. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020 Nov 3. 100(40). 3157-3160. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200303-00570.
26. Redij R., Kaur A., Muddaloor P., Sethi A.K., Aedma K., Rajagopal A., et al. Practicing Digital Gastroenterology through Phonoenterography Leveraging Artificial Intelligence: Future Perspectives Using Microwave Systems. *Sensors (Basel)*. 2023 Feb 18. 23(4). 2302. doi: 10.3390/s23042302.
27. Hill J.M., Maloney A., Stephens K., Adrezin R., Eisenfeld L. Stethoscope for monitoring neonatal abdominal sounds. *Proc. IAJC-IJME Int. Conf.* 2008. 9. 5-11.
28. Sitaula C., He J., Priyadarshi A., Tracy M., Kavehei O., Hinder M., Withana A., McEwan A., Marzbanrad F. Neonatal bowel sound detection using convolutional neural network and Laplace hidden semi-Markov model. *IEEE/ACM Trans. Audio Speech Lang. Process.* 2022. 30. 1853-1864. doi: 10.1109/TASLP.2022.3178225.
29. Wang N., Testa A., Marshall B.J. Development of a bowel sound detector adapted to demonstrate the effect of food intake. *Biomed. Eng. Online*. 2022. 21. 1. doi: 10.1186/s12938-021-00969-2.
30. Vizioli L.H., Winckler F.D., da Luz L.C., Marques G.K., Callegari-Jacques S.M., Fornari F. Abdominal Palpation Does Not Modify the Number of Bowel Sounds in Healthy Volunteers and Gastrointestinal Outpatients. *Am. J. Med. Sci.* 2020. 360. 378-382. doi: 10.1016/j.amjms.2020.05.041.
31. Inderjeeth A.-J., Webberley K.M., Muir J., Marshall B.J. The potential of computerised analysis of bowel sounds for diagnosis of gastrointestinal conditions: A systematic. *Syst. Rev.* 2018. 7. 124. doi: 10.1186/s13643-018-0789-3.
32. Ficek J., Radzikowski K., Nowak J.K., Yoshie O., Walkowiak J., Nowak R. Analysis of Gastrointestinal Acoustic Activity Using Deep Neural Networks. *Sensors (Basel)*. 2021 Nov 16. 21(22). 7602. doi: 10.3390/s21227602.
33. Drake A., Franklin N., Schrock J.W., Jones R.A. Auscultation of Bowel Sounds and Ultrasound of Peristalsis Are Neither Compartmentalized Nor Correlated. *Cureus*. 2021 May 12. 13(5). e14982. doi: 10.7759/cureus.14982.
34. Elhardello O., Macfie J. Bowel Sounds: Is it Time for Surgeons to Hang-up their Stethoscopes? *World J. Surg. Surgical Res.* 2018. 1. 1066. <http://www.surgeryresearchjournal.com/full-text/wjssr-v1-id1066.php#:~:text=In%20conjunction%20with%20other%20aspects,to%20hang%20up%20their%20stethoscope>.
35. Nowak J.K., Nowak R., Radzikowski K., Grulkowski I., Walkowiak J. Automated bowel sound analysis: An overview. *Sensors*. 2021. 21. 5294. doi: 10.3390/s21165294.
36. Ching S.S., Tan Y.K. Spectral analysis of bowel sounds in intestinal obstruction using an electronic stethoscope. *World J. Gastroenterol.* 2012 Sep 7. 18(33). 4585-92. doi: 10.3748/wjg.v18.i33.4585.
37. Ulusar U.D. Recovery of gastrointestinal tract motility detection using Naive Bayesian and minimum statistics. *Comput. Biol. Med.* 2014 Aug. 51. 223-8. doi: 10.1016/j.combiomed.2014.05.013.
38. Read T.E., Brozovich M., Andujar J.E., Ricciardi R., Caushaj P.F. Bowel Sounds Are Not Associated With Flatus, Bowel Movement, or Tolerance of Oral Intake in Patients After Major Abdominal Surgery. *Dis. Colon. Rectum*. 2017 Jun. 60(6). 608-613. doi: 10.1097/DCR.0000000000000829.
39. Dumas J., Hill K.M., Adrezin R.S., Alba J., Curry R., Campagna E., Fernandes C., Lamba V., Eisenfeld L. Feasibility of an electronic stethoscope system for monitoring neonatal bowel sounds. *Conn. Med.* 2013 Sep. 77(8). 467-71. PMID: 24156174.
40. Mohnani A., Eisenfeld L. Electronic stethoscope system for monitoring and analyzing bowel sounds in real-time. *Conn. Med.* 2018. 82. 401-405.
41. Ortigoza E.B., Cagle J., Chien J.H., Oh S., Brown L.S., Neu J. Electrogastrography, Near-infrared Spectroscopy, and Acoustics to Measure Gastrointestinal Development in Preterm Babies. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018 Jun. 66(6). e146-e152. doi: 10.1097/MPG.0000000000001867.
42. Zhou P., Lu M., Chen P., Wang D., Jin Z., Zhang L. Feasibility and basic acoustic characteristics of intelligent long-term bowel sound analysis in term neonates. *Front. Pediatr.* 2022 Nov 3. 10. 1000395. doi: 10.3389/fped.2022.1000395.

Отримано/Received 06.07.2023

Рецензовано/Revised 15.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 24.07.2023 ■

**Information about authors**

Tetiana Mavropulo, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mavropulotk@ukr.net; phone: +380 (50) 321-42-08; <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Anna Khorosh, pediatrician, neonatologist, Communal non-profit enterprise "Clinical hospital of emergency medical care" of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine, e-mail: akhorosh25@gmail.com

**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 research has no separate additional funding. The work was carried out as part of the initiative research work of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology of the Dnipro State Medical University "Approaches to the diagnosis and treatment of childhood diseases from the standpoint of patient safety".

**Authors' contribution.** T.K. Mavropulo — research concept and design, collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text; A.A. Khorosh — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text.

T.K. Mavropulo<sup>1</sup>, A.A. Khorosh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Communal non-profit enterprise "Clinical hospital of emergency medical care" of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine

**Food intolerance in premature babies: possibilities of additional diagnostics**

**Abstract.** Due to the immaturity of the digestive system and gastrointestinal motility the preterm infants have a critical challenge in establishing adequate enteral nutrition, which is a frequent cause of gastrointestinal complications such as food intolerance and necrotizing enterocolitis. Modern clinical methods of assessing the maturity of the intestines and the child's readiness for enteral nutrition are subjective, this slows down the expansion of enteral nutrition, increases the duration of parenteral nutrition, and accordingly, period of a child's hospitalizing. Objective methods of diagnosis are needed, which would contribute to the effective diagnosis and monitoring of food intolerance in preterm infants. Therefore, the purpose of our review was to search and summarize literature data on objective methods of diagnosing impaired food tolerance in premature baby, which could to provide daily monitoring, would be safe, cost-effective and easily accessible. The search was made in the PubMed Central® database (period — 2008 — 2022 years) regarding the use of additional research methods to assess the state of the gastrointestinal tract and monitor food tolerance in the premature infants. Results and their discussion. Accordingly, three

leading and most promising methods of examining the newborns gastrointestinal tract were analyzed. The were ultrasound examination (absence or reverse diastolic blood flow in the umbilical artery, high pulsation index in the fetal venous duct, indicators of blood flow in the upper mesenteric artery of the newborn), near-infrared spectroscopy (estimation of oxygen saturation of splanchnic tissue), and auscultation of intestinal sounds (phonoenterogram). Each of these methods has advantages and disadvantages, but to solve these existing problems, there has been recently an increasing amount of research on the bowel sounds using (namely their computerized assessment) as a new diagnostic tool. New research and further study of intestinal murmurs in premature newborns of different gestational ages with the development of clear criteria for data interpretation are needed to assess the maturity of the gastrointestinal tract, to create a diagnosis plan of food intolerance, and to develop an algorithm for early intervention.

**Keywords:** food intolerance; ultrasonography (USG); near infrared spectroscopy (NIRS); auscultation of intestinal sounds; newborns; premature newborns; review



Рибак В.О.<sup>1</sup>, Судакевич В.Г.<sup>1</sup>, Насальський Т.В.<sup>1</sup>, Добрянська І.І.<sup>1</sup>, Євтушенко В.В.<sup>2</sup>,  
Крамарьов С.О.<sup>2</sup>, Кириця Н.С.<sup>2</sup>, Воронов О.О.<sup>2</sup>, Скрицький І.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>КНП «Уманська центральна районна лікарня» Уманської районної ради, м. Умань, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1 Голосіївського району», м. Київ, Україна

## Випадок правця у попередньо імунізованій особі

**Резюме.** *Правець — гостре інфекційне захворювання людини та тварин, що викликається анаеробними р-новими бактеріями. Ураження структур нервової системи токсином збудника призводить до тонічного напруження скелетної мускулатури і періодичних генералізованих судом. Якщо вчасно не надати медичну допомогу, правець закінчується летально. Захворюваність на правець відносно невисока завдяки широко впровадженій вакцинації, однак ця інфекція може траплятися і у попередньо імунізованих осіб. Поширена інфекція переважно в країнах з низьким економічним рівнем та слабкою медичною системою. Небезпека є для всіх верств населення, але найбільш вразливі новонароджені та вагітні. За даними Центру громадського здоров'я, за 2022 рік в Україні було зареєстровано 14 випадків правця. Клінічна картина правця, за визначенням ВООЗ, включає болісні м'язові скорочення, «сардонічну посмішку» (стійкий спазм м'язів обличчя) та тризм (неможливість відкрити рота). В анамнезі у таких пацієнтів наявність травми або пошкодження м'яких тканин, шкіри чи слизових оболонок. Однак правець — захворювання з множинним ураженням, тому що окрім нервової системи в процес залучається серцево-судинна, дихальна та інші системи. Діагноз правця встановлюється на основі клінічних ознак і не вимагає лабораторного підтвердження. При лікуванні важливим є якнайшвидше введення специфічного людського протиправцевого імуноглобуліну, хірургічна обробка рани, антибактеріальна терапія та ситуативна терапія. Слід все ж таки пам'ятати, що найбільш ефективним та важливим напрямком є вакцинопрофілактика правця. У статті наведено клінічний випадок правця у 18-річного попередньо імунізованого пацієнта, який у результаті травми потрапив до районної лікарні. Метою публікації цього випадку є нагадування лікарям про настороженість щодо правця. Крім того, автори хотіли наголосити на ймовірності розвитку захворювання навіть у попередньо щеплених пацієнтів. Наявність попередньої вакцинації та високий рівень антитоксичних антитіл не можуть виключати діагноз правця.*

**Ключові слова:** *правець; тетаноспазмін; імунопрофілактика; ранова інфекція*

### Вступ

Правець (tetanus) є тяжким інфекційним захворюванням, яке спричиняється токсином, що продукується бактерією *Clostridium tetani* (*C. tetani*). Без своєчасної медичної допомоги правець переважно закінчується летально. Захворюваність на правець у світі і в Україні була суттєво зменшена завдяки широкому впровадженню вакцинаційних програм. Однак існує ризик випадків захворювання, особливо у країнах з низьким рівнем вакцинації та обмеженим доступом до медичної допомоги. Ризик захворювання на правець зростає в

регіонах, охоплених стихійним лихом чи військовими конфліктами [10].

Загальна захворюваність на правець у світі становить приблизно 10 тисяч випадків щорічно. За даними ВООЗ, найвища захворюваність реєструється на Африканському континенті, де рівень захворюваності за останні п'ять років був у межах 0,29–0,71 на 100 тис. населення, а найнижча — у Європі з рівнем захворюваності 0,01–0,02 на 100 тис. населення. Під час воєн чи інших масштабних військових конфліктів існує ризик зростання захворюваності. Так, в Афганістані рі-



вень захворюваності підвищувався до 7,66 на 100 тис. населення, Ємені — до 0,39, Демократичній Республіці Конго — 0,91. За даними Міністерства охорони здоров'я України, в країні рівень захворюваності на правець за останні 5 років коливався в межах 0,017–0,04 на 100 тис. населення. У 2022 році було зафіксовано 12 випадків правця (0,029 на 100 тис. населення) (Центр громадського здоров'я).

*C. tetani* є частиною роду облигатно-анаеробних, сапрофітних, грампозитивних організмів. Цей мікроорганізм утворює спори, які можуть виживати в навколишньому середовищі протягом багатьох років і є стійкими до впливу тепла та дезінфікуючих засобів. У більшості випадків до організму людини спори *C. tetani* потрапляють через ранові поверхні. Проте можливе також зараження внаслідок опікової травми, абсцесу після хірургічного втручання, внутрішньовенного вживання наркотиків або гангрені. Випадки правця трапляються і в новонароджених, коли для перерізання пуповини використовуються нестерильні інструменти або якщо для покриття кукси пуповини використовується забруднений матеріал. Правець не передається від людини до людини.

Інфікування *C. tetani* відбувається через потрапляння спор, які присутні в ґрунті або фекаліях тварин чи людей, у глибокі рани, укуси, опіки або виразки. Оскільки бактерії є облигатними анаеробами, для розвитку інфекції важливим є характер та глибина пошкодження із утворенням анаеробних умов, які сприяють перетворенню спор на активну форму бактерій [4].

Реплікація бактерій у місці рани супроводжується активацією генів, що кодують 2 екзотоксини: тетаноспазмін і тетанолізін. Тетанолізін викликає місцевий некроз тканин, що може зменшувати оксигенацію тканин і сприяти проліферації бактерій. Тетаноспазмін поглинається нервовими закінченнями периферичної нервової системи і може перешкоджати везикулярному вивільненню ацетилхоліну в нервово-м'язовому з'єднанні. Далі токсин транспортується ретроградним способом до центральної нервової системи і досягає спинного або стовбура мозку. Тут токсин викликає пригнічення вивільнення ГАМК і гліцину середині гальмівних нервових закінчень, які контролюють активність нижніх рухових нейронів. Це призводить до гіперактивності та мимовільного скорочення скелетних м'язів, може провокувати судоми та порушення вегетативної нервової системи [4]. Тетаноспазмін є одним із найпотужніших відомих токсинів: орієнтовна мінімальна смертельна доза для людини становить 2,5 нанограма на кілограм маси тіла (для людини 70 кг це становить лише 175 нанограмів) [6].

Інкубаційний період правця коливається від 3 до 21 дня після зараження. У більшості випадків початок захворювання відбувається впродовж 14 днів.

Симптоми правця можуть включати: судоми щелепи або неможливість відкрити рота, м'язові спазми, часто в спині, животі та кінцівках; раптові болісні спазми м'язів, які часто викликані раптовими звуками; проблеми з ковтанням; судоми; головний біль; лихоманку і пітливість; зміни артеріального тиску або

швидке серцебиття. При неонатальному правці симптоми включають м'язові спазми, яким часто передують нездатність новонародженого смоктати груди або соску, а також надмірний плач.

На сьогодні розрізняють три основні клінічні форми правця: генералізована, локалізована та церебральна. Найбільш поширеною формою захворювання (понад 80 % зареєстрованих випадків) є генералізований правець. М'язові спазми поширюються по тілу звичайно низхідним шляхом. Першою ознакою є тризм, або замкова щелепа, а потім ригідність ший, утруднене ковтання та ригідність м'язів живота. Інші симптоми включають підвищення температури, пітливість, підвищення артеріального тиску та епізодично прискорене серцебиття. Спазми можуть виникати часто і тривати кілька хвилин. Спазми тривають 3–4 тижні. Повне відновлення може зайняти місяці. Другою формою захворювання є локалізований правець, який зустрічається рідко. При цій формі у пацієнтів спостерігається постійне скорочення м'язів у тій самій анатомічній ділянці, що й травма. Ці скорочення можуть тривати протягом багатьох тижнів, перш ніж поступово вщухнути. Локалізований правець може передувати виникненню генералізованого правця, але зазвичай перебігає легше. Третьою формою є церебральний правець. Ця форма також є рідкісною. Вона іноді виникає при середньому отиті, коли *C. tetani* присутній у флорі середнього вуха, або після травм голови. Спостерігається ураження черепних нервів, особливо в ділянці обличчя [6].

Правець новонароджених являє собою варіант генералізованого правця. Неонатальний правець виникає у немовлят, які народилися без захисного пасивного імунітету від матері. Зазвичай це відбувається через інфікування незагоєної кукси пуповини, особливо коли пуповину розрізають нестерильним інструментом. При правці новонароджених симптоми зазвичай з'являються від 4 до 14 днів після народження, у середньому через 7 днів [6].

Перебіг правця може ускладнюватись ларингоспазмом, переломами кісток, гіпертонією та/або порушенням серцевого ритму, нозокоміальними інфекціями, легеневою емболією, аспіраційною пневмонією та смертю. Прогноз захворювання корелює з тривалістю інкубаційного та продромального періодів. Чим коротший інкубаційний період та чим менше часу проходить між першими симптомами хвороби та появою м'язових спазмів, тим більше ймовірність несприятливого прогнозу [2].

Існують клінічні шкали оцінки тяжкості та прогнозу правця, такі як шкала Дакар, шкала Філіпс, шкала тяжкості правця (TSS), шкала Аблетта [7, 9]. Для оцінки тяжкості найбільш широко застосовується шкала Аблетта:

1-й ступінь (легкий): легкий/помірний тризм і загальна спастичність, невелика дисфагія або її відсутність, відсутність порушення дихання, відсутність спазмів.

2-й ступінь (помірний): помірний тризм і генералізована спастичність, а також легка дисфагія та швидкоплинні спазми. Може виникнути помірне порушення дихання.

Ступінь 3а (тяжкий): виражений тризм і генералізована спастичність. Сильна дисфагія та утруднення дихання. Сильні та тривалі спазми (як спонтанні, так і при стимуляції).

Ступінь 3б (дуже тяжкий): як для ступеня 3а плюс виражена вегетативна дисфункція.

Для передбачення прогнозу захворювання сьогодні широко застосовується така шкала [2]:

- інкубаційний період — менше ніж 7 днів;
- початок — менше ніж 48 годин;
- причини правця — опіки, операційні рани, септичний аборт, куса пуповини, відкриті переломи або внутрішньом'язові ін'єкції;
- залежність від опіатів;
- генералізований правець;
- температура — більше ніж 40 °С;
- тахікардія — більше ніж 120/хв (150/хв у новонароджених).

За кожен показник нараховується один бал, загальний бал вказує на тяжкість захворювання: 0–1 — смертність менше ніж 10 %, 2–3 — смертність 10–20 %, 4 — смертність 20–40 %, 5–6 — смертність більше ніж 50 %.

У пацієнтів, які вижили, відновлення після правця відбувається повільно і може тривати місяці. Здебільшого тривалий час зберігається м'язова гіпотонія та симптоми вегетативної дисфункції [2].

Діагноз правця встановлюється на основі клінічних ознак і не вимагає лабораторного підтвердження. Відповідно до рекомендацій ВООЗ для діагностики потрібна наявність принаймні однієї з наступних ознак: тривалий спазм лицьових м'язів, при якому людина ніби посміхається, або болісні м'язові скорочення. Також це визначення вимагає наявності в анамнезі травми чи рани шкіри або слизових оболонок, проте слід мати на увазі, що правець може виникнути і в пацієнтів, які не можуть пригадати конкретну рану чи травму. Підтвердженням випадком правця новонароджених (ВООЗ) слід вважати захворювання, що виникає у немовляти, яке має нормальну здатність смоктати і плакати в перші 2 дні життя, але втрачає цю здатність між 3-м і 28-м днями життя і стає ригідним або має м'язові спазми.

Лікування правця включає місцеву хірургічну обробку рани, введення специфічного людського протиправцевого імуноглобуліну, антибактеріальну терапію, підтримуюче та симптоматичне лікування. Згідно з чинним Наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про вдосконалення профілактики, діагностики та лікування правця» № 198 від 05.08.99, для лікування правця рекомендується застосування протиправцевого людського імуноглобуліну в дозі 1000–10 000 МО. Антимікробна терапія проводиться такими препаратами, як метронідазол (500 мг в/в кожні 6–8 годин) або пеніцилін G (від 2 до 4 млн одиниць в/в кожні 4–6 годин). Тривалість лікування становить від 7 до 10 днів. Для зменшення м'язових спазмів перевагу віддають препаратам бензодіазепінового ряду, як-от діазепам, мідазолам, лоразепам. При сильних спазмах можливо додаткове застосування міорелаксантів, як-от панкуроній та

рокуроній. Для корекції вегетативної дисфункції рекомендується використовувати сульфат магнію або морфін та β-адреноблокатори, зокрема атенолол й есмолол. Підтримуюча терапія включає дихальну підтримку та забезпечення адекватної гідратації, надходження достатньої кількості нутрієнтів.

Найбільш важливим та найефективнішим напрямком боротьби із правцем є вакцинопрофілактика. Введення 3 доз та однієї бустерної дози правцевого анатоксину у дітей та 3 доз вакцини у дорослих дозволяє досягти створення захисного титру антитіл у майже 100 % випадків. Вважається, що цей захист зберігається впродовж 10 років [6]. В Україні національний календар щеплень передбачає введення правцевого анатоксину тричі впродовж першого року життя (2, 4, 6 місяців), введення бустерних доз у віці 18 місяців, 6 років, 16 років та дорослим через кожні наступні 10 років. Випадки захворювання здебільшого пов'язують з відсутністю або порушенням графіків проведення вакцинації. Проте інколи трапляються повідомлення про поодинокі випадки правця в імунізованих осіб. У систематичному огляді, опублікованому у 2014 році, автори повідомляють, що знайшли лише 359 повідомлень про захворювання на правець у світі в період з 1946 до 2013 року [5]. Більшість цих випадків не містила деталізованої інформації щодо кількості попередніх вакцинацій та титру антитоксину на момент захворювання.

Ми наводимо опис випадку правця у попередньо щепленої особи. Окрім наявності задокументованих даних про щеплення, які були проведені відповідно до календаря щеплень, у цього пацієнта був також визначений титр антитоксичних антитіл на початку захворювання. Публікацією цього випадку ми хочемо підкреслити важливість настороженості медичної спільноти щодо правця та наголосити на ймовірності розвитку захворювання навіть у попередньо імунізованих пацієнтів.

## Опис випадку

Пацієнт 18 років, звернувся за медичною допомогою через травму, отриману в побуті під час різання дров бензопилою. Бригадою екстреної медичної допомоги був доставлений у приймальне відділення районної лікарні. При огляді виявлено різано-рвану рану нижньої третини правої кисті з пошкодженням сухожилків розгиначів 1–5-го пальців правої кисті. Відкритий перелом нижньої третини правої ліктьової кістки. Загальний стан пацієнта був задовільний. Температура тіла — 36,6 °С, ЧСС — 76/хв, АТ — 110/60 мм рт.ст., ЧД — 18/хв, SpO<sub>2</sub> — 99 %. Попередня медична історія — без особливостей. Сімейний, алергологічний анамнез не обтяжений. Надані медичні документи свідчили, що пацієнт був щеплений від правця. Він отримав 3 дози вакцини на першому році життя та 3 бустерні імунізації, остання з яких була зроблена 2 роки тому.

Після передопераційної підготовки, яка включала введення 1 г транексамової кислоти та інфузію 600 мл фізіологічного розчину хлориду натрію, пацієнт був прооперований. Проведена первинна хірургічна обробка рани, металоостеосинтез правої ліктьової кіст-

ки, ушиття сухожилків розгиначів. Призначено цефтріаксон по 1,0 г двічі на добу. Стан після оперативного втручання задовільний. На 2-й день після оперативного втручання проведена рентгенографія органів грудної клітки. Патологічних змін не виявлено. Рентгенографія правої верхньої кінцівки показала уламковий перелом в дистальній третині діафізу правої ліктьової кістки з дислокацією дистального відламку до 15 мм у довжину, з поперечним зміщенням на 1/2 поперечника у долонний бік. Вільні кісткові фрагменти, розміром до 9 мм, на цьому рівні по тильній поверхні правого передпліччя. Дефект м'яких тканин на рівні перелому по тильній і латеральній поверхні передпліччя.

На 4-й день з моменту отримання травми та проведеного оперативного лікування у пацієнта з'явилися скарги на порушення міміки обличчя, напруження м'язів обох стегон та періодичне відхилення очних яблук доверху, черговим медичним персоналом відмічені короткочасні генералізовані тонічні судоми, опістотонус. Об'єктивно: свідомість не порушена, контакту доступний, орієнтований у часі, просторі та власній особистості, за шкалою коми Глазго — 15 балів. Зіниці та очні щілини  $D = S$ , реакція зіниць на світло та корнеальні рефлекси збережені, ністагм при погляді вліво, обличчя асиметричне (тризм жувальних м'язів), вираз обличчя — «сардонічна посмішка» (рис. 1). Ковтання збережене. Сухожилкові рефлекси з нижніх кінцівок  $D > S$ , з верхніх  $D = S$ . Дихання не порушене. Чутливість та сила м'язів у кінцівках збережена. Періодичне тонічне напруження м'язів тулуба, кінцівок, більше зліва. Патологічні стопні знаки негативні. Ригідність м'язів потилиці відсутня. Сумнівний симптом Керніга зліва. Шкірні покрови та видимі слизові чисті, дещо бліді, відмічається підвищення пітливості. Гемодинаміка: ЧСС — 94/хв, АТ — 130/80 мм рт.ст., температура тіла 37,2 °С. Тони серця ясні, ритмічні. Дихання везикулярне, ЧД — 20/хв. Диспептичні розлади відсутні. Локальний статус правої верхньої кінцівки без змін від часу перев'язки. Зважаючи на типові клінічні ознаки, консиліумом у складі лікаря-травматолога, невролога та інфекціоніста був встановлений діагноз захворювання на генералізовану форму правця. Було вирішено



Рисунок 1. «Сардонічна посмішка»

взяти пробу крові на визначення токсину *C. tetani* та титру антитоксичних антитіл до правця та дифтерії до початку специфічної терапії, провести повторну хірургічну обробку рани. Результат ІФА на напруження антитоксичного імунітету до правця та дифтерії показав наявність IgG 3,73 МО/мл та 1,23 МО/мл відповідно (захисний титр  $> 0,1$  МО/мл). Тест на наявність токсину *C. tetani* негативний.

У терапії призначено метронідазол по 500 мг кожні 8 годин на 10 днів та специфічний протиправцевий імуноглобулін 5000 МО внутрішньом'язово і 1000 МО у тканини навколо рани. Рекомендовано введення протисудомних: 0,5% діазепаму 1–2 мг/год та дексметомідину в дозі 0,3–0,7 мкг/кг/год у вигляді постійної внутрішньовенної інфузії під контролем м'язового тону та судомної активності відповідно до державних та міжнародних рекомендацій.

Пацієнт був переведений для подальшого лікування до відділення анестезіології та інтенсивної терапії. У той же день проведена комп'ютерна томографія головного мозку, яка не виявила ознак вогнищового ураження та об'ємних утворень. Лабораторні обстеження свідчили про незначний лейкоцитоз з нейтрофільним зсувом, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), незначно підвищений рівень прямого білірубіну та підвищений рівень креатиніну (табл. 1).

На 5-й день від моменту травми та 2-й день від появи симптомів правця стан пацієнта стабільний. Свідомість збережена, за шкалою Глазго — 15 балів. Орієнтований, контактний. Зберігається ністагм при погляді вліво, обличчя асиметричне (тризм жувальних м'язів), вираз обличчя — «сардонічна посмішка». Сухожилкові рефлекси з нижніх кінцівок  $D > S$ , з верхніх  $D = S$ . Чутливість та сила м'язів у кінцівках збережена. Періодичне тонічне напруження м'язів тулуба, кінцівок, більше зліва. Шкірні покрови та видимі слизові чисті, дещо бліді, відмічається підвищення пітливості. Вітальні показники: ЧСС — 94/хв, АТ — 130/80 мм рт.ст., температура тіла — 37,2 °С. Тони серця ясні, ритмічні. Дихання везикулярне, ЧД — 20/хв. Диспептичні розлади відсутні. Локальний статус рани без особливостей. Пов'язка незначно просякнута геморагічним умістом. Краї рани без ознак запалення. На 6-й день від моменту травми та 3-й день від появи симптомів правця зникли симптоми тризму, обличчя набуло звичайного вигляду. Пацієнт скаржиться на відчуття посмикувань у м'язах верхніх і нижніх кінцівок. Показники вітальних функцій, об'єктивний статус та локальний стан у ділянці рани — без особливостей.

Надалі стан пацієнта залишався стабільним. Відчуття локальних м'язових посмикувань поступово зменшувались за частотою та інтенсивністю і повністю зникли на 24-й день від початку проявів правця. Виписаний зі стаціонару на 28-й день захворювання у задовільному стані.

## Обговорення

Цей випадок цікавий тим, що класичні прояви правця розвинулись у попередньо вакцинованого пацієнта без обтяженого преморбідного статусу. Імунологічне

дослідження підтвердило наявність антитоксичного імунітету. Рівень антитіл IgG до правцевого токсину в крові пацієнта на момент захворювання був 3,73 МО/мл і майже у тридцять разів перевищував титр 0,1 МО/мл, який був зазначений лабораторним центром, що проводив дослідження, як мінімальний захисний титр.

Захворювання у пацієнта характеризувалось коротким інкубаційним періодом (до 72 годин) та практично відсутнім продромальним періодом. За прогностичною шкалою загальний бал становив 4, що означало ризик летального перебігу із ймовірністю 20–40 %. Проте симптоматика у пацієнта досить швидко, вже впродовж першої доби, почала свій оборотний розвиток. Спираючись на результати роботи [5], ми можемо припустити, що ключовим фактором такого швидкого регресу симптомів була наявність напруженого імунітету, підтриманого пасивною імунізацією. Автори інших спостережень теж відмічають, що наявність антитоксичного імунітету сприяє поліпшенню виживання пацієнтів та зменшенню відсотка пацієнтів із стійкими неврологічними дисфункціями [5].

Зростання тяжкості та летальний перебіг здебільшого асоціювалися зі зменшенням кількості попередніх доз вакцини та рівня антитоксичного імунітету. Автори вважають, що ймовірним поясненням захворювання

на правець у щеплених слід вважати ослаблення з часом вакцинного імунітету; дефект вакцини, який знижує її імуногенність; наявність нерозпізаного імунодефіциту або факторів, що пригнічують імунітет; а також значну концентрацію екзотоксину, яка може перевищувати імунний захист індивідуума [5]. Хоча існують також повідомлення про тяжкий перебіг правця і в осіб, що мали достатньо високі титри анатоксину на момент захворювання. Зокрема, F.M. Abrahamian та співавт. [1] наводять випадок фатального захворювання у пацієнта, титр антитіл у якого в 16 разів перевищував умовний захисний рівень. Захворювання почалось із дифузного болю та спазмів у спині в середньогрудному відділі, але згодом розвинулась гостра дихальна недостатність та гіпоксичне ураження центральної нервової системи [1]. В іншій роботі N.E. Crane та співавт. [3] описують три випадки тяжкого перебігу правця у пацієнтів з титрами антитіл 0,15; 0,2 та 25,0 МО/мл (захисний титр > 0,01 МО/мл). Вони також зазначають, що в одному з випадків, у якому титр антитіл, визначений методом ІФА, був 0,2 МО/мл і перевищував умовний захисний рівень в 10 разів, під час проведення біологічної проби на щурах він виявився меншим за 0,01 МО/мл. Автори висунули припущення, що це може бути пов'язано з певними розбіжностями у властивостях цих антитіл

**Таблиця 1. Результати лабораторних досліджень**

Показник	Доба захворювання		
	1-ша	3-тя	10-та
Лейкоцити, Г/л	13,2	5,0	6,8
Сегментоядерні гранулоцити, %	86	76	63
Паличкоядерні гранулоцити, %	2	0	3
Лімфоцити, %	8	20	26
Моноцити, %	4	4	7
Еозинофіли, %	0	0	1
Еритроцити, Т/л	5,5	4,2	4,8
Гемоглобін, г/л	166	134	158
Тромбоцити, Г/л	220	230	216
ШОЕ, мм/год	18	17	4
Глюкоза, ммоль/л	4,2	4,0	4,6
ПТІ, %	92	–	88
Фібриноген, г/л	4,2	–	2,2
Сечовина, ммоль/л	6,5	4,6	4,4
Креатинін, мкмоль/л	179	128	86
Білірубін загальний, мкмоль/л	17	–	16
Білірубін прямий, мкмоль/л	11	–	5
АЛТ, ммоль/л/год	0,31	–	0,28
АСТ, ммоль/л/год	0,27	–	0,25
С-реактивний білок, мг/л	6	–	–
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	137	–	–
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,5	–	–
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	99	–	–



зв'язувати токсин та анатоксин [3]. А в роботі В. Tharu та співавт. наводиться варіант прогресування локалізованого правця до генералізованої форми у попередньо імунізованого пацієнта з концентрацією антитіл, що також перевищувала протективний рівень [8].

Аналізуючи даний випадок правця, серед розглянутих нами можливих факторів, що сприяли розвитку захворювання, найбільш імовірним могло бути швидке потрапляння великої кількості екзотоксину, яка перевищувала на початковому етапі хвороби захисні можливості гуморального імунітету пацієнта. Наведений нами випадок та попередні спостереження свідчать, що, незважаючи на широке охоплення вакцинацією, випадки правця можуть траплятись серед населення. Наявність попередньої вакцинації та високий рівень антитоксичних антитіл не можуть виключати діагноз правця.

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

**Інформація про фінансування.** Робота проводилась за рахунок ресурсів авторів проєкту.

**Інформація.** Від пацієнта отримана письмова згода на публікацію цього випадку.

**Внесок авторів.** *Рибак В.О., Судакевич В.Г., Насальський Т.В., Добрянська І.І., Скрицький І.В.* — збирання матеріалів; *Євтушенко В.В.* — аналіз отриманих даних, написання тексту, оформлення ілюстрацій; *Крамарьов С.О.* — ідея написання статті, прикінцеве оформлення статті; *Кириця Н.С.* — оформлення публікації; *Воронів О.О.* — аналіз отриманих даних.

## Список літератури

1. Abrahamian F.M., Pollack C.V.J., LoVecchio F., Nanda R., Carlson R.W. Fatal tetanus in a drug abuser with "protective" antitetanus antibodies. *The Journal of Emergency Medicine*. 2000. 18(2). 189-193. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(99\)00192-4](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(99)00192-4).

2. Bae C., Bourget D. *Tetanus. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459217/>

3. Crone N.E., Reder A.T. Severe tetanus in immunized patients with high anti-tetanus titers. *Neurology*. 1992. 42(4). 761-764. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.4.761>.

4. George E.K., De Jesus O., Vivekanandan R. *Clostridium tetani Infection (Updated 20). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482484/>

5. Hopkins J., Riddle C., Hollidge M., Wilson S. Emerging and re-emerging infections: A systematic review of tetanus in individuals with previous tetanus toxoid immunization. *Canada Communicable Disease Report*. 2014. 40(17). 355. <https://doi.org/10.14745/CCDR.V40I17A03>.

6. Pinkbook: Tetanus. CDC. 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/tetanus.html>.

7. Retmaningsih R., Zaman H., Bintoro A.C., Muchlis Achsan Udji S. The relationship tetanus severity with outcome clinic. *Jurnal Kedokteran Diponegoro (Diponegoro Medical Journal)*. 2023. 12(3). <https://doi.org/10.14710/dmj.v12i3.37672>.

8. Tharu B., Ibrahim S., Shah M., Basnet S., Park T. An Unusual Case of Evolving Localized Tetanus Despite Prior Immunization and Protective Antibody Titer. *Cureus*. 2020. 12(7). <https://doi.org/10.7759/CU-REUS.9498>.

9. Thwaites C.L., Yen L.M., Glover C., Tuan P.Q., Nga N.T.N., Parry J., Loan H.T., Bethell D., Day N.P.J., White N.J., Soni N., Farrar J.J. Predicting the clinical outcome of tetanus: the tetanus severity score. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*. 2006. 11(3). 279-287. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2006.01562.x>.

10. Yamaguchi J., Kinoshita K. The threat of a new tetanus outbreak due to urban flooding disaster requires vigilance: a narrative review. *Acute Medicine & Surgery*. 2023. 10(1). e839. <https://doi.org/10.1002/AMS2.839>.

Отримано/Received 07.07.2023

Рецензовано/Revised 16.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.07.2023 ■

### Information about authors

V.O. Rybak, an infectious disease doctor, head of the Department of the Communal Non-Profit Enterprise "Uman Central District Hospital" of the Uman District Council, Uman, Ukraine; e-mail: Valyarybak28@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-1746-0227>

V.H. Sudakeych, an orthopedic traumatologist, head of the department of the Communal Non-Profit Enterprise "Uman Central District Hospital" of the Uman District Council, Uman, Ukraine; e-mail: travma.ucl@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-3058-5778>

T.V. Nasalskyi, an orthopedic traumatologist, Communal Non-Profit Enterprise "Uman Central District Hospital" of the Uman District Council, Uman, Ukraine; e-mail: nasalskyit@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-3462-2778>

I.I. Dobryanska, Director of the Communal Non-Profit Enterprise "Uman Central District Hospital" of the Uman District Council, Uman, Ukraine; e-mail: umancrl@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-6900-7365>

V.V. Yevtushenko, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: evv1972@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>

S.O. Kramarov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>

N.S. Kyrytsia, PhD, Assistant at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.tashakyrtsia@gmail.com; phone: +380 (93) 500-47-46; <https://orcid.org/0009-0006-5079-0292>

O.O. Voronov, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dok\_voronov@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0003-3637-9956>

I.V. Skrytskyi, resident of the surgical department of the 71st military mobile hospital, doctor-surgeon, Communal Non-Profit Enterprise "Center of primary medical and sanitary care № 1, Holoivskyi district", Kyiv, Ukraine; e-mail: Iskrit@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0006-8096-5057>

**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 at the expense of the project authors.

**Information.** Written consent for publication of this case was obtained from the patient.

**Authors' contribution.** V.O. Rybak, V.H. Sudakeych, T.V. Nasalskyi, I.I. Dobryanska, I.V. Skrytskyi — collection of materials; V.V. Yevtushenko — analysis of the obtained data, writing the text, design of illustrations; S.O. Kramarov — idea of writing the article, final design of the article; N.S. Kyrytsia — design of the publication; O.O. Voronov — analysis of the obtained data.

V.O. Rybak<sup>1</sup>, V.H. Sudakevych<sup>1</sup>, T.V. Nasalskyi<sup>1</sup>, I.I. Dobryanska<sup>1</sup>, V.V. Yevtushenko<sup>2</sup>, S.O. Kramarov<sup>2</sup>, N.S. Kyrytsia<sup>2</sup>, O.O. Voronov<sup>2</sup>, I.V. Skrytskyi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Communal Non-Profit Enterprise "Uman Central District Hospital" of the Uman District Council, Uman, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Communal Non-Profit Enterprise "Center of Primary Health Care 1 of Holosiivskyi District", Kyiv, Ukraine

### A case of tetanus in a previously immunized person

**Abstract.** Tetanus is an acute infectious disease of humans and animals caused by anaerobic wound bacteria. The nervous system structural damage caused by toxin of the pathogen leads to tonic tension of the skeletal muscles and periodic generalized convulsions. If proper medical care is not provided in time, tetanus ends fatally. The incidence of tetanus is relatively low due to the widespread vaccination, but this infection can also occur in previously immunized individuals. The infection is widespread mainly in countries with a low economic level and weak health system. The tetanus poses a risk for all population segments, but the newborns and pregnant women are most vulnerable. According to the Center for Public Health, 14 cases of tetanus were registered in Ukraine in 2022. The clinical picture of tetanus, as defined by the World Health Organization, includes painful muscle contractions, risus sardonicus (persistent spasm of facial muscles) and trismus (inability to open the mouth). Such patients have a history of trauma or damage to soft tissues, skin or

mucous membranes. However, tetanus is a disease with multiple lesions, because in addition to the nervous system, the cardiovascular, respiratory and other systems are involved in the process. In the treatment, it is important to promptly introduce specific human tetanus immunoglobulin, perform debridement, antibiotic therapy and situational therapy. However, it should be borne in mind that the most effective and important direction is tetanus vaccination. The article presents a clinical case of tetanus in an 18-year-old pre-immunized patient who was admitted to a district hospital as a result of an injury. The purpose of publishing this case is to remind physicians to be alert for tetanus. In addition, the authors wanted to emphasize the risk of developing the disease even in previously vaccinated patients. The presence of prior vaccination and a high level of antitoxic antibodies cannot rule out a diagnosis of tetanus.

**Keywords:** tetanus; tetanospasmin; immunoprophylaxis; wound infection



## Роль мікроРНК у розвитку холангіопатій. Частина 2

**Резюме.** У науковому огляді висвітлено роль мікроРНК у розвитку холангіопатій. У цій статті розглянуто роль мікроРНК при атрезії жовчних шляхів, полікістозній хворобі печінки, холангіокарциномі. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що вплив мікроРНК зумовлює розвиток атрезії жовчних шляхів. Показано, що, згідно з результатами профілювання експресії мікроРНК позапечінкових жовчних проток і жовчного міхура, miR-133a/b, miR-30b/c, miR-200a, miR-195, miR-365 і miR-320 беруть участь у патогенезі атрезії жовчних шляхів. У статті зазначено, що науковці продемонстрували, що в тканині печінки хворих з атрезією жовчних шляхів спостерігається високий рівень експресії мРНК ADD3. Надекспресія ADD3 сприяє адгезії і акумуляції епітеліальних клітин у жовчних шляхах, що може призвести до обструкції жовчних проток і розвитку холестазу. У свою чергу, надлишок жовчних кислот стимулює проліферацію холангіоцитів і викликає розвиток фіброзу печінки. З огляду на те, що гіперпроліферація епітеліальних клітин жовчних проток унаслідок порушення клітинного циклу є ключовою особливістю цистогенезу при полікістозній хворобі печінки, дослідники припустили, що мікроРНК, змінюючи клітинний цикл, можуть сприяти розвитку печінкового цистогенезу. Автори показали, що полікістозна хвороба печінки супроводжується зменшенням експресії miR-15a, мішенню якої є мРНК регулятора клітинного циклу 25A (cell division cycle 25A — CDC25A). У розвитку холангіокарциноми беруть участь численні мікроРНК, зміни експресії і вмісту в сироватці крові яких було відзначено у хворих із цією формою неоплазм. Отже, у результаті всебічного огляду з використанням новітніх інформаційних пошукових баз даних встановлено, що в сучасній науковій літературі автори визначають асоціацію активності генерації мікроРНК і розвитку холангіопатій, а саме: атрезії жовчних шляхів, полікістозної хвороби печінки, холангіокарциноми.

**Ключові слова:** мікроРНК; холангіопатії; атрезія жовчних шляхів; полікістозна хвороба печінки; холангіокарцинома; огляд

### Вступ

Холангіопатії являють собою групу захворювань гепатобіліарної системи, в основі яких лежить ураження холангіоцитів. На ранніх стадіях холангіопатії характеризуються запаленням жовчних проток і проліферацією холангіоцитів, які поступово призводять до розвитку холестазу. Прогресування холангіопатій супроводжується розвитком великого фіброзу, цирозу печінки і, можливо, виникненням холангіокарциноми (ХГК) [13]. Ураження печінки, асоційоване з холангіо-

патіями, зазвичай призводить до стану, який вимагає пересадки печінки. Приблизно 16 % усіх трансплантацій печінки, які проведені в Сполучених Штатах у період з 1988 по 2014 рік, пов'язані з прогресуючим перебігом холангіопатій [17].

Продукція речовин, що впливають на функціонування жовчних ходів, регулюється епігенетичними механізмами [21]. На сьогодні інтерес учених усього світу спрямований на визначення асоціації активності генерації мікроРНК і розвитку холангіопатій [1, 2, 9, 25, 38].

## Атрезія жовчних шляхів

Атрезія жовчних шляхів (АЖШ) — захворювання гепатобіліарної системи, яке маніфестує в період новонародженості і характеризується запаленням і облітерацією жовчних проток, що веде до розвитку холестазу і фіброзу печінки [10, 24].

Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що вплив мікроРНК зумовлює розвиток АЖШ [22]. Зокрема, згідно з результатами профілювання експресії мікроРНК позапечінкових жовчних проток і жовчного міхура, miR-133a/b, miR-30b/c, miR-200a, miR-195, miR-365 і miR-320 беруть участь у патогенезі АЖШ [4]. У дітей, хворих на АЖШ, ідентифіковано збільшення експресії miR-29b, miR-142-5p у тканині печінки, мішенями яких є мРНК DNMT (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b). У той час як гіпометильований стан ДНК, що характерний для більшості автоімунних захворювань, може сприяти надекспресії таких чутливих до процесу метилювання генів, як гени інтерферону  $\gamma$  (interferon gamma — IFN- $\gamma$ ), перфорину-1 (perforin 1 — PRF1), молекули CD70, які індуюють надмірну активацію CD4<sup>+</sup>Th<sub>1</sub>-клітин. У свою чергу, активовані CD4<sup>+</sup>Th<sub>1</sub>-клітини продукують велику кількість IFN- $\gamma$ , посилюючи активність запальної реакції [39]. Відомо, що АЖШ супроводжується продукцією великого обсягу IFN- $\gamma$  [34]. Yifan Yang і співавт. [39] вважають, що надекспресія miR-29b, miR-142-5p у тканині печінки супроводжується пригніченням синтезу DNMT, що обумовлює зниження рівня метилювання і надекспресії чутливого до метилювання гена IFN- $\gamma$ . Надлишкова продукція IFN- $\gamma$  індуює виникнення і сприяє розвитку запалення стінок жовчних проток, що призводить до атрезії жовчних шляхів. Суперпродукція IFN- $\gamma$  підтримує і miR-155. Встановлено, що в тканині печінки хворих із АЖШ і клітинах жовчних проток мишей, які індювані IFN- $\gamma$ , спостерігається високий рівень експресії miR-155 [11]. Відомо, що основною мішенню miR-155 є мРНК супресора цитокинового каскаду SOCS1. Підвищена експресія miR-155 у клітинах жовчних проток за рахунок пригнічення SOCS1 призводить до активації фактора транскрипції сигнального трансдуктора і активатора транскрипції 1 (signal transducer and activator of transcription 1 — Stat1), Jak/Stat-асоційованого сигнального шляху і продукції прозапальних цитокинів, у тому числі IFN- $\gamma$  у стінках жовчних проток [11, 20, 43].

У тканині печінки у хворих з АЖШ спостерігається зниження рівня експресії miR-124, мішенями якої є гени фактора транскрипції STAT3 і рецептор IL-6. Навіть ектопічна експресія miR-124 інгібує IL-6-опосередковану проліферацію холангіоцитів *in vitro* і гіперплазію холангіоцитів *in vivo* за рахунок прямого інгібування експресії STAT3 і IL-6R [36].

Також у тканині печінки, і особливо в зірчастих клітинах печінки хворих з АЖШ, відзначається значне зниження експресії miR-19b [43]. МікроРНК miR-19b пригнічує активацію зірчастих клітин печінки, що підтверджується зменшенням експресії  $\alpha$ -SMA і колагену I типу. Вважають, що дефіцит miR-19b сприяє експресії мРНК рецептора TGF- $\beta$ R2 і, як наслідок, розвитку

TGF- $\beta$ -індукованого фіброзу печінки. Розвиток фіброзу при АЖШ підтримується і зниженим рівнем експресії miR-145-5p у тканині печінки з огляду на те, що однією з основних молекулярних мішеней miR-145-5p є цитоскелетний протеїн адудин-3 (adducin 3 — ADD3) [14, 40]. Протеїн ADD3 високо експресований у печінці й епітеліальних клітинах жовчних проток і відіграє одну з ключових ролей у ремоделюванні примембранного цитоскелета в точках міжклітинних контактів [32]. Згідно з дослідженнями генома (GWAS), ген ADD3 високо асоційований з розвитком АЖШ [23]. Yongqin Ye та співавт. [40] продемонстрували, що в тканині печінки хворих з АЖШ спостерігається високий рівень експресії мРНК ADD3. Надекспресія ADD3 сприяє адгезії і акумуляції епітеліальних клітин у жовчних шляхах, що може призвести до обструкції жовчних проток і розвитку холестазу. У свою чергу, надлишок жовчних кислот стимулює проліферацію холангіоцитів і викликає розвиток фіброзу печінки [29].

Зміни вмісту мікроРНК при АЖШ, що характерні для дітей, подані в табл. 1.

При дослідженні мікроРНК-транскриптом у 45 дітей з АЖШ Rui Dong і співавт. [8] показали, що АЖШ супроводжується посиленням експресії 2 (miR-92a-3p, miR-1273g-3p) і пригніченням експресії 11 (miR-150-3p, miR-642b-3p, miR-1249, miR-1268a, miR-3911, miR-3195, miR-3196, miR-4429, miR-4327, miR-4689, miR-5195-3p) мікроРНК. Найбільш діагностично значущими були визначені зміни експресії miR-92a-3p, miR-150-3p, miR-4429, miR-4689. Дані мікроРНК переважно регулюють активність запалення й фіброзу печінки (рис. 1).

Відомо, що miR-4429 і miR-92a-3p, таргетними мішенями яких є субодиниця G-протеїну GNAI1 (G protein subunit alpha i1 — GNAI1) і G-протеїновий рецептор 180 (GPR180 — G-protein-coupled receptor 180), справляють певний вплив на активність сигнально-

**Таблиця 1. Зміни вмісту мікроРНК у сироватці крові при АЖШ у дітей [5, 8]**

Підвищення	Зниження
miR-92a-3p	miR-10b-5p
miR-100-5p	miR-23a-3p
miR-122-5p	miR-26a-5p
miR-150-3p	miR-126-3p
miR-194-5p	miR-140-3p
miR-200a	miR-142-3p
miR-200a-3p	miR-150-3p
miR-200b	miR-370-3p
miR-429	miR-642b-3p
miR-432-5p	miR-744-5p
miR-574-5p	miR-1249
miR-1273g-3p	miR-1268a
miR-4689	miR-3911
miR-let7c-5p	miR-3195
	miR-3196
	miR-4429
	miR-4327
	miR-4689
	miR-5195-3p



го шляху, що асоційований з G-протеїн-пов'язаними рецепторами. МікроРНК-опосередкований вплив на активність даного сигнального шляху призводить до активації фосфоліпази C і утворення InsP3, що сприяє збільшенню внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca<sup>2+</sup> у холангіоцитах [8]. Зниження активності експресії деяких мікроРНК, імовірно, сприяє активації FoxO-асоційованого сигнального шляху, що індукує молекулярні механізми запалення й фіброзу позапечінкових і внутрішньопечінкових жовчних проток [15]. Зокрема, цільовими генами для miR-150-3p є IGF1, PRKAA2 і FOXO3; для miR-4689 — SGK1; для miR-4429 — MAPK1, AKT3, IGF1R і PTEN; і для miR-92a-3p — NLK, KLF2 і PTEN [8].

Згідно з результатами секвенування NGS, що отримані Xiaofang Peng і співавт. [26], АЖШ супроводжується зміною експресії 146 мікроРНК. Однак експресія тільки miR-140-3p значно відрізнялася від такої в здорових людей. Зниження рівня експресії miR-140-3p, як критерій діагностики АЖП, характеризувалося досить високим рівнем чутливості (66,7 %) і специфічності (79,1 %). Одним з передбачених генів-мішеней miR-140-3p є ген фактора росту фібробластів 9 (FGF-9), який активує основний внутрішньоклітин-

ний ефекторний сигнальний шлях — ERK/MAP кінازی, що тісно пов'язаний з утворенням колагену I і III типів при розвитку фіброзу печінки [5].

Відомо, що в розвиток фіброзу печінки роблять свій внесок мікроРНК сімейства miR-200 (miR-200a, miR-200b і miR-429) [5, 12, 30]. У хворих з АЖШ спостерігається значне збільшення кількості miR-200 у сироватці крові [42]. МікроРНК miR-200a і miR-200b беруть участь в активації зірчастих клітин печінки і, імовірно, є потенційними біомаркерами прогресуючого фіброзу печінки. Підвищені рівні експресії miR-200b у хворих із АЖШ збуджують PI3K/Akt-асоційований сигнальний шлях, що зумовлює міграцію і проліферацію зірчастих клітин печінки [37]. МікроРНК сімейства miR-200, пригнічуючи експресію FOXA2 у холангіоцитах, індукують посилену продукцію IL-6, підтримуючи запальний процес [36].

### Полікістозна хвороба печінки

Полікістозна хвороба печінки (ПХП) — спадкове захворювання печінки, що характеризується розвитком холангіоцит-асоційованих кіст у печінці. В основі ПХП лежать мутації генів: 1) SEC63 і PRKCSH (автосомно-домінантна полікістозна хвороба печінки);

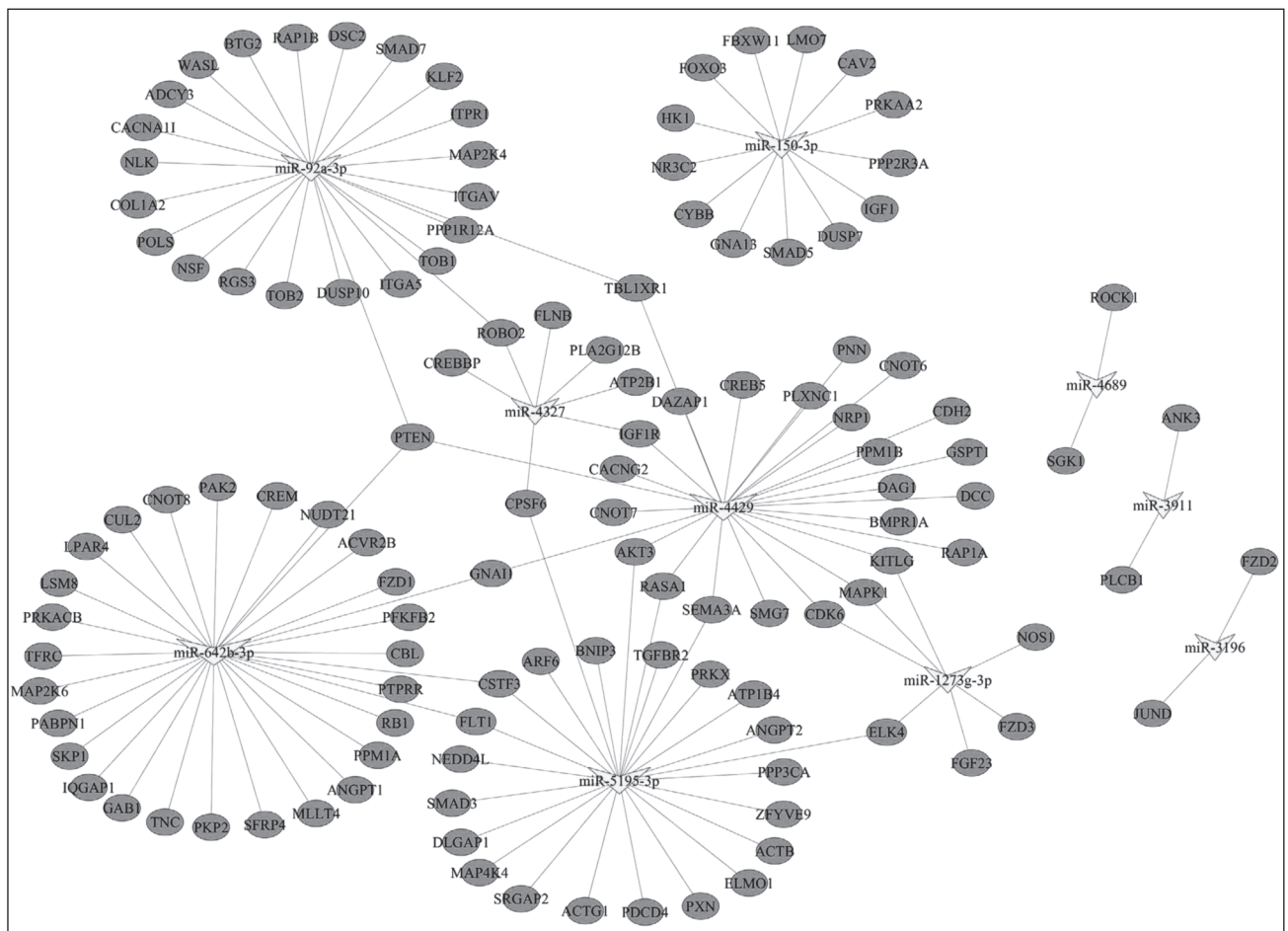


Рисунок 1. Мережа взаємодій мікроРНК і мРНК, які диференціально експресуються при атрезії жовчних шляхів [8]

Примітка: галочки позначають мікроРНК, які диференціально експресуються при АЖШ; овали — мРНК-мішені.

2) PKD1 і PKD2 (автосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок); 3) PKHD1 (автосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок), які кодують протеїни, що беруть участь у внутрішньоклітинній транслокації глікопротеїнів в ендоплазматичному ретикулумі [31, 35].

З огляду на те, що гіперпроліферація епітеліальних клітин жовчних проток унаслідок порушення клітинного циклу є ключовою особливістю цистогенезу при ПХП, S.O. Lee та співавт. [18] припустили, що мікроРНК, змінюючи клітинний цикл, можуть сприяти розвитку печінкового цистогенезу. Автори показали, що ПХП супроводжується зменшенням експресії miR-15a, мішенню якої є мРНК регулятора клітинного циклу 25A (cell division cycle 25A — Cdc25A). Надекспресія miR-15a у холангіоцитах РСК-щурів (an orthologous model of

autosomal recessive polycystic kidney disease) (РСК derived cholangiocyte cell line — РСК-CCL) супроводжувалася зниженням рівня Cdc25A, пригніченням проліферації клітин і зростанням кіст. Навпаки, дефіцит miR-15a призводить до збільшення рівня експресії Cdc25A, посилення клітинної проліферації і зростання кіст.

## Холангіокарцинома

Холангіокарцинома являє собою групу злоякісних пухлин, що виходять з холангіоцитів, які вистилають внутрішньо- і/або позапечінкові жовчні протоки [16, 28].

У розвитку ХГК беруть участь численні мікроРНК, зміну експресії і вмісту в сироватці крові яких було відзначено у хворих з цією формою неоплазм [6, 7, 27, 41] (табл. 2).

**Таблиця 2. Зміна експресії мікроРНК у хворих із ХГК [33]**

МікроРНК	мРНК-мішень	Сенситивні біологічні процеси
1	2	3
<b>Підвищення експресії</b>		
Let-7a	NF2	Вживання клітин, множинна лікарська резистентність
miR-21	PI3k, PDCD4, TIMP3, RECK, TPM1, 15-PGDH, PTPN14, PTEN, KLF4	Проліферація, інвазія, міграція, апоптоз, ЕМП і множинна лікарська резистентність
miR-25	DR4	
miR-26a	GSK-3b, TGF- $\beta_1$ , KRT19	Проліферація, ЕМП
miR-31	RASA1	Проліферація, апоптоз
miR-106a		Міграція
miR-130a-3p	PPARG	Резистентність до гемцитабіну
miR-141	CLOCK	Проліферація, фізіологічний ритм
miR-199a-3p	mTOR	Множинна лікарська резистентність
miR-200b	PI3k, PTEN	Множинна лікарська резистентність
miR-210	Mnt	Проліферація
miR-221	PTEN	Інвазія, міграція, ЕМП
miR-421	FXR	Проліферація, міграція
<b>Зниження експресії</b>		
Let-7a/miR-99a/miR-125b	IL-6, IL-6R, IGF1R	Інвазія, міграція
miR-24	MEN1	
miR-29b	Mcl-1, MMP-2c-Мус, Hedgehog, NF- $\kappa$ B, PIK3R1	Апоптоз, множинна лікарська резистентність
miR-34a	Per1, Smad4	Проліферація, інвазія, міграція, клітинний цикл
miRNA-101	VEGF, COX-2	Ангіогенез, ріст
miR-124	SMYD3	Інвазія, міграція
miR-138	RhoC	Проліферація, міграція, клітинний цикл
miR-141		Проліферація
miR-144	LIS1	Проліферація, інвазія, міграція
miR-148a	DNMT-1	Проліферація
miR-200b/c	SUZ12, ROCK2	Інвазія, міграція, множинна лікарська резистентність
miR-200c	NCAM1	ЕМП

1	2	3
miR-204	<i>Slug, Bcl-2</i>	ЕМП, інвазія, міграція, апоптоз
miR-205	<i>MMP-2</i>	Множинна лікарська резистентність
miR-214	<i>Twist</i>	ЕМП, міграція
miR-221	<i>PIK3R1</i>	Множинна лікарська резистентність
miR-320	<i>Mcl-1/Bcl-2</i>	Апоптоз
miR-370	<i>MAP3K8</i>	Проліферація
miR-373	<i>MBD2</i>	Епігенетична регуляція — метилювання ДНК
miR-376c	<i>GRB2</i>	Проліферація, міграція
miR-410	<i>XIAP</i>	Проліферація
miR-494	<i>CDK6, CDK4, CCND1, CCNE2, HDAC1</i>	Проліферація, клітинний цикл

Уся сукупність змін експресії мікроРНК сприяє проліферації і пригнічує апоптоз клітин ХГК, викликаючи прогресування захворювання.

Профілювання мікроРНК екзосом, проведене L. Li та співавт. [19], показало, що зміна вмісту ехomiR характеризується більш високою діагностичною валідністю. Автори визначили, що найбільш вірогідне прогностичне значення має комбінація з п'яти ехomiR: miR-16, miR-191, miR-484, miR-486-3p і miR-1274b.

## Висновки

При всебічному огляді з використанням новітніх інформаційних пошукових баз даних встановлено, що в сучасній науковій літературі автори визначають асоціацію активності генерації мікроРНК і розвиток холангіопатій, а саме: атрезії жовчних шляхів, полікістозної хвороби печінки, холангіокарциноми. У патогенезі атрезії жовчних шляхів беруть участь miR-133a/b, miR-30b/c, miR-200a, miR-195, miR-365 і miR-320. За даними інших дослідників, у розвитку атрезії жовчних шляхів найбільш діагностично значущими були визначені зміни експресії miR-92a-3p, miR-150-3p, miR-4429, miR-4689. Дані мікроРНК переважно регулюють активність запалення і фіброзу печінки. В активації зірчастих клітин печінки беруть участь miR-200a і miR-200b, які, імовірно, є потенційними біомаркерами прогресуючого фіброзу печінки. У розвитку холангіокарциноми беруть участь численні мікроРНК. Прогресування захворювання викликається змінами експресії мікроРНК, які сприяють проліферації і пригнічують апоптоз клітин холангіокарциноми.

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

## Список літератури

1. Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Роль мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи. *Здоров'я дитини*. 2017. 7(12). 155-161. DOI: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191.
2. Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Світ мікроРНК гепатобіліарної системи. *Здоров'я дитини*. 2021. 1(16). 122-131. DOI: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226462.

3. Abdel-Rahman W.M., Kalinina J., Shoman S. et al. Somatic *FGF9* mutations in colorectal and endometrial carcinomas associated with membranous beta-catenin. *Hum. Mutat.* 2008 Mar. 29(3). 390-7. doi: 10.1002/humu.20653.

4. Bessho K., Shanmukhappa K., Sheridan R. et al. Integrative genomics identifies candidate microRNAs for pathogenesis of experimental biliary atresia. *BMC Syst. Biol.* 2013 Oct 20. 7. 104. doi: 10.1186/1752-0509-7-104.

5. Calvopina D.A., Coleman M.A., Lewindon P.J., Ramm G.A. Function and Regulation of MicroRNAs and Their Potential as Biomarkers in Paediatric Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Oct 27. 17(11). pii: E1795. doi: 10.3390/ijms17111795.

6. Chen C., Jiang J., Fang M. et al. MicroRNA-129-2-3p directly targets *Wip1* to suppress the proliferation and invasion of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Cancer.* 2020. 11(11). 3216-24. doi: 10.7150/jca.41492.

7. Demarez C., Hubert C., Sempoux C., Lemaigre F.P. Expression of Molecular Differentiation Markers Does Not Correlate with Histological Differentiation Grade in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *PLoS ONE.* 2016. 11(6). e0157140. doi: 10.1371/journal.pone.0157140.

8. Dong R., Shen Z., Zheng C. et al. Serum microRNA microarray analysis identifies miR-4429 and miR-4689 are potential diagnostic biomarkers for biliary atresia. *Sci. Rep.* 2016 Feb 16. 6. 21084. doi: 10.1038/srep21084.

9. Esparza-Baquer A., Labiano I., Bujanda L., Perugorria M.J., Banales J.M. MicroRNAs in cholangiopathies: Potential diagnostic and therapeutic tools. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2016. 40(1). 15-27. doi: 10.1016/j.clinre.2015.10.001.

10. Feldman A.G., Mack C.L. Biliary Atresia: Clinical Lessons Learned. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015 Aug. 61(2). 167-75. doi: 10.1097/MPG.0000000000000755.

11. Hsu Y.A., Lin C.H., Lin H.J. et al. Effect of microRNA-155 on the interferon-gamma signaling pathway in biliary atresia. *Chin. J. Physiol.* 2016 Dec 31. 59(6). 315-322. doi: 10.4077/CJP.2016.BAE419.

12. Jiang X.P., Ai W.B., Wan L.Y. et al. The roles of microRNA families in hepatic fibrosis. *Cell. Biosci.* 2017 Jul 4. 7. 34. doi: 10.1186/s13578-017-0161-7.

13. Kennedy I., Francis H., Meng F. et al. Diagnostic and therapeutic potentials of microRNAs in cholangiopathies. *Liver Res.* 2017 Jun. 1(1). 34-41. doi: 10.1016/j.livres.2017.03.003.

14. Kiang K.M., Leung G.K. A Review on Adducin from Functional to Pathological Mechanisms: Future Direction in Cancer. *Biomed. Res. Int.* 2018 May 16. 2018. 3465929. doi: 10.1155/2018/3465929.

15. Kopycinska J., Kempnińska-Podhorodecka A., Haas T. et al. Activation of FoxO3a/Bim axis in patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Liver Int.* 2013 Feb. 33(2). 231-8. doi: 10.1111/liv.12030.
16. Krasinskas A.M. Cholangiocarcinoma. *Surg. Pathol. Clin.* 2018 Jun. 11(2). 403-429. doi: 10.1016/j.path.2018.02.005.
17. Lazaridis K.N., LaRusso N.F. The Cholangiopathies. *Mayo Clin. Proc.* 2015 Jun. 90(6). 791-800. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.017.
18. Lee S.O., Masyuk T., Splinter P. et al. MicroRNA15a modulates expression of the cell-cycle regulator Cdc25A and affects hepatic cystogenesis in a rat model of polycystic kidney disease. *J. Clin. Invest.* 2008 Nov. 118(11). 3714-24. doi: 10.1172/JCI34922.
19. Li L., Masica D., Ishida M. et al. Human bile contains microRNA-laden extracellular vesicles that can be used for cholangiocarcinoma diagnosis. *Hepatology.* 2014 Sep. 60(3). 896-907. doi: 10.1002/hep.27050.
20. Liao N.P.D., Lakyushin A., Lucet I.S. et al. The molecular basis of JAK/STAT inhibition by SOCS1. *Nat. Commun.* 2018 Apr 19. 9(1). 1558. doi: 10.1038/s41467-018-04013-1.
21. Liddle R.A. Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine. *J. Nutr.* 1994. 124(48). 1308S-14S. doi: 10.1093/jn/124.suppl\_8.1308s.
22. Makhmudi A., Kalim A.S., Gunadi I. microRNA-21 expressions impact on liver fibrosis in biliary atresia patients. *BMC Res. Notes.* 2019. 12. 189. doi: 10.1186/s13104-019-4227-y.
23. Ningappa M., Min J., Higgs B.W. et al. Genome-wide association studies in biliary atresia. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2015 Sep-Oct. 7(5). 267-73. doi: 10.1002/wsbm.1303.
24. Nizery L., Chardot C., Sissaoui S. et al. Biliary atresia: Clinical advances and perspectives. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2016 Jun. 40(3). 281-287. doi: 10.1016/j.clinre.2015.11.010.
25. O'Hara S.P., Gradilone S.A., Masyuk T.V. et al. MicroRNAs in Cholangiopathies. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2014. 2. 133. doi: 10.1007/s40139-014-0048-9.
26. Peng X., Yang L., Liu H. et al. Identification of Circulating MicroRNAs in Biliary Atresia by Next-Generation Sequencing. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016 Nov. 63(5). 518-523. doi: 10.1097/MPG.0000000000001194.
27. Puik J.R., Meijer L.L., Le Large T.Y. et al. Circulating biliary tract microRNA signature discriminates cholangiocarcinoma from pancreatic cancer [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting.* 2018. 2018 Apr 14-18. Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res.* 2018. 78 (13 Suppl.). Abstract nr 493. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-493.
28. Razumilava N., Gores G.J. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 2014 Jun 21. 383(9935). 2168-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61903-0.
29. Reich M., Deutschmann K., Sommerfeld A. et al. TGR5 is essential for bile acid-dependent cholangiocyte proliferation in vivo and in vitro. *Gut.* 2016 Mar. 65(3). 487-501. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309458.
30. Sun X., He Y., Ma T.T. et al. Participation of miR-200a in TGF- $\beta$ 1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol. Cell. Biochem.* 2014 Mar. 388(1-2). 11-23. doi: 10.1007/s11010-013-1895-0.
31. van Aerts R.M.M., van de Laarschot L.F.M., Banales J.M., Drenth J.P.H. Clinical management of polycystic liver disease. *J. Hepatol.* 2017 Nov 24. pii: S0168-8278(17)32449-2. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.024.
32. Wang Z., Xie X., Zhao J. et al. The intragenic epistatic association of ADD3 with biliary atresia in Southern Han Chinese population. *Biosci. Rep.* 2018 Jun 12. 38(3). pii: BSR20171688. doi: 10.1042/BSR20171688.
33. Wangyang Z., Daolin J., Yi X. et al. ncRNAs and Cholangiocarcinoma. *J. Cancer.* 2018 Jan 1. 9(1). 100-107. doi: 10.7150/jca.21785.
34. Wen J., Zhou Y., Wang J. et al. Interactions between Th1 cells and Tregs affect regulation of hepatic fibrosis in biliary atresia through the IFN- $\gamma$ /STAT1 pathway. *Cell. Death Differ.* 2017 Jun. 24(6). 997-1006. doi: 10.1038/cdd.2017.31.
35. Wong M.Y., McCaughan G.W., Strasser S.I. An update on the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Jun. 11(6). 569-581. doi: 10.1080/17474124.2017.1309280.
36. Xiao Y., Wang J., Yan W. et al. Dysregulated miR-124 and miR-200 expression contribute to cholangiocyte proliferation in the cholestatic liver by targeting IL-6/STAT3 signalling. *J. Hepatol.* 2015 Apr. 62(4). 889-96. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.033.
37. Xiao Y., Wang J., Chen Y. et al. Up-regulation of miR-200b in biliary atresia patients accelerates proliferation and migration of hepatic stellate cells by activating PI3K/Akt signaling. *Cell. Signal.* 2014 May. 26(5). 925-32. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.01.003.
38. Yamaura Yu., Naoyuki T., Shingo T., Shinsaku T. et al. Serum microRNA profiles in patients with chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, nonalcoholic steatohepatitis, or drug-induced liver injury. *Clinical Biochemistry.* 2017. 18(50). 1034-39. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.08.010.
39. Yang Y., Jin Z., Dong R. et al. MicroRNA-29b/142-5p contribute to the pathogenesis of biliary atresia by regulating the IFN- $\gamma$  gene. *Cell. Death Dis.* 2018 May 1. 9(5). 545. doi: 10.1038/s41419-018-0605-y.
40. Ye Y., Li Z., Feng Q. et al. Downregulation of microRNA-145 may contribute to liver fibrosis in biliary atresia by targeting ADD3. *PLoS One.* 2017 Sep 13. 12(9). e0180896. doi: 10.1371/journal.pone.0180896.
41. Yin X., Chai Z., Sun X., Chen J., Wu X., Yang L., Zhou X., Liu F. Overexpression of microRNA-96 is associated with poor prognosis and promotes proliferation, migration and invasion in cholangiocarcinoma cells via MTSS1. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2020. 4(19). 2757-65. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8502>.
42. Zahm A.M., Hand N.J., Boateng L.A., Friedman J.R. Circulating microRNA is a biomarker of biliary atresia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012 Oct. 55(4). 366-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e318264e648.
43. Zhao Y., Cong L., Lukiw W.J. Plant and Animal microRNAs (miRNAs) and Their Potential for Inter-kingdom Communication. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018 Jan. 38(1). 133-140. doi: 10.1007/s10571-017-0547-4.

Отримано/Received 16.06.2023

Рецензовано/Revised 03.07.2023

Прийнято до друку/Accepted 15.07.2023 ■

**Information about authors**

Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <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; e-mail: medredactor@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>

**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.



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

### The role of miRNAs in the development of cholangiopathies. Part 2

**Abstract.** The role of miRNA in the development of cholangiopathies is considered in the scientific review. This article discusses the role of miRNA in biliary atresia, polycystic liver disease, and cholangiocarcinoma. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library databases. The results of experimental studies indicate that the influence of miRNA causes the development of biliary atresia. It is found that, according to the results of miRNA expression profiling of extrahepatic bile ducts and gallbladder, miR-133a/b, miR-30b/c, miR-200a, miR-195, miR-365 and miR-320 are involved in the pathogenesis of biliary atresia. The article states that the scientists demonstrated a high level of ADD3 mRNA expression in the liver tissue of patients with biliary atresia. ADD3 overexpression promotes the adhesion and accumulation of epithelial cells in the bile ducts, which can lead to obstruction of the bile ducts and cholestasis. In turn, an excess of bile acids stimulates the proliferation of cholangiocytes and

causes the development of liver fibrosis. Given that hyperproliferation of epithelial cells of the bile ducts due to an impaired cell cycle is a key feature of cystogenesis in polycystic liver disease, researchers hypothesized that miRNAs, changing the cell cycle, may contribute to hepatic cystogenesis. The authors showed that polycystic liver disease is accompanied by a decrease in the expression of miR-15a, whose target is the mRNA of the cell division cycle 25A regulator. Numerous miRNAs are involved in the development of cholangiocarcinoma, changes in the expression and content of which in blood serum were noted in patients with this form of neoplasms. Thus, after a comprehensive review using the latest information search databases, it was found that in the modern scientific literature, the authors determine the association of micro-RNA generation activity and the development of cholangiopathies, namely: biliary atresia, polycystic liver disease, cholangiocarcinoma.

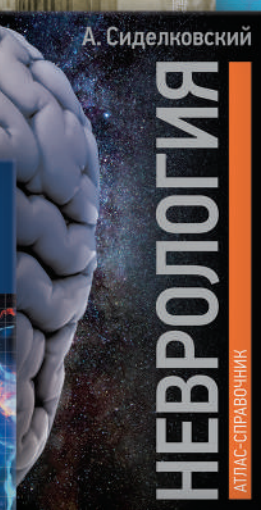
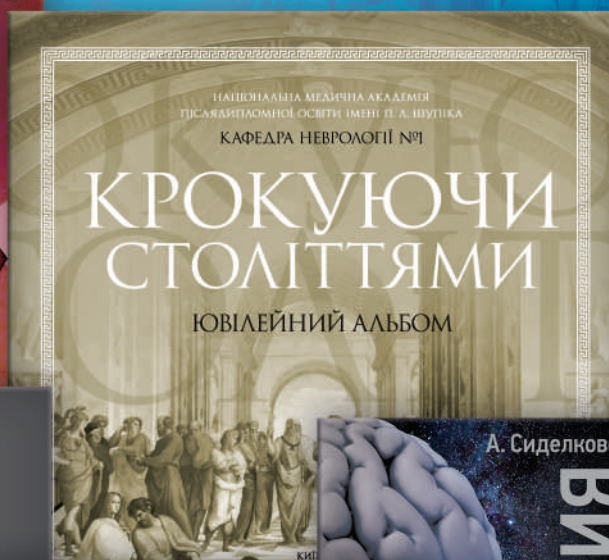
**Keywords:** microRNA; miRNA; miR; cholangiopathy; biliary atresia; polycystic liver disease; cholangiocarcinoma; review



# АКСІМЕД

## НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054, від 21.11.2011 р.



**АКСІМЕД**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ





«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55