

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я<sup>®</sup>

**ДИТИНИ**

Том 19, № 2, 2024

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 19, № 2, 2024

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ  
ТА ПРАЦЮЙ  
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА  
ГІГІЄНА  
МЕДИЧНИХ  
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

---

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 19, № 2, 2024**

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 19, № 2, 2024**

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](mailto:info@mif-ua.com)  
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації  
про лікарські засоби

[v\\_iliyna@ukr.net](mailto:v_iliyna@ukr.net)

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань  
України, в яких можуть публікуватися результати  
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів  
доктора і кандидата наук. Наказ МОН України  
від 23.12.2022 р. № 1166. Категорія А

Рекомендується до друку та до поширення  
через мережу Інтернет рішенням ученої ради  
Дніпровського державного медичного університету  
від 28.03.2024 р., протокол № 8

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. 9,06  
Зам. 2024-сн-136. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
E-mail: [medredactor.vdz@gmail.com](mailto:medredactor.vdz@gmail.com)  
(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)  
[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)  
<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.  
[zaslavsky@i.ua](mailto: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)  
**Большот 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, 2024  
© Донецький національний медичний університет, 2024  
© Заславський О.Ю., 2024



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

**Volume 19, № 2, 2024**

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

Subscription index 95264 (in Ukraine)



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

Managing Editor

*Kuprinenko N.V.*

Correspondence addresses

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

Advertising and Drug Promotion Department  
v\_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences.

Order of the MES from 23.12.2022 № 1166

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 28.03.2024, Protocol № 8

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 9.06.  
Order 2024-ch-136. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:  
P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine  
E-mail: medredactor.vdz@gmail.com  
(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, 2024  
© Donetsk National Medical University, 2024  
© Zaslavsky O.Yu., 2024

## Зміст

## Оригінальні дослідження

Гаяш О., Михальська С., Миронова С., Белова О.  
Дослідження рівня розвитку діалогічного мовлення учнів з інтелектуальними порушеннями як показника їхнього психічного здоров'я ..... 6

Прохорова М.П., Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Купкіна А.В., Волосовець Т.М.  
Ефективність алергенспецифічної імунотерапії у дітей з бронхіальною астмою, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу... 13

Надрага О.Б., Добрянський Д.О., Литвин Г.О., Покровська Т.В., Хирівський А.Л.  
Клініко-лабораторні аспекти COVID-19 у новонароджених.  
Аналіз тяжкого клінічного випадку ..... 23

Марушко Т.В., Смульська Н.Є., Козачук В.Г., Тараненко Т.В.  
Оцінка стану сну в дітей під час війни в Україні..... 31

Бодня К.І., Зосімов А.М., Рогожин А.В., Асоян І.М., Кондратюк В.В.  
Роль фенотипових факторів у прогнозі ефективності хіміопрофілактики у дітей..... 36

Буц О.Р., Корбут О.В., Юхименко Г.Г., Дмитрієва О.А., Сeryakova І.Ю., Щербакова Л.С.  
Особливості перебігу мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей за даними спостережень КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2» ..... 40

Паламарчук О.С., Горленко О.М., Сливка Я.І., Рішко О.А., Дербак М.А.  
Біоелектричний фазовий кут та його взаємозв'язок з показниками компонентного складу тіла у дітей..... 46

## Лікарю, що практикує

Белоусова О.Ю.  
Синдром подразненого кишечника в дитячому віці: лікування відповідно до міжнародних рекомендацій..... 53

## Contents

## Original Researches

O. Haiash, S. Mykhalska, S. Myronova, O. Bielova  
Studying the level of dialogical speech development in pupils with intellectual disorders as an indicator of their mental health ..... 6

M.P. Prokhorova, O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, A.V. Kupkina, T.M. Volosovets  
Effectiveness of allergen-specific immunotherapy in children with bronchial asthma sensitized to house dust mites..... 13

A.B. Nadraga, D.O. Dobryansky, H.O. Lytvyn, T.V. Pokrovskaya, A.L. Khirivskyy  
Clinical and laboratory features of COVID-19 in newborns.  
Analysis of a severe clinical case ..... 23

T.V. Marushko, N.E. Smulskaya, V.G. Kozachuk, T.V. Taranenko  
Assessment of children's sleep status during the war in Ukraine ..... 31

K.I. Bodnia, A.M. Zosimov, A.V. Rogozhyn, I.M. Asoyan, V.V. Kondratyuk  
The role of phenotypic factors in predicting the effectiveness of chemoprophylaxis in children .... 36

O.R. Buts, O.V. Korbut, H.H. Yukhymenko, O.A. Dmytryieva, I.Y. Seryakova, L.S. Shcherbakova  
Characteristics of the course of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children according to the observations of the Kyiv City Children's Clinical Hospital 2 ..... 40

O.S. Palamarchuk, O.M. Horlenko, Ya.I. Slyvka, O.A. Rishko, M.A. Derbak  
Bioelectric phase angle and its relationship with indicators of body composition in children ..... 46

## Practicing Physician

O.Yu. Belousova  
Irritable bowel syndrome in childhood: treatment in accordance with international guidelines..... 53

**Випадок із практики**

*Мальська А.А., Куриляк О.Б., Наконечна Л.М.,  
Климишин Ю.І., Стогова О.В.,  
Таммо Раад, Руденко Н.М.*

Особливості діагностики неповної форми  
хвороби Kawasaki у дітей раннього віку.  
Клінічний випадок хвороби Kawasaki  
із формуванням гігантських аневризм  
коронарних артерій ..... 60

**Case Report**

*A.A. Malska, O.B. Kurilyak, L.M. Nakonechna,  
Y.I. Klymyshyn, O.V. Stogova, Tammo Raad,  
N.M. Rudenko*

Features of diagnosis of incomplete  
Kawasaki disease in young children.  
A clinical case of Kawasaki disease  
with the formation of giant coronary  
artery aneurysms ..... 60

**Огляд літератури**

*Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.*

Метаболічно асоційована жирова хвороба/  
метаболічно асоційована стеатотична  
хвороба печінки: загальні положення ..... 68

**Review of Literature**

*O.E. Abaturov, A.O. Nikulina*

Metabolic dysfunction-associated fatty liver  
disease/metabolic dysfunction-associated  
steatotic liver disease: general provisions ..... 68

## Studying the level of dialogical speech development in pupils with intellectual disorders as an indicator of their mental health

**Abstract. Background.** The research was aimed at studying the levels of development of dialogical speech in primary schoolchildren with intellectual disabilities (ID). In accordance with the purpose of the research, the following tasks were implemented: to carry out a theoretical analysis of the research problem; to develop criteria and indicators of the levels of dialogical speech development in younger schoolchildren with intellectual disabilities; to investigate the state and levels of development of dialogical speech in younger schoolchildren with intellectual disabilities in modern educational conditions. **Materials and methods.** To determine the levels of dialogical speech development, we have created a diagnostic program, criteria, and indicators for the development of dialogical speech in students with ID. **Results.** According to the results of the study, the high level of development of dialogical speech among primary schoolchildren with ID was not detected, 15.4 % of students showed sufficient level, 39.1 % — average level, 45.5 % had low level. **Conclusion.** Children with intellectual disabilities experience difficulties in independently formulating questions, choosing the necessary words in answers. In dialogue, younger schoolchildren with IP mostly use short, monotonous lines. Their answers are characterized by poor vocabulary, inaccurate use of words, morphological and syntactic agrammatism. This state of dialogical skills is due to the underdevelopment of coherent speech and basic mental operations such as analysis, synthesis, abstraction, generalization, comparison, systematization; inability to transfer acquired skills to a conversation situation, narrowing of verbal contacts, cognitive passivity. Their speech lacks emotion due to the inability of children with IP to use intonation. **Keywords:** dialogue; levels of development of dialogical speech; primary schoolchildren with intellectual disabilities; communicative competence

### Introduction

One of the most important life competencies of a person is the ability to communicate. Fluency in the state language for primary school students is defined in the State standard of primary education for children with special educational needs [1]. This provides for the active use of the native language in various communicative situations, in particular, in everyday life, in the educational process, cultural life of society, etc. In the standard educational program for children with intellectual disabilities (ID), it is noted that the main goals of the development of oral speech are to teach students to interact orally using alternative means of communication and to build their own statements; to form elementary skills

of dialogical and monological speech in order to achieve certain life goals [2].

The development of dialogical speech is an integral part of the process of forming the communicative competence of primary schoolchildren and children with ID. This confirms the relevance of the chosen topic of the article in accordance with modern problems of social integration of students with special educational needs. Speech activity is the subject of study of many researchers. It is being investigated in the field of speech therapy, psychology, linguistics, pedagogy, and physiology. The problem of formation of dialogical speech of primary schoolchildren was considered by scientists in various ways. In particular, the following aspects were



studied: the psychology of the dialogue [3]; the definition of the oral speech, dialogical speech concepts [4]; features of the development of coherent speech of schoolchildren as a component of speech competence [5–8].

Scientists have considered the peculiarities of speech of children with intellectual disabilities [9–13], in particular, the features of connected speech are described; ways of its development as means of communication between people, means of acquiring new knowledge about the surrounding world, expressing one's desires and emotions; revealed the problem of forming coherent speech of younger schoolchildren with ID using animation therapy [14, 15]. At the same time, the peculiarities of dialogical speech of younger schoolchildren with intellectual disabilities are not sufficiently studied, and its levels have not been investigated. Individual scientists had studied the receptive speech of primary schoolchildren with ID [16, 17].

The problem of the dialogue in literature is considered in the framework of communication. Dialogue is understood as a form of speech, characterized by the exchange of phrases/lines of two or more interlocutors [18–21]. In the dictionary of linguistic terms, dialogue is interpreted as a form of speech that is a conversation between two or more persons [6, 18, 22].

We have generalized the characteristics of the dialogue, defined in theory to develop the correct research methodology: the dialogue is a coherent text containing independent pairs of phrases; the phrase is a special language unit, which is characterized by relative formal-grammatical completeness and relative independence [23]; dialogue is the process of participants' verbal interaction [5]; dialogue is a form of conversation between two or more people, a pedagogical form of questions and answers between a teacher or students [24]. There is an emotional communication between people in the dialogue, influence on each other through facial expressions, gestures, intonation, and voice timbre; the extent of the dialogue depends on the situation [7, 25].

Directions of development of dialogical speech in primary schoolchildren are enrichment, clarification and activation of vocabulary; ability to use figurative language depending on situation and purpose of statements, expressing thoughts consistently and reasonably; ability to compose and play dialogue; improvement of the grammatical structure of speech; mastering the most important ethical rules of communication [26].

Analysis of literature shows that the coherent speech of children with ID differs significantly from the speech of children with typical development [10, 27–30]. Scientists noted that the expressive features of dialogical speech of students with ID are as follows: lack of understanding of the addressed speech; inability to quickly switch from hearing to active speaking; difficulties in updating dictionary and lexical poverty; a violation of grammatical structure of the phrases; a lack of understanding of the emotional state of the interlocutor; rapid communication fatigue; lack of motivation to communicate.

**The research was aimed** at studying the levels of development of dialogical speech of primary schoolchildren with ID. According to the research aim, the following tasks were implemented: to carry out a theoretical analysis of the

research problem; to develop criteria and indicators of the levels of dialogical speech development in primary schoolchildren with ID; to study the state and levels of dialogical speech development in primary schoolchildren with ID in modern educational conditions.

## Materials and methods

**Design.** Analysis and generalization of theoretical sources; analysis of educational programs for children with ID; pedagogical experiment; quantitative and qualitative processing of research results. In order to determine the levels of development of dialogical speech of students with ID, a pedagogical experiment was conducted. Accordingly, we developed a diagnostic program, which consisted of three series of tasks.

The purpose of the **first series** of experiment was to establish contact with each child; to create an atmosphere of friendly communication; to identify activity; to research the possibility of understanding the address speech. To achieve this goal, two tasks were proposed. The first is the communicative situation “Let us get acquainted”. The study began with an individual conversation with the child. With the help of casual conversation, we found out ways for younger students to start a conversation with a stranger, maintain it at an elementary level, giving answers to questions. Questions were provided based on the principle of accessibility — from near to far, from simple to complex. The expanded response of a child was stimulated by the words “Tell me more about it”.

The first series also explored the ability to answer questions according to the situation depicted in the picture. In order to do this, children were offered a second task — the picture “At the bird feeder” and instructions: “Look carefully at the picture. Tell me...” Then the children were asked questions about the content of the image: 1. Who is shown at the picture? 2. Where did the children come? 3. What are children doing near the feeder? 4. Who did the girl see in the feeder? 5. Who walked up to the boy? 6. What time of year is depicted? The questions were aimed at both understanding the address speech and understanding it when moving from one situation to another.

Children's responses to the first and second tasks were evaluated by scores based on the criteria (correctness, accordance with the situation, completeness of the sentence) in such a way:

- the answer to the question is correct, corresponds to the situation, represented by a complete sentence;
- the answer to the question is correct, corresponds to the situation, filed by one phrase;
- the answer, in fact, corresponds to the situation, filed by one word;
- the answer to the question is given in an inaccurate form of a word or it is just a random answer, the content of the response does not match the question or situation.

In the **second series** of the experiment, we studied the ability of children to start the dialogue with an appropriate initiative line from a literary text (a fairy tale). For this purpose, we developed the task “Using an initiative line based on a fairy tale”. Children were asked to listen to an audio record of the fairy tale “Adventures of the ball”, which was filled with the dialogues. The record was provided twice. Be-

fore the first listening of the record, the children were given a task: to choose from all the toys only the characters of this fairy tale. Before the second listening, to choose from the characters of the fairy tale those whose lines a child could voice. After the second listening, the task was holding the chosen toy in hands, address to a teacher on its behalf with the lines that these characters addressed in the fairy tale.

The level of the ability to start the dialogue was assessed according to the following criteria: the speed of the dialogue initiation; compliance of the initiative line with the fairy tale content; focus on conducting the dialogue; the need for help. Children's responses were evaluated as follows: a student quickly begins the dialogue using the appropriate initiative line from the text of the fairy tale, quickly finds the necessary line to start the dialogue, but has problems with voicing this line, begins to describe the speech situation first, or, without deviating from the topic of the text, begins the dialogue with a line that was not in the text; a student does not find the appropriate initiative line in the text, it is difficult to choose the role to play, there are some mistakes in the line; it is difficult for children to start the dialogue without a teacher's help; students can't choose a role without the help of a teacher, they choose a non-initiative line to start a conversation, or don't understand what to say and refuse to perform a role.

Also in this series, we evaluated the ability of students to conduct the dialogue and maintain a conversation on a specific topic. In order to do this, we used the task "Methodology of incomplete dialogue". This task allows you to identify how many students can understand the motive of communication, the unity of microthematics, to orient their utterance into a single significant sphere of speech behavior, predict the next or previous line in the dialogue. To complete this task, a student was asked to talk to a teacher on the phone. Lines stimuli were uttered by an adult, lines reactions — by a child. After each line, a teacher gave a child the opportunity to continue the conversation by himself, and if this did not happen, moved on to the next line.

The criteria for performing this task were the ability to keep a conversation, correctness of speech, expediency of speech lines, accuracy of dictionary selection.

In the **third series** of the experiment, the ability to make up the dialogue, formulate question lines and answer lines was studied. In order to do this, children were offered the task "Making up the dialogue based on a picture". The experimenter showed a picture of a girl and a boy, and asked students to come up with what they were talking about.

When developing an experimental program for evaluating the development of dialogical speech, the tasks were compiled in accordance with the age and individual characteristics of students with ID. There was also a need to put children in such conditions in which they could fully demonstrate the existing skills of the dialogue. To ensure the reliability of the research results, tasks were offered to each child individually. The answers were recorded in the special report.

Processing of the results and determining the levels of development of dialogical speech of primary schoolchildren with ID were carried out according to the following criteria and indicators:

— communicability of the child: desire to complete the task, active communication, ease of contact;

— initiative in communication: the ability to start the dialogue using the appropriate initiative line from a literary text (addressing the interlocutor, expressing requests, wishes, motives); the ability to enter into the dialogue, support and complete it;

— independence in the making up the dialogue: ability to express themselves; ability to use help when completing tasks;

— making up own statements: ability to answer questions in full sentences; making correct questions line and answers line, using familiar language material; ability to adhere to the topic of the dialogue; consistency in the sequence of lines; number of lines in the dialogue;

— emotional tone of the dialogue: use of appropriate intonation (surprise, joy, etc.) and non-verbal means of communication (facial expressions, gestures); correct intonation of simple sentences of any kind;

— lexical-semantic: the nature of speech construction (sentences, phrases, words); correct grammatical form; ability to select vocabulary that corresponds to the topic of the dialogue; correct usage of vocabulary; knowledge of speech etiquette, compliance with the rules of communication culture (use of correct forms of address, words expressing a request, wishes in the process of communication, attention to the interlocutor, the order of lines).

Those criteria and indicators are selected based on the analysis of scientific sources, the educational program of the Ukrainian language for students with ID of the 4<sup>th</sup> grade, state standards for academic achievements of students with ID of the 4<sup>th</sup> grade.

A general analysis of the results of three series of pedagogical experiments based on the above criteria and indicators gave reasons to distinguish 4 levels of development of dialogical speech of primary schoolchildren with ID, namely: high, sufficient, medium, and low.

## Participants

The experimental base for the study were special general education schools of the I–II stages of the Transcarpathian Regional Council: Chaslivtsi, Chertezh, Perekhrestia; Turia Bystra general education schools of the I–III stages, Khust educational and rehabilitation center of Transcarpathian region. In the experiment, 44 students of the 4<sup>th</sup> grade with mild intellectual disabilities (F70) were involved. For the experiment, we have chosen the children of 4<sup>th</sup> grade because according to age characteristics, they should have skills of dialogical speech.

## Results

According to the results of the first series of diagnostic tasks, one child (2 %) had a high level. The child quickly established contact with the experimenter, showed interest, activity and emotionality when doing the tasks. This child immediately understood the instructions and answered the questions correctly, used a full sentence. 16 % of children showed a sufficient level. Students of this group easily established contact, were quite active and emotional when performing tasks, showed selectively positive interest in the

task. All the questions were answered correctly, consciously, and in a single phrase. For example, when children were asked about their household chores, such answers were given: “to clean the room”, “to wash the dishes”, “to graze the cow”, “to water the flowers”, “to screw the bolts”. 50 % of students showed the average level. They made contact with the experimenter but had an unstable interest in the task. Children needed an encouragement and took part in communication only on the initiative of an adult. The answers to the questions were specific, but in one word. So, when children named who is depicted in the picture, they said: “A squirrel”, “A child”, “A bird”, “A sparrow”, “A girl”. The conversation went poorly, with many long pauses. The children were found to have inaccurate vocabulary, intonation slurring of speech. 32 % of students with a low-level had almost no contact with the experimenter and did not want to answer his questions. These children showed a lack of interest in tasks, they did not show activity and initiative in communication. Simple questions were answered in one word. To the question “What are you wearing today?”, Anya M. replied: “A jacket”. Sometimes the responses do not correspond to the content. To the question “What children are doing near the feeder?” Oksana P. replied: “Play”. 13.6 % of children in this group often answered only “Yes” or “No”. 6.8 % of pupils silently nodded their head, pointing at the picture with their hand. There were a narrowness and poverty of vocabulary, morphological and syntactical mistakes in the responses. One of students refused to answer the questions and work at all.

Analysis of the results of the first series of tasks shows that most primary schoolchildren with ID have difficulties in conducting the dialogue. This is due to the inertia of the nervous processes, which makes it difficult to switch from listening to speaking. Children do not understand spoken language because their perception is fragmented and not purposeful. Due to the dominant passivity, students do not show speech activity.

Analysis of the results of the second series of tasks did not find students with a high level of the ability to start the dialogue using an initiative line. 13.6 % of children have this ability at a sufficient level. They found the required lines to start the dialogue, but sometimes they started describing the speech situation first, or they started the dialogue with a line that was not in the text, without deviating from the topic of the text. 34.1 % of students showed the average level. Children hesitated in choosing the role to play, and there were speech mistakes in their responses. It was difficult for children to start the dialogue without a teacher’s help. 52.3 % of students showed a low level of proficiency in the ability to start the dialogue. Children with this level could not choose a role without the help of a teacher. They started a conversation with a non-initiative line, or did not understand what to say at all, or did not know how to express themselves. Children said: “I do not know what to say”, “I do not want to”, “I do not like it” or did not say anything at all. Such results are caused, in particular, by the inability of students with ID to establish cause-and-effect relationships, and by the lack of development of imaginative thinking.

According to the results of the task “Incomplete dialogue”, children with a high level were not identified. 18.2 %

of respondents had a sufficient level and were characterized by selective skills. After the explanation, children completed tasks without mistakes or with a small number of them. Students with ID did not deviate from the topic of the dialogue, tried to support and complete it in accordance with the situation of communication, and quickly picked up the right words. Sometimes children used non-verbal means of communication. 38.6 % of pupils with an average level showed such skills: they quickly responded to the teacher’s lines, however, could not maintain the dialogue, because they needed help with making questions and answers. The answers were quite short, for example, to the question “How do you feel?” the children answered: “Already well”, “A little bit ill”, “Could be better”. During the dialogue, students made long pauses, choosing the right words. Certain lines of a teacher were left unanswered. Students hesitated to answer some of the questions, and sometimes needed hints. Speech of children with ID was characterized by one-word lines, stereotypical statements, and formal participation in the dialogue. They did not always adhere to the rules of the dialogue, deviated from its topic. During the dialogue, children were busy with something else, and asked a teacher again. 43.2 % of pupils have a low level. They could maintain the dialogue only by answering questions in the affirmative or negative form, or their answer did not respond to the content of the dialogue. For example, to the question “Did you call a doctor?” children answered: “I don’t know”, “My mother gave me medicine”, “Nothing hurts”. They needed help to continue the dialogue. In their lines, we observed poverty and inaccuracy of language. It was difficult to find the right words to communicate. These children are marked by violations in the structuring of the dialogue, poverty, and inaccuracy of vocabulary. Their active vocabulary was dominated by nouns and verbs. Some students tried to make questions. Some children interrupted a teacher and classmates during the dialogue. Among these children, there were also those who waved their hands violently when talking and did not know how to control their emotions.

Analysis of the results of the second series of the experiment showed that in general all the respondents experienced difficulties in completing tasks. Children with ID were not always able to predict the next line. This was especially clear in the dialogue where a student was supposed to be the initiator. This means that it is difficult for children to predict the next line, even in conditions close to their acquired experience. It is very difficult to constantly move from the position of the speaker to the position of the listener during the dialogue. Children violated the prediction of the content part of the dialogue, especially in cases when the initiating line was absent. It is difficult for children with ID to maintain the dialogue due to insufficient formation of the motivational component of communication, low level of cognitive activity, underdevelopment of logical thinking, and poor speech resources.

In the third series of the experiment, we studied whether children use their skills (the ability to pose questions, formulate lines, compliance with the rules of etiquette) when independently composing dialogues on the situation depicted in the picture. Among the respondents, children with a high level were not identified. Only 11.4 % of students

showed sufficient level. They formulated questions grammatically and meaningfully correct, made meaningful lines, did not deviate from the topic of the dialogue, adhered to its rules and the culture of communication, used formulas of speech etiquette. Students' phrases contained adjectives, verbs, nouns, and prepositions. The speech was emotional. At the same time, children made minor speech mistakes. Dialogues composed by them were short and contained 1–2 dialogical unities. Students started to compose the dialogue on their own, but they needed help to finish it. The topics of children's dialogue reflected the content of the image. 31.8 % of pupils showed an average level. Children with this level began to compose the dialogue with the help of teacher's leading questions, they did not show own initiative and predominantly used simple, short sentences, replaced some of their lines with gestures. Students were not always able to formulate their questions correctly. Their lines had separate inaccuracies, isolated agrammatism. Students did not always follow the rules of speech etiquette, rarely used words of politeness. 56.8 % of primary schoolchildren with ID showed a low level of the ability to compose the dialogue independently. Pupils refused to make up the dialogue, arguing that they do not know what the children at the picture are talking about. They did not make suggestion lines for the story, but listed the objects depicted at the picture: "This is a girl", "Here is a boy", "Children", "Balloons", "A delicious cake", and "I want to eat a cake". Most of the children made unnecessarily long pauses, partially replaced the lines with gestures. They were passive in the dialogue.

Analysis of the task of the third series showed that only 11.4 % of children with ID make the dialogues that corresponds to the picture. Most respondents had the same problems with the dialogue as in the previous tasks (inability to formulate questions and listen to their interlocutor, monotony of the lines, poverty of speech, low speech activity, etc.). This state of dialogic skills is due to the underdevelopment of coherent speech and imaginative thinking, the inability to transfer the acquired skills to a conversation, insufficient need for communication.

Also, we analyzed the emotional tone of the dialogue. Note: there were no special tasks for training the emotionality in the dialogue. This criterion was analyzed based on the completion of tasks in all series. A high degree of emotionality of the dialogues was not found. 16 % of fourth-graders with ID showed a sufficient degree. Dialogues in this group have an emotional tone, students use both verbal and non-verbal means of communication (facial expressions, gestures, eye contact). 41 % of children showed an average level. Students adhered to the rules of speech etiquette, used non-verbal means of communication, although it was not always appropriate. Their dialogues were not very emotional, usually it were emotions of surprise or joy. 43 % of children showed a low level. Their dialogues were not emotional, nor did they use expressions of surprise or joy.

General analysis of the results of task performance allowed us to determine the levels of dialogical speech development in primary schoolchildren with ID (Fig. 1).

As can be seen from Fig. 1, no child has reached a high level of dialogical speech development. 15.4 % of students showed sufficient level, 39.1 % — average level, 45.5 % —

low level. This indicates the need to develop a correction methodology for the development of coherent speech of primary schoolchildren with ID.

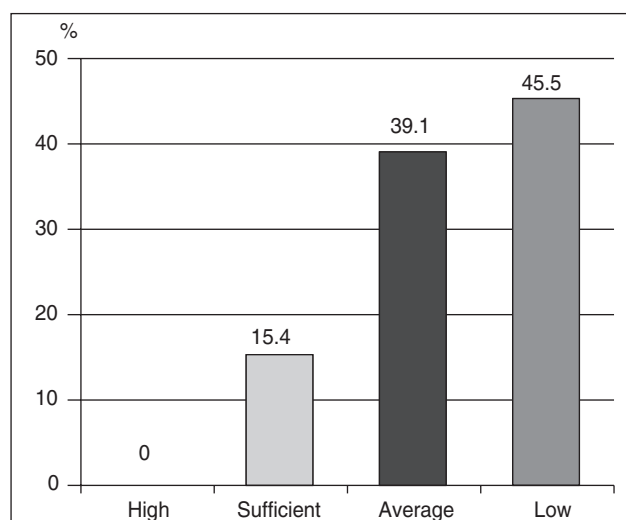
## Discussion

The results of the study confirm the evidence of many scientists [7, 26–28] regarding certain difficulties in children with intellectual disabilities during dialogical speech [8, 20, 29]. Most of them have problems with automated switching from listening to speaking, understanding spoken speech; they are passive in communication. But we separately detected a violation of the structure of the dialogue, the inability to construct own statements, narrowness and inconsistency of the lexical level of speech, in particular, nouns and verbs prevail in the active dictionary. Children do not listen to the interlocutor, do not know how to formulate questions, use non-verbal means of communication during the conversation. Their speech is emotionally uncontrolled, intonationally impoverished, motivationally unsupported, which leads to a low level of communicative and cognitive activity.

According to the results of the study, the underdevelopment of the language-content component of dialogical speech in children with ID significantly reduces their sociability and, consequently, the mastery of vital social skills necessary for full-fledged education and integration into social relations. The obtained results correlate with the opinions of scientists [9, 21, 30] that the state of children's speech, including dialogical one, significantly depends on the level of their intelligence and mental operations. It has been confirmed that the speech competence of students with intellectual disabilities needs corrective influence during training.

## Conclusions

The results of the study show that primary schoolchildren with ID did not master the dialogical form of communication sufficiently. They have difficulty with dialogical speech, which is due to the inertia of nervous processes. Pupils do not know how to maintain the dialogue, because



**Figure 1. Levels of development of dialogical speech in primary schoolchildren with ID**



it is difficult for them simultaneously to direct cognitive activity to the perception and understanding of the interlocutor's speech, on the one hand, and to programming and implementing their own utterance, on the other. Children with ID do not understand the addressed speech, because their perception especially in the dialogue is fragmented and impractical. Students do not show speech activity due to the dominant passivity and low motivational component of communication.

Children with ID have difficulties when they have to make their own questions and choose the right words for the answers. They mostly use short repetitive lines in the dialogue. Their responses are characterized by the poverty of vocabulary, incorrect usage of words, morphological and syntactic agrammatism. This state of dialogical skills is due to the underdevelopment of coherent speech and the main mental operations: analysis, synthesis, abstraction, generalization, comparison, systematization; inability to transfer the acquired skills to the conversation situation, the lack of verbal contacts, cognitive passivity. Speech of children with ID is devoid of emotion due to their inability of to use intonation.

The analysis proves that intellectual disabilities affect the quality of dialogical speech. Thus, the peculiarity of speech communication inherent to pupils with ID puts teachers before the need to look for ways to activate dialogical speech of children. Developing the ability and capacity for dialogical communication is one of the educational tasks for this category of children, since it is a social skill that allows to interact with peers and adults, meet intellectual and emotional needs. We see the prospect for further work in the formulation of a correction methodology for the development of dialogical speech of primary schoolchildren with ID.

## References

1. State standard of primary general education for children with special educational needs. Resolution of August 21, 2013 No. 607. Kyiv (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua>.
2. Chebotaryova O.V. A typical educational program. Mykola Yarmachenko Institute of Special Pedagogy and Psychology of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2021 (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0121729-21#Text>.
3. Van der Wilt F., Bouwer R., Van der Veen C. Dialogic classroom talk in early childhood education: The effect on language skills and social competence. *Learning and Instruction*. 2022. 77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959475221000815>.
4. Ganych D., Oliynyk I. Dictionary of linguistic terms. Kyiv: Higher School; 1985 (in Ukrainian).
5. Vashulenko M. Ukrainian language and speech in primary school: methodical manual. Kyiv: Education; 2006 (in Ukrainian).
6. Linell P. Dialogue, dialogicality and interactivity. A conceptually bewildering field? *Language and Dialogue*. 2017. 7(3). 301-336. doi: 10.1075/ld.7.3.01lin.
7. Bielova O. The state of development of components of speech readiness of older preschool children with speech disorders. *Special Education*. 2021. 1(42). 137-189. Available from: <https://www.journals.vu.lt/special-education/article/view/25427>.
8. Bielova O. Speech of Six-year-old Children with Logopathology: Features and State of Development. *Psycholinguistics*. 2023. 34(1). 50-84. Available from: <https://psycholing-journal.com/index.php/journal/article/view/1329>.
9. Bielova O., Konopliasta S. Functionality of oral and articulatory praxis in older preschool children with logopathology. *Child's Health*. 2023. 18(6). 410-416. doi: 10.22141/2224-0551.18.6.2023.1627.
10. Chobanian A., Boriak O., Kolyshkina A., Chebotarivova O., Bodarivova M. Preschoolers with Intellectual Disabilities: Research in Communicative Competence. *Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience*. 2022. 13(4). 347-361. doi: 10.18662/brain/13.4/392.
11. Tyshchenko V. The intellectual component in the structure of language learning activities in children with normal and impaired mental development. *Theory and practice of modern speech therapy: a collection of scientific works*. Kyiv: Actual education; 2004. 230-238 (in Ukrainian).
12. Brodin J. Intervention of communication in children with intellectual disabilities. 2009. Available from: <http://su.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2:227737.doc>.
13. Elijošienė I. Vaikai, turintys intelekto sutrikimų. *Specialiojo ugdymo pagrindai. Šiauliai: Šiaulių universitetas*; 2003. 260-273.
14. Vavina L. Development of coherent speech of students of grades 5–9 of the auxiliary school: science and method: manual. Kyiv: Vizavi; 2001 (in Ukrainian).
15. Arkhipova S., Grishina O., Minaeva N. The formation of the coherent speech of junior schoolchildren with intellectual disabilities by means of animation-based therapy. *Revista Inclusiones*. 2019. 6. 47-62.
16. Polišenská K., Kapalková S., Novotková M. Receptive language skills in Slovak-speaking children with intellectual disability: Understanding words, sentences, and stories. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2018. 61(7). 1731-1742.
17. Gligorović M., Buha N., Dobrota-Davidović N. Receptive speech in children from six to nine years of age. *Specijalna Edukacija i Rehabilitacija*. 2019. 17(1). 9-31.
18. Weigand E. Dialogue: The complex whole. *Language and Dialogue*. 2021. 11(3). 457-486. doi: 10.1075/ld.00106.wei.
19. Xu Y., Aubele J., Vigil V., Bustamante A.S., Kim Y.-S., Warschauer M. Dialogue with a conversational agent promotes children's story comprehension via enhancing engagement. *Child Development*. 2022. 93. e149-e167. doi: 10.1111/cdev.13708.
20. Belyaeva O. Development of dialogical speech of elementary school students: educational and methodological guide. Mykolaiv: OIPPO; 2009 (in Ukrainian).
21. Vaskivska H., Palamar S., Poriadchenko L. Psycholinguistic Aspects of Formation of Culture of Dialogical Communication. *Psycholinguistics*. 2019. 26(2). 11-26. doi: 10.31470/2309-1797-2019-26-2-11-26.
22. Van der Wilt F., de Moor M., van der Veen C. The direction of the relation between oral communicative competence and social preference in early childhood classrooms, and the role of dialogic classroom talk. *Learning and Instruction*. 2023. 86. 101783. doi: 10.1016/j.learninstruc.2023.101783.
23. Dubovyk S. Development of students' dialogic speech in Ukrainian language lessons. *Elementary School*. 2002. 7. 14-22 (in Ukrainian).
24. Peters M.A., Besley T. Models of dialogue. *Educational Philosophy and Theory*. 2019. doi: 10.1080/00131857.2019.1684801.
25. Kalmykova L., Kharchenko N., Kyuchukov H., Mysan I. The Influence of Speech and Language Competency of Preschoolers on the Success of Further L1 Acquisition and Speech Development at School: Results of a Comparative Psycholinguistic Analysis. *Preschool Education: Global Trends*. 2022. 2. 7-37. doi: 10.31470/2786-703X-2022-2-7-37.
26. Ponomaryova K.I. Formation of speech competence of younger schoolchildren in Ukrainian language lessons. *Primary Education*. 2009. 40. 3-5 (in Ukrainian).
27. Hostyn I., Daelman M., Janssen M.J., Maes B. Describing dialogue between persons with profound intellectual and multiple disabilities and direct support staff using the scale for dialogical meaning making.

*Journal of Intellectual Disability Research*. 2010. 54(8). 679-690. doi: 10.1111/j.1365-2788.2010.01292.x.

28. Flink A.R., Thunberg G., Nyman A., Broberg M., Johnels J.Å. *Augmentative and alternative communication with children with severe/profound intellectual and multiple disabilities: speech language pathologists' clinical practices and reasoning*. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*. 2022. doi: 10.1080/17483107.2022.2137252.

29. Purba N., Handini M., Yeti E. *Development of Media Vocabulary Cards to Improve the Speech Competence of Children with Intellectual*

*Disabilities*. *International Journal of Multidisciplinary and Current Research*. 2018. 6. doi: 10.14741/ijmcr/v.6.4.6.

30. Han M., Song M., Kim S.J. *Acoustic Voice Analysis in Children with Speech Sound Disorder and Intellectual Disability*. *Annals of Child Neurology*. 2023. 32. doi: 10.26815/acn.2023.00318.

Received 01.02.2024

Revised 11.02.2024

Accepted 21.02.2024 ■

#### Information about authors

Oksana Haiash, PhD (in Pedagogical Sciences), Associate Professor at the Department of Physical Rehabilitation, Special and Inclusive Education, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: hajashov@zakinppo.org.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6501-4433>

Svitlana Mykhalska, Doctor of Psychological Science, Associate Professor at the Department of Special and Inclusive Education, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; e-mail: svitlana2308@kpnpu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7435-8791>

Svitlana Myronova, Doctor of Pedagogical Science, Vice-rector for Scientific Work, Professor at the Department of Special and Inclusive Education, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; e-mail: myronova@kpnpu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9418-9128>

Olena Bielova, Doctor of Pedagogical Sciences, Associate Professor at the Department of Speech Therapy and Special Techniques, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; e-mail: alena.bielova77@gmail.com; phone: +380(67)1946119; <https://orcid.org/0000-0001-6162-4106>

**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.

**Acknowledgments.** The authors thank the pedagogical teams of preschool educational institutions and the parents of the examined children for their cooperation.

Гаяш О.<sup>1</sup>, Михальська С.<sup>2</sup>, Миронова С.<sup>2</sup>, Белова О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

<sup>2</sup>Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, м. Кам'янець-Подільський, Україна

### Дослідження рівня розвитку діалогічного мовлення учнів з інтелектуальними порушеннями як показника їхнього психічного здоров'я

**Резюме.** **Актуальність.** Метою експериментального дослідження є вивчення рівнів розвитку діалогічного мовлення в дітей молодшого шкільного віку з інтелектуальними порушеннями. Відповідно до мети наукової роботи вирішувалися наступні завдання: здійснити теоретичний аналіз проблеми вивчення; розробити критерії та показники рівнів розвитку діалогічного мовлення молодших школярів з інтелектуальними порушеннями; дослідити рівні розвитку діалогічного мовлення молодших школярів з інтелектуальними порушеннями в сучасних умовах навчання. **Матеріали та методи.** Застосовано теоретичний метод вивчення — аналіз наукових джерел для вирішення проблемного питання, а також емпіричний, що включав діагностичні (бесіда, спостереження, аналіз завдань, порівняння) та варіативно-статистичні (кількісний та якісний) підходи. Для визначення стану діалогічного мовлення розроблено діагностичну програму, критерії та показники розвитку діалогічного мовлення учнів з інтелектуальними порушеннями. **Результати.** За результатами дослідження, високого рівня розвитку діалогічного мовлення в молодших школярів з інтелектуальними порушеннями виявлено не було, достатній рівень зафіксовано в 15,4 % учнів, середній —

у 39,1 %, майже половина респондентів (45,5 %) мала низький рівень. **Висновки.** Діти з інтелектуальними порушеннями мають значні труднощі під час самостійного формулювання запитань, відмічено слабку актуалізацію потрібних слів для надання відповідей. Під час діалогічного мовлення молодші школярі з інтелектуальними порушеннями здебільшого використовують короткі, одноманітні репліки. Їх відповіді свідчать про збіднений словниковий запас, неточне вживання слів, морфологічний та синтаксичний аграматизм. Визначений стан діалогічних навичок зумовлений недорозвиненням зв'язного мовлення, уповільненням мисленневих операцій, а саме: аналізу, синтезу, абстрагування, узагальнення, порівняння, систематизації; невмінням переносити набутий мовленнєвий досвід в ситуацію розмови; звуженістю вербальних контактів; пасивністю та незацікавленістю в пізнавальній діяльності; неемоційністю в процесі спілкування через неформованість вмінь використовувати на практиці інтонаційні засоби мовлення.

**Ключові слова:** діалог; рівні розвитку діалогічного мовлення; молодші школярі з інтелектуальними порушеннями; комунікативна компетентність



## Ефективність алергенспецифічної імунотерапії у дітей з бронхіальною астмою, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу

**Резюме. Актуальність.** Єдиним методом лікування, що може змінити природний перебіг алергії, є алергенспецифічна імунотерапія, яка дозволяє зменшити чутливість організму дитини до алергену та знизити активність хронічного запалення. Доказова база ефективності застосування алергенспецифічної імунотерапії в лікуванні бронхіальної астми (БА) останнім часом суттєво розширилася. Проте дійсно важливі результати залишаються занадто обмеженими, щоб зробити клінічно корисні висновки щодо ефективності сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії (СЛІТ) у людей з БА, і потребують подальших доказів. **Метою** дослідження є оцінка ефективності СЛІТ як додаткового лікування atopічної БА різного ступеня тяжкості у дітей, сенсibilізованих до кліщів домашнього пилу. **Матеріали та методи.** Основну групу спостереження становили 80 дітей з БА, віком від 5 до 17 років, їх було розподілено на три групи за тяжкістю перебігу захворювання: група 1 — 20 дітей з легким інтермітуючим перебігом БА, група 2 — 30 дітей з легким персистоючим перебігом БА, група 3 — 30 дітей із середньотяжким персистоючим перебігом БА. Обстежено також 30 практично здорових дітей без БА як контрольна група. Для СЛІТ використовували спрей сублінгвальний Оралтек, виробництва Intunotek, Іспанія (суміш алергенів кліщів домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* 50 %/*Dermatophagoides farinae* 50 %, 1 мл розчину у флаконі містить 30 000 ТО екстракту природних алергенів). Для оцінки ефективності лікування здійснювали аналіз загального бала клінічних проявів (ЗБКП) БА та алергічного риніту (АР) і ступеня контрольованості БА за Asthma Control Test. Також аналізувався стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у динаміці терапії. Ці показники оцінювалися протягом 1 місяця до початку і 1 місяця після закінчення річного курсу терапії. Для оцінки обґрунтованості та вірогідності отриманих результатів проводилась статистична обробка даних з використанням програм Microsoft Excel 2016, Statistica for Windows 10. Для оцінки вірогідності отриманих результатів використовували t-критерій Стьюдента. Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою на рівні  $p < 0,05$ . **Результати.** Результати статистичного аналізу підтвердили вірогідне поліпшення після лікування показників контролю в групах пацієнтів, які отримували СЛІТ: зниження ЗБКП, частоти виникнення клінічних симптомів і прийому препаратів невідкладної терапії ( $p < 0,05$ ). До кінця дослідження позитивна динаміка клінічних симптомів порівняно з показниками до початку лікування (відповідно до наведеного вище переліку) становила: у хворих групи 1 — 82,5; 91,8; 94,5 %, у хворих групи 2 — 80,5; 88,4; 92,7 %, у хворих групи 3 — 76,7; 85,3; 91,2 %. Після лікування з додаванням СЛІТ до базисної терапії спостерігали вірогідне підвищення IgE та sIgA, підвищення спонтанної проліферативної відповіді T-лімфоцитів на мітоген у всіх трьох групах спостереження до рівня контрольної групи, вірогідне зменшення еозинофільного запалення та поліпшення показників клітинної і гуморальної ланки імунітету ( $p < 0,001$ ). **Висновки.** Призначення СЛІТ у дітей з БА легкого інтермітуючого перебігу, БА легкого персистоючого перебігу та цілорічним АР, БА середньотяжкого персистоючого перебігу та цілорічним АР дає можливість отримати стійкий контроль захворювання, дозволяє скоротити число візитів до лікаря та обґрунтовує широке використання цього методу в клінічній алергологічній практиці.

**Ключові слова:** бронхіальна астма; діти; сублінгвальна алергенспецифічна імунотерапія



## Вступ

Останніми десятиліттями бронхіальна астма (БА) міцно посідає позиції серед найбільш частих форм хронічної патології дитячого віку. Як було нами доведено у попередніх дослідженнях, за останні 25 років поширеність БА у дітей України зросла на 69,3 %, а захворюваність — на 22,9 % [1]. Такі дані відповідають загально-світовій тенденції щодо зростання алергічної патології у більшості країн світу, передусім тих, що розвиваються. Особливо часто трапляється ця патологія у субпопуляції дітей, які мають ознаки атопії — успадкованої схильності до гіперпродукції імуноглобуліну Е (IgE). За даними GINA 2020, приблизно у 75 % усіх дітей з астмою спостерігається атопія [2].

В основі БА лежить хронічне запалення дихальних шляхів, що вимагає проведення довготривалої проти-запальної терапії, проте базисна терапія БА може ефективно контролювати симптоми та поточний запальний процес, але не впливає на імунну відповідь [3].

Відповідь організму на різні антигени, що сприяють атопії, визначається імунною системою, основна ланка якої включає взаємодію трьох типів клітин: Т- і В-лімфоцитів та макрофагів, проявляється розвитком клітинних і гуморальних реакцій залежно від виду антигену, з обов'язковою участю як специфічних антитіл, так і інших гуморальних факторів (цитокіни, комплемент, медіатори та ін.). У клітинних реакціях беруть участь і постійно взаємодіють різні види клітинних форм, як циркулюючих у крові та лімфі (лімфоцити, нейтрофіли, моноцити, еозинофіли, тромбоцити та ін.), так і фіксованих (ендотелій, епітелій, фіброласти та інші елементи, що можуть бути визнані імунокомпетентними) [4]. Їх ступінь участі визначається видом антигену, шляхом надходження в організм, кратністю та тривалістю його впливу на клітинно-тканинні структури бронхолегеневої системи [5].

Саме тут починає діяти алергенспецифічна імуно-терапія (АСІТ) як єдиний спосіб лікування, який може змінити природний перебіг алергічної астми, зменшуючи частоту та тяжкість симптомів і прогресування риніту до БА [3]. Ефективна АСІТ індукує численні імуноопосередковані механізми, які послідовно активуються, що призводить до алергенспецифічної толерантності, може змінювати як ранню, так і пізню гіперреактивність дихальних шляхів, допомагає досягти контролю/ремісії алергічного захворювання та запобігає новій сенсibilізації [5, 6].

Механізми АСІТ включають пригнічення алергічного запалення в тканинах-мішенях і стимуляцію вироблення блокуючих антитіл, особливо IgG4 та IgA. Ці механізми супроводжуються зниженням основних алергенспецифічних Th2-клітинних реакцій на алергени. Індукція толерантності відбувається через десенсibilізацію ефektorних клітин і стимуляцію регуляторних Т-клітин, які виявляють свою дію за допомогою механізмів, що включають перехресні зв'язки між клітинами, а також інших механізмів, наприклад, шляхом вироблення імуномодулюючих цитокінів, як-от IL-10 і TGF-бета [7].

Принцип АСІТ заснований на багаторазовому введенні специфічних (причинних) алергенів підшкірно

або сублінгвально (СЛІТ) пацієнтам з алергією, що викликає імунологічну толерантність і таким чином забезпечує захист від симптоматичних IgE-опосередкованих алергічних реакцій, викликаних цими алергенами [8].

Для проведення АСІТ застосовують лише ті алергени, етіологічна роль яких підтверджена на підставі специфічної алергодіагностики. Сьогодні її можливості суттєво розширилися від анамнестичних даних, шкірних скарифікаційних та прик-тестів, специфічної алергодіагностики *in vitro* з визначенням специфічних IgE до компонентної (молекулярної) діагностики алергії (нові концепції діагностики алергії — на підставі компонентів алергенів) [9].

Рекомендації Європейської академії алергії, астми та імунології (ЕААСІ), позиційні документи Всесвітньої алергологічної організації (WAO) є провідними офіційними документами, які встановлюють науковий стандарт використання АСІТ у світі [10].

Використання АСІТ в Україні має специфічні регіональні умови через структуру сенсibilізації до алергенів, що визначається генетичними, соціально-економічними та культурними особливостями й доступністю алергенних екстрактів. Одним з основних факторів розвитку алергічних захворювань на сьогодні є алергени кліщів домашнього пилу (КДП), рівень сенсibilізації до яких серед дітей з алергопатологією в Україні становить у середньому 31,4 % [11]. Встановлено, що серед дітей, сенсibilізованих до КДП, вірогідно частіше зустрічалася сенсibilізація до екстракту *Dermatophagoides pteronyssinus* — 80,5 % та *Dermatophagoides farinae* — 71,7 %. З них 66,7 % пацієнтів були сенсibilізовані одночасно до обох екстрактів кліщів (Der p та Der f). Частота сенсibilізації до мажорних молекул КДП, що мають найбільшу клінічну значущість, у дітей з алергопатологією в Україні становить: до Der f 1 — 58,4 %, Der f 2 — 73,7 %, Der p 1 — 58,4 %, Der p 2 — 75,2 % [11]. Така поширеність сенсibilізації визначає актуальність досліджень ефективності застосування саме алергенних екстрактів КДП для АСІТ при лікуванні дітей з БА.

Регіональні умови доступності алергенних екстрактів в Україні на сьогодні роблять препаратом вибору для СЛІТ лікарський засіб Оралтек (суміш алергенів), державне реєстраційне посвідчення № UA/17858/01/01 з 04.02.2020 по 04.02.2025, затверджене наказом МОЗ України від 04.02.2020 № 236. До складу сублінгвального спрею Оралтек входить суміш алергенів кліщів домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* 50 %/*Dermatophagoides farinae* 50 % та гліцерин, що має протимікробний та противірусний ефект, є інгібітором протеолітичної активності та агрегації білка, продовжуючи тим самим контакт антигену зі слизовою. Якість і безпека використання спрею Оралтек в Україні була підтверджена, зокрема, трирічним дослідженням [12] клінічної ефективності алергенімунотерапії у дорослих пацієнтів з алергічними хворобами.

Дослідження останніх років у світі надали низку доказів щодо довгострокового ефекту модифікації БА та профілактики алергічного маршу при застосуванні АСІТ з КДП [6], і, як наслідок, СЛІТ з КДП включена



до рекомендацій ЕААСІ як додаткове лікування для дорослих із контрольованою та частково контрольованою atopічною БА, незалежно від ступеня її тяжкості [13]. Проте важливо відзначити, що доступні на сьогодні біомаркери оцінки клінічної ефективності АСИТ є експериментальними і обмежуються окремими дослідженнями та випробуваннями [6]. Перевірені і загальноприйняті потенційні біомаркери, які були би прогностичними або чітко вказували на клінічну відповідь на АСИТ, на сьогодні відсутні [14, 15].

Спеціально створена цільова робоча група ЕААСІ з питань аналізу щодо біомаркерів для моніторингу клінічної ефективності імунотерапії алергенами [16] вивчила і охарактеризувала 7 позицій, запропонованих як біомаркери ефективності АСИТ: IgE, підтипи IgG, інгібіторну активність сироватки крові до IgE, активацію базофілів, 88 цитокінів і хемокінів, клітинні маркери (Т- і В-регуляторні клітини, дендритні клітини) та *in vivo* біомаркери (назальні й камерні провокаційні тести). У нормативних вказівках робочої групи ЕААСІ окреслені рекомендації щодо оцінки дев'яти показників клінічної ефективності АСИТ: загальна оцінка симптомів, комбінований показник медикаментозного лікування, хороші та важкі дні, глобальна оцінка та задоволеність пацієнтів, контроль симптомів риніту та тести на алергенну провокацію. Золотим стандартом підтвердження ефективності АСИТ визначене зменшення клінічних симптомів та необхідності у застосуванні препаратів невідкладної дії [17, 18].

Проте кокранівський огляд 2020 року даних 66 досліджень щодо застосування СЛІТ у лікуванні БА дійшов висновку, що дійсно важливі результати залишаються занадто обмеженими, щоб зробити клінічно корисні висновки щодо ефективності СЛІТ у людей з БА, і потребують подальших доказів [19].

**Мета:** оцінити ефективність СЛІТ алергенами кліщів домашнього пилу у дітей з БА різного ступеня тяжкості.

## Матеріали та методи

Основну групу спостереження становили 80 дітей з БА, віком від 5 до 17 років, їх було розподілено на три групи за тяжкістю перебігу захворювання: група 1 — 20 дітей з легким інтермітуючим перебігом БА, група 2 — 30 дітей з легким персистуючим перебігом БА, група 3 — 30 дітей із середньотяжким персистуючим перебігом БА. Обстежено також 30 практично здорових дітей без БА як контрольна група. Всі групи були порівняними за віком та статтю — вірогідної відмінності між ними не спостерігалось. У половини дітей групи 2 та половини дітей групи 3 також був супутній цілорічний алергічний риніт (АР), що є додатковим доказом atopічної природи захворювання.

Критеріями включення до основної групи, яка отримувала терапію, були: вік дітей 5–17 років, підтверджений діагноз і ступінь тяжкості БА, наявність сенсibiliзації до кліщів домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* за результатами шкірних тестів та результатами специфічних IgE в сироватці крові, до екстрактів кліщів домашнього пилу та їх алергокомпонентів

rDer p 1, rDer p 2; відсутність порушень носоглотки, що можуть впливати на симптоматику.

Критеріями виключення із дослідження були: вік дітей менше від 5 років, неконтрольована БА та БА у стадії загострення, наявність супутніх захворювань, що можуть впливати на вірогідну оцінку імунного статусу пацієнта (інсулінозалежний цукровий діабет, гематологічні, автоімунні захворювання в активній формі чи у стадії ремісії тощо), використання в лікуванні імуносупресивних препаратів (системних стероїдів, цитостатиків), гострі респіраторні захворювання, відсутність згоди батьків на участь дитини у дослідженні.

Діагноз БА та ступінь тяжкості захворювання верифікували згідно з наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» та рекомендаціями глобальної стратегії лікування та профілактики БА GINA (перегляд 2020 року) (Бронхіальна астма у дітей. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, 2013; Global Initiative for Asthma, 2020). Ступінь тяжкості БА був встановлений при первинній діагностиці БА або встановлювався на початку терапії у випадку, коли з якоїсь причини хворий не отримував базисне лікування більше ніж один місяць, на основі таких показників: частота виникнення денних та нічних симптомів БА, тривалість та частота загострень, їх інтенсивність, реакція на терапію бронхолітиками, показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) у дітей у періоди між загостреннями, добові коливання (варіабельність) пікової об'ємної швидкості видиху. Рівень контролю БА на початку дослідження визначався за такими критеріями: 1) наявність за тиждень перед обстеженням денних симптомів більше ніж 1–2 рази на тиждень, 2) хоча б одного нічного пробудження, 3) хоча б одного обмеження активності, 4) частота використання бронхолітиків за потребою більше ніж двічі на тиждень. Контрольована БА визначалась за умови відсутності усіх чотирьох наведених позицій, частково контрольована — за наявності однієї або двох, а неконтрольована — за наявності трьох або чотирьох позицій (Global Initiative for Asthma, 2020).

Усім дітям основної групи було проведено клінічний огляд, зібрано анамнез захворювання, алергологічний анамнез, проведено лабораторне обстеження крові і назального секрету. Для оцінки ФЗД була проведена спірометрія на апараті VTL-08 Spiro Pro (Великобританія) за традиційною методикою. Реєстрацію спірограми проводили в положенні сидячи, до та після застосування β<sub>2</sub>-агоністів короткої дії (сальбутамол). Дослідження проводили в першій половині доби, після відпочинку.

Імунологічне обстеження проводилось усім дітям як основної, так і контрольної групи. Клітинну ланку імунітету визначали за кластерами детермінації загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), субпопуляцій Т-хелперів-індукторів (CD4+) і Т-супресорів-кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті методом непрямої імуофлюоресцентної реакції з використанням панелі

флюорохром-мічених моноклональних антитіл класів CD3+, CD4+, CD8+ до лейкоцитарних диференційованих антигенів. Імунорегуляторний індекс розраховували за співвідношенням Т-хелпери-індуктори/Т-супресори (CD4+/CD8+).

За допомогою мікрометоду реакції активно розеткоутворення визначали кількість активних Т-лімфоцитів (Еа-РУК). Проліферативну активність Т-лімфоцитів оцінювали в культурах цільної крові в реакції бластної трансформації цих клітин (РБТЛ) під впливом фітогемаглютиніну з морфологічним обліком результатів.

Стан гуморального імунітету визначали за сироватковою концентрацією імуноглобулінів класів А, М, G (IgA, IgM, IgG) та концентрацією секреторного sIgA у ротовій рідині (слині) методом радіальної імунодифузії в агарі, реакцією преципітації за G. Mancini (рівні імуноглобулінів розраховують після побудови калібрувальної кривої, що виражає залежність між рівнем імуноглобулінів і діаметром кільця преципітації і виражають у мг/мл).

Найбільш значущі поверхневі маркери В-лімфоцитів — рецептори CD22 визначались методом точної цитофлюориметрії [20].

З метою оцінювання атопічної реактивності, як показник функціонального стану, визначали фагоцитарну активність еозинофільних гранулоцитів крові у відсотках.

Імунологічне обстеження проводили двічі: перед початком терапії та в динаміці — через рік терапії.

Вміст загального IgE визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі, специфічного IgE до кліщів домашнього пилу *D. pteronyssinus* — методом молекулярної діагностики, а саме тесту ImmunoCAP® ISAC (пакет «Алергокомпоненти кліщів домашнього пилу»).

Алергічну сенсibiliзацію до кліщів домашнього пилу визначали за шкірними прик-тестами, які виконували екстрактами алергенів (Immunotek, Іспанія), постановка і оцінка результатів проводились відповідно до європейських вимог [21]. Шкірну реакцію на алергени та нові сенсibiliзації оцінювали до та через 12 місяців після лікування.

Базисна терапія БА проводилась згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма», Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р., та рекомендаціями Global Initiative for Asthma (2020), виходячи із того, що метою лікування БА у дітей є досягнення та підтримка контролю над симптомами захворювання.

Для СЛІТ використовували спрей сублінгвальний Оралтек, виробництва Immunotek, Іспанія (суміш алергенів кліщів домашнього пилу *Dermatophagoides pteronyssinus* 50 %/*Dermatophagoides farinae* 50 %, 1 мл розчину у флаконі містить 30 000 ТО екстракту природних алергенів). Мішенню фармакодинамічного впливу є імунна система. Завданням є модифікація імунної реакції на алергени, якими лікують пацієнта.

Як препарати невідкладної терапії при супутньому алергічному риніті використовувалися антигістамінні препарати (дезлоратадин 10 мг), інтраназальні глюкокортикостероїди (мометазону фураат 50 мкг) і агоністи β2-адренорецепторів короткої дії (сальбутамол). Використання препаратів невідкладної терапії оцінювалося за наступною шкалою: 0 балів — препарати невідкладної терапії не приймалися; 1 бал — хворий приймав антигістамінні препарати; 2 бали — пацієнт застосовував інтраназальні глюкокортикостероїди (ГКС); 3 бали — хворий використовував агоністи β2-адренорецепторів короткої дії.

Для врахування ступеня вираженості симптомів БА та АР, можливих побічних ефектів від проведеної терапії, частоти використання симптоматичної терапії пацієнти заповнювали щоденники самоконтролю. Симптоми АР включали закладеність носа, ринорею, свербіння в носі, чхання [22]. Симптоми БА включали напади ядухи, утруднення дихання, епізоди свистячих хрипів у грудях, кашлю, відчуття стиснення у грудях. Ступінь вираженості клінічних симптомів алергічного захворювання оцінювався в балах від 0 до 3. Відсутність симптомів — 0 балів, слабкі симптоми — 1 бал, середні симптоми — 2 бали, тяжкі симптоми із значним обмеженням активності та/або сну — 3 бали. Загальний бал клінічних проявів (ЗБКП) визначався як сума балів оцінки симптомів плюс сума балів застосування препаратів невідкладної терапії [23].

Для визначення ступеня контрольованості БА застосовували тест контролю бронхіальної астми Asthma Control Test (ACT). Тест складається з 5 запитань, на кожне з яких пропонують 5 варіантів відповіді, які оцінюються в балах від 1 до 5 і потім підсумовуються. На кожне запитання дитина повинна відповісти самостійно. Сумарна кількість балів ACT у хворого у діапазоні 20–25 балів оцінюється як повний контроль над БА, 16–19 балів — частковий контроль, а кількість балів 5–15 — як відсутній контроль над БА. При оцінці клінічної значущості різниці середніх значень балів ACT приймалося мінімальне клінічне значення різниці у 3 бали (відповідно до рекомендацій GINA, 2020) [2].

Для оцінки ефективності лікування здійснювали аналіз ЗБКП БА та АР і ступеня контрольованості БА (за ACT). Також аналізувався стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у динаміці терапії. Ці показники оцінювалися протягом 1 місяця до початку і 1 місяця після закінчення курсу терапії.

У випадку виникнення побічних реакцій легкого ступеня у вигляді посиленого слиновиділення, що спостерігалось лише у 2 (2,5 %) хворих, їм було зменшено частоту прийому препарату (через день замість щоденного) та рекомендовано проводити відповідні гігієнічні заходи з догляду за червоною облямівкою губ. Ці заходи сприяли швидкому усуненню поодиноких побічних реакцій і не потребували припинення лікування.

Для оцінки обґрунтованості та вірогідності отриманих результатів проводилась статистична обробка даних з використанням програм Microsoft Excel 2016, Statistica for Windows 10. Визначали основні статистичні показники, як-от середнє арифметичне значення

(M) та стандартну похибку середнього арифметичного (m). Для аналізу відповідності виду розподілу досліджуваної ознаки закону нормального розподілу використовувався метод Шапіро — Уїлка. Для оцінки вірогідності отриманих результатів використовували t-критерій Стьюдента. Критичний рівень значимості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою на рівні  $p < 0,05$ .

## Результати

Результати статистичного аналізу підтвердили вірогідне поліпшення показників контролю в групах пацієнтів, які отримували СЛІТ: зниження ЗБКП, частоти виникнення клінічних симптомів і прийому препаратів невідкладної терапії ( $p < 0,05$ ). До кінця дослідження динаміка зменшення, порівняно з цими показниками до початку лікування (відповідно до наведеного вище переліку), становила: у хворих групи 1 — 82,5; 91,8; 94,5 %, у хворих групи 2 — 80,5; 88,4; 92,7 %, у хворих групи 3 — 76,7; 85,3; 91,2 %.

До початку лікування у хворих на БА відзначався високий уміст еозинофілів у назальному секреті та у периферичній крові, а саме: у групі 1 відповідно  $35,9 \pm 0,7$  % та  $15,6 \pm 0,6$  %, у групі 2 —  $37,7 \pm 1,5$  % та  $16,0 \pm 0,9$  %, у групі 3 —  $38,5 \pm 1,5$  % та  $18,4 \pm 1,5$  %. Підвищені показники статистично вірогідно відрізнялись від групи контролю ( $p < 0,05$ ), значення їх були порівнянними у групах з різним ступенем тяжкості перебігу БА ( $p > 0,05$ ).

Функціональна активність еозинофільних гранулоцитів периферичної крові, оцінювана за відсотком фагоцитозу, становила у групі 1 —  $48,85 \pm 0,50$  %, у групі 2 —  $50,00 \pm 0,37$  %, у групі 3 —  $50,14 \pm 0,40$  %, вірогідно відрізняючись від групи контролю, де вона становила  $67,0 \pm 1,5$  % ( $p < 0,05$ ).

У динаміці лікування при обстеженні через рік проведення СЛІТ спостерігалось вірогідне зниження рів-

ня еозинофілів у назальному секреті та у периферичній крові, а саме: у групі 1 цей рівень становив відповідно  $15,4 \pm 0,8$  % та  $6,2 \pm 1,5$  %, у групі 2 —  $16,3 \pm 0,5$  % та  $6,3 \pm 0,5$  %, у групі 3 —  $16,5 \pm 0,9$  % та  $6,3 \pm 1,2$  %. Зміни були порівнянними у групах з різним ступенем тяжкості перебігу БА ( $p > 0,05$ ). Фагоцитарна активність еозинофілів підвищилась до рівня цього показника у здорових дітей ( $p < 0,05$ ).

Функціональну здатність В-системи імунітету визначали за рівнем імуноглобулінів класів sIgA, IgA, IgM, IgG та рівнем В-лімфоцитів CD22<sup>+</sup>. Результати дослідження стану гуморальної ланки імунітету дітей з БА у динаміці лікування та порівняно з групою здорових дітей наведені у табл. 1.

При початковому обстеженні виявлено деяке зниження IgA, IgM, IgG у групах 1–3, проте воно не було статистично вірогідним порівняно з групою контролю. Після проведення СЛІТ ці показники вірогідно підвищилися ( $p < 0,001$ ).

Рівень sIgA був вірогідно нижчим при обстеженні до лікування у всіх трьох групах, причому ступінь зниження був пов'язаний з підвищенням тяжкості перебігу БА — концентрація sIgA у групі 1 була зниженою у 1,9 раза, у групі 2 — у 2,6 раза, у групі 3 — у 3,6 раза порівняно з контрольною групою. Це вказувало на сенсibilізацію організму алергенами. У динаміці лікування рівень sIgA вірогідно ( $p < 0,001$ ) підвищився до рівня контрольної групи.

Вірогідно вищим до лікування був рівень IgE у всіх трьох групах, причому ступінь збільшення зростав з підвищенням тяжкості перебігу БА — концентрація IgE у групі 1 була більша у 2,9 раза, у групі 2 — у 3,6 раза, у групі 3 — у 7 разів порівняно із контрольною групою ( $p < 0,001$ ).

Таке підвищення вмісту IgE у хворих на БА свідчило про функціональну напруженість гуморальної ланки імунітету і асоціювалося зі збільшенням ступеня тяжкості перебігу захворювання. У динаміці лікування рівень

**Таблиця 1. Стан гуморальної ланки імунітету у дітей з БА різного ступеня тяжкості до і після додавання СЛІТ до базової терапії (M ± m)**

Показник		IgE, МО/мл	IgM, г/л	IgG, г/л	IgA, г/л	sIgA, г/л	CD22 <sup>+</sup> , %
Контрольна група		120,0 ± 32,0	0,99 ± 0,04	8,75 ± 0,18	1,20 ± 0,02	0,73 ± 0,06	27,96 ± 1,70
Група 1	До лікування	352,61 ± 78,55*	0,72 ± 0,03	7,22 ± 0,28	1,10 ± 0,08	0,38 ± 0,03	23,79 ± 0,94
	Після лікування	132,0 ± 18,0*	1,31 ± 0,03**	11,50 ± 0,25**	1,79 ± 0,05**	0,95 ± 0,06#	25,10 ± 0,46
Група 2	До лікування	432,00 ± 87,45*	0,83 ± 0,05	7,28 ± 0,28	1,21 ± 0,09	0,28 ± 0,03*	26,84 ± 0,94
	Після лікування	141 ± 17,3*	1,45 ± 0,03**	14,05 ± 0,2**	2,06 ± 0,03**	0,90 ± 0,06#	30,85 ± 0,74#
Група 3	До лікування	845,8 ± 140,16*	0,86 ± 0,05	7,34 ± 0,31	1,18 ± 0,07	0,20 ± 0,02*	21,48 ± 0,84*
	Після лікування	348,0 ± 15,5**	1,43 ± 0,03**	14,04 ± 0,2**	2,00 ± 0,03**	0,88 ± 0,04#	29,55 ± 0,78#

**Примітки:** \* — вірогідність різниці показника порівняно з контрольною групою,  $p < 0,001$ ; # — вірогідність різниці показника у групі до і після лікування,  $p < 0,001$ .

IgE вірогідно знизився у всіх трьох групах, причому у групах 1 та 2 — до рівня контролю, а у групі 3, незважаючи на вірогідне зниження, все ж зберігалась вірогідна різниця із контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Дітям з групи 3, у яких спостерігалась позитивна тенденція при лікуванні СЛІТ, проте рівень IgE через рік терапії все ж значно відрізнявся від рівня контрольної групи, рекомендовано повторний курс підтримуючої СЛІТ.

Рівень В-лімфоцитів CD22<sup>+</sup> до лікування був вірогідно зниженим лише у групі 3, проте вірогідно збільшився після лікування у групі 2 та групі 3 ( $p < 0,001$ ).

Рівень Т-лімфоцитів при початковому обстеженні та у динаміці лікування продемонстровано на рис. 1.

Стан клітинної ланки імунітету на початку обстеження засвідчив вірогідне зменшення вмісту CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів і водночас збільшення вмісту CD16<sup>+</sup>-клітин ( $p < 0,001$ ). Імунорегуляторний індекс CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> був зниженим у групі 2 і групі 3 ( $p < 0,001$ ).

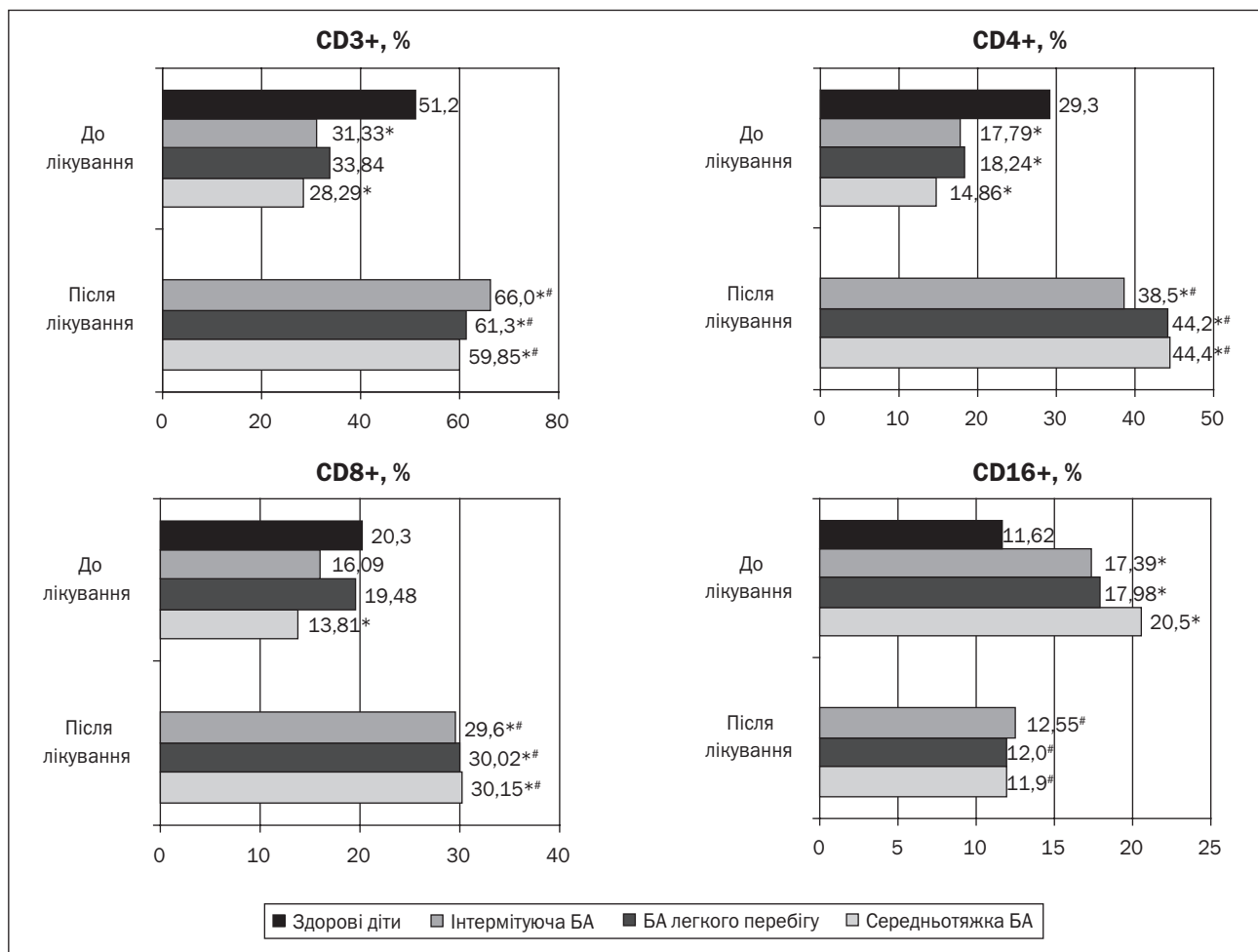
У динаміці лікування рівень CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів вірогідно зріс ( $p < 0,001$ ), а вміст CD16<sup>+</sup>-клітин зменшився, імунорегуляторний індекс CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> вірогідно відновився до рівня здорових дітей у всіх трьох групах.

Проведене вивчення інтенсивності пригнічення показників імунологічної реактивності клітинної ланки у хворих на БА різних груп тяжкості продемонстровано на рис. 2.

Виявлено помірне зниження показників Т-клітинного імунітету, яке визначалось часткою Т-розеткоутворюючих клітин (Еа-РУК) у межах 15–20 % та проліферативною активністю Т-лімфоцитів (РБТЛ з ФІА) у межах 40–60 %, значення цих показників у різних групах було порівнянним ( $p > 0,05$ ). У динаміці лікування відбулось вірогідне підвищення спонтанної проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на мітоген у всіх трьох групах спостереження до даних контрольної групи.

## Обговорення

Доказова база ефективності застосування алергенспецифічної імунотерапії в лікуванні бронхіальної астми протягом останнього часу суттєво розширилася. Після завершення успішних курсів алергенспецифічної імунотерапії протягом тривалого часу зберігається ремісія бронхіальної астми [19]. Таким чином, унікальна терапевтична дія алергенспецифічної імунотерапії



**Рисунок 1.** Стан клітинної ланки імунітету (за вмістом лімфоцитів периферичної крові та їх популяцій) у дітей з БА різного ступеня тяжкості до і після додавання СЛІТ до базової терапії

**Примітки:** \* — вірогідність різниці показника порівняно з контрольною групою,  $p < 0,001$ ; # — вірогідність різниці показника у групі до і після лікування,  $p < 0,001$ .



диктує потребу її широкого застосування в лікуванні бронхіальної астми.

Група експертів-алергологів з імунотерапії астми Іспанського наукового товариства алергії та клінічної імунології (SEAIC), проаналізувавши існуючі на 2021 рік результати досліджень з використанням спеціальних алгоритмів GRADE [14], дійшла висновку, що рівень вірогідності клінічної інформації щодо зменшення симптомів БА та зменшення дозування базисної терапії при застосуванні СЛІТ у дітей відповідає за силою клінічних рекомендацій GRADE середньому рівню — В. Середній рівень передбачає необхідність у подальших дослідженнях, які, ймовірно, вплинуть на впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку.

Результати нашого дослідження підтверджують, що додавання СЛІТ алергенами КДП до стандартної терапії БА у дітей із сенсibilізацією до КДП забезпечує значне зменшення симптомів і поліпшення легеневої функції порівняно з результатами попереднього контролю захворювання лише засобами базисної терапії ( $p < 0,05$ ) у всіх трьох групах тяжкості перебігу БА (інтермітуюча БА, персистуюча БА легкого перебігу, персистуюча БА середньої тяжкості). Це збігається з результатами інших досліджень, які спирались на контроль цих показників в оцінці клінічної ефективності СЛІТ [9, 24–27].

Після проведення курсу СЛІТ динаміка за балом АСТ була не лише статистично ( $p < 0,05$ ), але й клінічно значимою за критерієм, зазначеним у рекомендаціях GINA, 2020 (а саме —  $\Delta$ АСТ перевищує 3 одиниці) у 95,4 % хворих групи 1, 93,5 % пацієнтів групи 2 та 90 % дітей групи 3.

При проведенні АСИТ вдалося поступово зменшити дозування базисних препаратів аж до повної їх відміни у групах 1 і 2. Подібні результати були отримані А.Н. Veigh et al., 2021 [28].

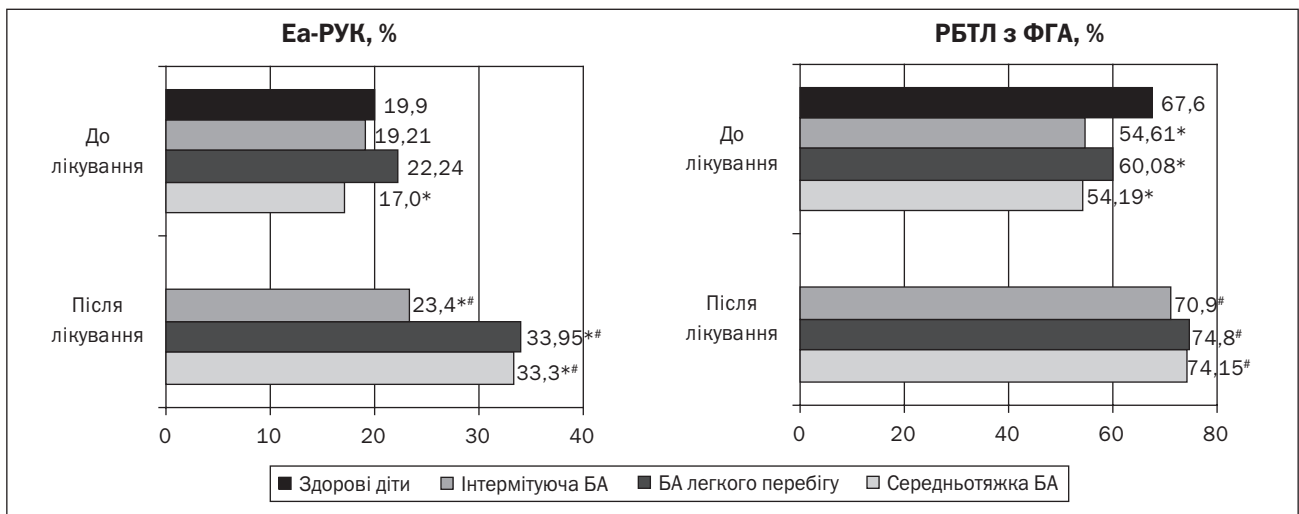
Поліпшення обмеження повітряного потоку при застосуванні СЛІТ було пов'язане зі статистично ві-

рогідним зменшенням еозинофільного запалення дихальних шляхів. До початку СЛІТ нами виявлені вірогідні ( $p < 0,05$ ), порівняно з групою контролю, порушення стану еозинофільних гранулоцитів, які характеризувались підвищенням у периферичній крові їх вмісту з одночасним зниженням їх поглинальної активності. Це свідчить про функціональну виснаженість метаболічного потенціалу цих гранулоцитів крові у дітей із atopічною БА незалежно від ступеня тяжкості перебігу. Така виснаженість може бути фактором ризику неконтрольованості, адже, згідно з результатами, отриманими L.A. Lytvynets et al., 2020 [29], мінімальний рівень фагоцитарної активності гранулоцитів характерний саме для неконтрольованої БА.

Після проведеного нами річного курсу СЛІТ спостерігалось вірогідне зниження рівня еозинофілів у назальному секреті та у периферичній крові у всіх трьох групах та відновлення показника фагоцитарної активності до рівня здорових дітей ( $p < 0,05$ ), що слугує доказом чутливості цих показників до СЛІТ та ефективності цієї терапії у зменшенні еозинофільного запалення і усуненні фактора ризику поганого контролю БА. Наші результати збігаються з результатами, отриманими M. Hoshino et al., 2019 [26].

Як зазначають у своєму дослідженні U.M. Sahiner et al., 2023, на сьогодні не було встановлено чіткого зв'язку між динамікою імунологічних показників та відповіддю на АСИТ, тому необхідними є подальші дослідження потенційних чутливих до АСИТ імунологічних показників, що могли б слугувати біомаркерами клінічної відповіді [7].

Отримані нами результати імунологічних досліджень виявили, що у більшості хворих з контрольованою БА різного ступеня тяжкості, які отримували базисну терапію, до початку додавання СЛІТ констатовано порушення показників як клітинного, так і гуморального імунітету. З урахуванням частоти відхилень від норми та інтенсивності змін імунологічних



**Рисунок 2. Динаміка функціональної здатності Т-лімфоцитів у дітей з БА різного ступеня тяжкості при додаванні СЛІТ до базової терапії**

**Примітки:** \* — вірогідність різниці показника порівняно з контрольною групою,  $p < 0,001$ ; # — вірогідність різниці показника у групі до і після лікування,  $p < 0,001$ .

показників можна сказати, що діагностичне значення для визначення рівня порушення імунологічної реактивності організму мали такі показники клітинної ланки: CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, Ea-РУК, РБТЛ з ФГА; і показники гуморальної ланки: IgE, sIgA. Причому інтенсивність порушень показників IgE, sIgA вірогідно залежала від ступеня тяжкості перебігу.

Після лікування з додаванням СЛІТ до базисної терапії ми спостерігали вірогідне підвищення IgE, sIgA та спонтанної проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на мітоген у всіх трьох групах спостереження до рівня контрольної групи. У динаміці лікування відбулось вірогідне відновлення показників клітинної ланки у всіх трьох групах. Крім вищезазначених показників гуморальної ланки, вірогідно відреагували імуноглобуліни IgA, IgM, IgG, В-лімфоцити CD22<sup>+</sup>, а отже, з огляду на їх чутливість реагування на терапію, усі ці показники можуть слугувати маркерами ефективності СЛІТ.

Таким чином, шляхом додавання СЛІТ, регулюючи або елімінуючи патологічні чи дезадаптаційні зміни означених імунологічних показників, ми можемо впливати на контроль захворювання, а отже, підвищувати ефективність терапії у дітей атопічної БА різних ступенів тяжкості — від інтермітуючої до персистоючої БА середньої тяжкості.

## Висновки

1. Після проведеного лікування з додаванням до базисної терапії сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії відмінний ефект спостерігався у 92,5 % дітей з бронхіальною астмою легкого інтермітуючого перебігу, у 90,3 % хворих з бронхіальною астмою легкого персистоючого перебігу, поєднаною з цілорічним алергічним ринітом, у 89,4 % пацієнтів з бронхіальною астмою середньотяжкого персистоючого перебігу та цілорічним алергічним ринітом, що свідчить про високу ефективність такої терапії.

2. При призначенні сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії спостерігається вірогідна позитивна динаміка показників клітинної та гуморальної ланки імунітету, зменшення еозинофільного запалення та зниження рівня IgE у хворих з бронхіальною астмою легкого інтермітуючого перебігу, бронхіальною астмою легкого персистоючого перебігу та цілорічним алергічним ринітом, бронхіальною астмою середньотяжкого персистоючого перебігу та цілорічним алергічним ринітом.

3. Призначення сублінгвальної алергенспецифічної імунотерапії у дітей з бронхіальною астмою дає можливість отримати стійкий контроль захворювання, дозволяє скоротити число візитів до лікаря та обґрунтовує доцільність широкого використання цього методу в клінічній алергологічній практиці.

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

**Інформація про фінансування.** Це дослідження профінансовано з державного бюджету і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця за темами «Оптимізація діагностики та лікування алергічних захворювань у дітей з коморбідними станами» (номер державної реєстрації 0116U002414) і «Особливості клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням» (номер державної реєстрації 0120U100804).

**Внесок авторів.** Прохорова М.П. — концепція дослідження, збирання й обробка даних, написання тексту; Волосовець О.П. — концепція дослідження; Кривоустов С.П. — дизайн дослідження; Купкіна А.В. — огляд літератури, аналіз отриманих даних, написання тексту, оформлення ілюстрацій; Волосовець Т.М. — огляд літератури, редагування.

**Інформована згода.** Автори заявляють про дотримання принципів конфіденційності, концепції інформованої згоди.

**Етичні норми.** Автори заявляють про урахування основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації з біомедичних досліджень.

## Список літератури

1. Volosovets O.P., Bolbot Y.K., Kryvopustov S.P., Mozyrska O.V., Kryvopustova M.V., Prokhorova M.P., Kupkina A.V. *Bronchial asthma in children of Ukraine: medical and environmental parallels of morbidity and prevalence. Medichni perspektivi. 2020;XXV(3):184-191. Ukrainian. doi: 10.26641/2307-0404.2020.3.214861.*
2. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 Update) [(accessed on 21 September 2020)]; Available online: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.*
3. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. *EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. Allergy. 2019 May;74(5):855-873. doi: 10.1111/all.13749. PMID: 31095767.*
4. Giannetti A, Ricci G, Procaccianti M, Santoro A, Caffarelli C. *Safety, Efficacy, and Preventive Role of Subcutaneous and Sublingual Allergen Immunotherapy for the Treatment of Pediatric Asthma. J Asthma Allergy. 2020 Nov 10;13:575-587. doi: 10.2147/JAA.S234280. PMID: 33204114; PMCID: PMC7667503.*
5. Volosovets O.P., Kryvopustov S.P., Mozyrska O.V. *Atopic dermatitis in children. Clinical phenotypes, persistence and comorbidity. Zdorov'ya dytyny. 2021;16(4):10-14. Ukrainian. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.4.2021.236903>.*
6. Diamant Z, van Maaren M, Muraro A, Jesenak M, Striz I. *Allergen immunotherapy for allergic asthma: The future seems bright. Respir Med. 2023 Apr-May;210:107125. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107125. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36702170.*
7. Sahiner UM, Giovannini M, Escribese MM, et al. *Mechanisms of Allergen Immunotherapy and Potential Biomarkers for Clinical Evaluation. J Pers Med. 2023 May 17;13(5):845. doi: 10.3390/jpm13050845. PMID: 37241015; PMCID: PMC10223594.*
8. Durham SR, Shamji MH. *Allergen immunotherapy: past, present and future. Nat Rev Immunol. 2023 May;23(5):317-328. doi: 10.1038/s41577-022-00786-1. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36253555; PMCID: PMC9575636.*
9. Besh L, Slyuzar Z, Matsyura O. *Optimization of allergen-specific immunotherapy in children with bronchial asthma: selection features, patient monitoring and efficacy. Georgian Med News. 2020 Sep;(306):67-72. Russian. PMID: 33130649.*
10. Aarestrup FM, Taketomi EA, Santos Galvão CE, et al. *Good clinical practice recommendations in allergen immunotherapy: Position*

paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology — ASBAI. *World Allergy Organ J.* 2022 Sep 24;15(10):100697. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100697. PMID: 36254179; PMCID: PMC9513275.

11. Marushko YuV, Halushko BL, Yuriev CD, Hyshchak TV. Sensitization profile to house dust mite allergens in children with allergies in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022;6(126):30-36. Ukrainian. doi: 10.15574/SP.2022.126.30.

12. Zubchenko S, Hayduchok I, Yur'yev S, Chopyak V. Evaluation of clinical efficiency of allergen immunotherapy in patients with allergic diseases. *Immunology and Allergology: Science and Practice.* 2020;(3-4): 71-78. Ukrainian. <https://doi.org/10.37321/immunology.2020.3-4-08>.

13. Caffarelli C, Mastroilli C, Procaccianti M, Santoro A. Use of Sublingual Immunotherapy for Aeroallergens in Children with Asthma. *J Clin Med.* 2020 Oct 21;9(10):3381. doi: 10.3390/jcm9103381. PMID: 33096894; PMCID: PMC7589061.

14. Tabar AI, Delgado J, González-Mancebo E, Arroabarren E, Soto Retes L, Domínguez-Ortega J; Spanish Allergy and Clinical Immunology Scientific Society (SEAI). Recent Advances in Allergen-Specific Immunotherapy as Treatment for Allergic Asthma: A Practical Overview. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(6):496-514. doi: 10.1159/000513811. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631755.

15. Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2020 May;75(5):1107-1120. doi: 10.1111/all.14113. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31715001.

16. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017 Aug;72(8):1156-1173. doi: 10.1111/all.13138. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28152201.

17. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergol Select.* 2022 Sep 6;6:167-232. doi: 10.5414/ALX02331E. PMID: 36178453; PMCID: PMC9513845.

18. Miraglia Del Giudice M, Licari A, Brambilla I, Tosca MA, Ciprandi G. Allergen Immunotherapy in Pediatric Asthma: A Pragmatic Point of View. *Children (Basel).* 2020 Jun 8;7(6):58. doi: 10.3390/children7060058. PMID: 32521598; PMCID: PMC7346201.

19. Fortescue R, Kew KM, Leung MShiu Tsun. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;9:CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub3. Accessed 03 December 2023.

20. Manohar SM, Shah P, Nair A. Flow cytometry: principles, applications and recent advances. *Bioanalysis.* 2021 Feb;13(3):181-198. doi: 10.4155/bio-2020-0267. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33543666.

21. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test — European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013 Feb 1;3(1):3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3. PMID: 23369181; PMCID: PMC3565910.

22. Kryuchko TO, Tkachenko OYA, Shcherbak VV, Kolenko IO, Bublik LM. The current state of the problem of diagnosis and treatment of allergic rhinitis in pediatric practice. *Zdorov'ya dytyny.* 2021;16 (5):75-83. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.16.5.2021.239718.

23. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy.* 2007 Mar;62(3):317-24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x. PMID: 17298350.

24. Wang L, Ai T, Luo R, Fan Y, Duan Y. Benefit Effect of Sublingual Dust Mite Drops on the Control of Asthma in Children. *Int J Gen Med.* 2021 Jul 14;14:3431-3438. doi: 10.2147/IJGM.S316448. PMID: 34285566; PMCID: PMC8286724.

25. Ai T, Zhang P, Luo R, Fan Y, Xia W, Wang L. Effectiveness of sublingual immunotherapy with house dust mite drops in asthmatic children at different ages. *Front Pediatr.* 2023 Jun 12;11:1170860. doi: 10.3389/fped.2023.1170860. PMID: 37377755; PMCID: PMC10291045.

26. Hoshino M, Akitsu K, Kubota K. Effect of Sublingual Immunotherapy on Airway Inflammation and Airway Wall Thickness in Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Nov-Dec;7(8):2804-2811. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.003. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31228618.

27. Xian M, Feng M, Dong Y, Wei N, Su Q, Li J. Changes in CD4+CD25+FoxP3+ Regulatory T Cells and Serum Cytokines in Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Allergic Rhinitis with or without Asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(1):71-80. doi: 10.1159/000503143. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31722337; PMCID: PMC6979435.

28. Beigh AH, Rasool R, Kawoosa F, et al. Improved pulmonary function test (PFT) after 1 one year of Sublingual Immunotherapy (SLIT) in unison with pharmacotherapy in mild allergic asthmatics. *Immunol Lett.* 2021 Feb;230:36-41. doi: 10.1016/j.imlet.2020.12.004. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33340589.

29. Lytvynets LA, Lytvynets-Golutyak VE, Chopyak VV. Assessment of Immunological Disorders in the Genesis of Bronchial Asthma in Children with Different Degrees of the Disease Controllability. *World of Medicine and Biology.* 2020;1(71):078-083. doi: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-78-83.

Отримано/Received 08.02.2024

Рецензовано/Revised 18.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2024 ■

#### Information about authors

Maria Prokhorova, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pediatrics № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mariya29@ukr.net; тел.: +380 (97) 717-89-95; <https://orcid.org/0000-0003-2731-8230>

Oleksandr Volosovets, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: avolosovets@gmail.com; phone: +380 (50) 900-49-56; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

Sergii Kryvopustov, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pediatrics № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>

Anna Kupkina, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kupkina@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7443-6929>

Tetiana Volosovets, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Stomatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tvolosovets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9950-3748>

**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 study was financed from the state budget and is a fragment of the planned research work of the Department of Pediatrics No. 2 of the Bogomolets National Medical University on the topics "Optimization of diagnosis and treatment of allergic diseases in children with comorbid conditions" (state registration number 0116U002414) and "Features of the clinical course and treatment of bronchial asthma in children with excess body weight and obesity" (state registration number 0120U100804).

**Authors' contribution.** M.P. Prokhorova — research concept, data collection and processing, writing; O.P. Volosovets — literature review, editing.

**Informed consent.** The authors declare compliance with the principles of confidentiality, the concept of informed consent.

**Ethical norms.** The authors claim to take into account the main provisions of the GCP ICH and the Helsinki Declaration on Biomedical Research.

M.P. Prokhorova<sup>1</sup>, O.P. Volosovets<sup>1</sup>, S.P. Kryvopustov<sup>1</sup>, A.V. Kupkina<sup>1</sup>, T.M. Volosovets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Effectiveness of allergen-specific immunotherapy in children with bronchial asthma sensitized to house dust mites

**Abstract. Background.** The only method of treatment that can change the natural course of allergies is allergen-specific immunotherapy, which allows reducing the sensitivity of the child's body to the causative allergen and decreasing the activity of chronic inflammation. The evidence base for the effectiveness of allergen-specific immunotherapy in the treatment of bronchial asthma (BA) has significantly expanded recently. However, the truly important results remain too limited to make clinically useful conclusions about the efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT) in people with BA and further evidence is needed. The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of SLIT as an additional treatment for atopic BA of varying severity in children sensitized to house dust mites. **Materials and methods.** The main group consisted of 80 children with BA aged from 5 to 17 years, they were divided into three groups according to the severity of the disease: group 1 — 20 children with mild intermittent asthma, group 2 — 30 children with mild persistent asthma, group 3 — 30 children with moderately severe persistent asthma. Thirty practically healthy children without BA were also examined as a control group. For SLIT, a sublingual ORALTEK spray produced by Immunotek (Spain) was used, a mixture of house dust mite allergens *Dermatophagoides pteronyssinus* 50 %/*Dermatophagoides farinae* 50 %, 1 ml of the solution contains 30,000 IU of natural allergen extract. To assess the effectiveness of the treatment, we conducted an analysis of the total score of clinical manifestations of asthma and allergic rhinitis and the degree of asthma control according to the Asthma Control Test. We also analyzed the state of cellular and humoral immunity in the dynamics of therapy. These indicators were evaluated within

1 month before the beginning and a month after the end of the one-year course of therapy. To assess the validity and reliability of the obtained results, statistical data processing was carried out using Microsoft Excel 2016 and Statistica for Windows 10 programs. The Student's t-test was applied to assess the reliability of the results. The difference between the compared values was considered statistically significant at  $p < 0.05$ . **Results.** The results of the statistical analysis confirmed a significant improvement in the control indicators of patients who received SLIT: reduction in the total score of clinical manifestations, the frequency of clinical symptoms and the use of emergency drugs ( $p < 0.05$ ). By the end of the study, the dynamics of a decrease in these indicators compared to the data before the start of treatment (according to the above list) was as follows: in patients of group 1 — 82.5, 91.8, 94.5 %, in patients of group 2 — 80.5, 88.4, 92.7 %, in patients of group 3 — 76.7, 85.3, 91.2 %. After treatment with the addition of SLIT to the basic therapy, a reliable increase in IgE and sIgA was observed, an increase in the spontaneous proliferative response of T-lymphocytes to the mitogen in all three groups to the level of the controls, a probable decrease in eosinophilic inflammation and an improvement in indicators of the cellular and humoral immunity ( $p < 0.001$ ). **Conclusions.** The prescription of SLIT to children with mild intermittent BA, mild persistent BA and perennial allergic rhinitis, moderate persistent BA and perennial allergic rhinitis provides an opportunity to obtain stable control of the disease, reduces the number of visits to the doctor and justifies the wide use of this method in clinical allergy practice.

**Keywords:** bronchial asthma; children; sublingual allergen-specific immunotherapy



## Клініко-лабораторні аспекти COVID-19 у новонароджених. Аналіз тяжкого клінічного випадку

**Резюме.** *Актуальність.* Від початку епідемії COVID-19 до 1 січня 2024 р. в Україні, за офіційними даними, виявлено більш ніж 5,5 млн підтверджених випадків захворюваності на коронавірусну інфекцію COVID-19, серед них приблизно 6 % — це діти віком до 18 р. **Мета:** поліпшення менеджменту новонароджених дітей на підставі досліджень різної за тяжкістю інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 11 новонароджених дітей (7 хлопчиків і 4 дівчинки) з діагнозом SARS-CoV-2, який було підтверджено методом ПЛР. Аналізували перебіг хвороби, результати лабораторних та інструментальних досліджень. **Результати.** Подано аналіз клінічних даних і результатів лабораторних та інструментальних досліджень, лікування новонароджених з підтвердженою COVID-19. Встановлено, що в усіх випадках діти заразилися від хворих на SARS-CoV-2 матерів. Наведено частоту симптомів захворювання, виявлено невідповідність між респіраторними симптомами та змінами, встановленими під час ультразвукового обстеження легень, у більшості дітей — анемію, підвищений вміст у крові D-димеру і водночас нетяжкий перебіг хвороби. Середня тривалість захворювання до моменту госпіталізації становила  $3,70 \pm 1,48$  дня, а тривалість лікування у стаціонарі —  $4,01 \pm 1,22$  дня. Винятком був перебіг захворювання у дитини N., стан якої був дуже тяжким, вона потребувала тривалої оксигенотерапії, штучної вентиляції легень та призначення ремдесивіру. Опис цього випадку наведено у статті. **Висновки.** У більшості новонароджених дітей, які перебували під спостереженням, перебіг коронавірусної хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, визначався такими симптомами, як млявість, гіпертермія, утруднене дихання носом, діарея, і змінами, виявленими лише при лабораторних та інструментальних дослідженнях: анемією, порушенням у системі згортання крові, підвищеною щільністю паренхіми легень. Водночас перебіг недуги у немовлят цього віку може бути і дуже тяжким, з ураженням паренхіми легень, пневмонією, COVID-19-асоційованою коагулопатією, ускладнюватися генералізованою бактерійною інфекцією, що наведено у клінічному випадку.

**Ключові слова:** COVID-19; SARS-CoV-2; новонароджені; діти

### Актуальність

За офіційними даними центру Джона Гопкінса, станом на 1 жовтня 2023 року в Україні зареєстровано понад 5 млн 700 тис. випадків COVID-19 [1], дітей до 18 років приблизно 3,1–5,9 % від загальної кількості інфікованих. У середньому 2,5 % дітей, в яких було виявлено SARS-CoV-2, потребували госпіталізації, а 0,8 % — лікування в умовах відділення інтенсивної терапії [2]. Частота госпіталізацій у стаціонари була най-

вищою серед дітей віком 0–4 роки і сягала 4,6 %. Основними ускладненнями SARS-CoV-2, які спричиняють несприятливий перебіг недуги у дітей, є гострий респіраторний дистрес-синдром, поліорганна недостатність і мультисистемний запальний синдром. Проблема, якій присвячена ця стаття, залишається актуальною, оскільки випадки COVID-19 продовжують реєструвати в Україні, захворюваність протягом зими 2023/24 рр. зростає; за даними Центру громадського здоров'я МОЗ

України, з 2 жовтня по 28 січня зареєстровано 133 724 випадки захворювання на COVID-19 [3].

**Мета:** поліпшення менеджменту новонароджених дітей на підставі досліджень різної за тяжкістю інфекції, спричиненої SARS-CoV-2.

## Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 11 новонароджених дітей (7 хлопчиків і 4 дівчинки), які лікувалися у педіатричному відділенні Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» з діагнозом SARS-CoV-2. Встановлено, що усі діти заразилися від матерів, хворих на SARS-CoV-2, які не були вакциновані проти COVID-19. Інфікування немовлят відбулося у ранньому постнатальному періоді, діагноз було підтверджено виявленням РНК вірусу SARS-CoV-2 у матеріалі мазків із носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), що проводилося у Львівському обласному центрі контролю та профілактики хвороб МОЗ України. За його даними, у період, протягом якого проводилося дослідження, циркулював альфа-варіант SARS-CoV-2 (B.1.1.7).

## Результати

Усі діти народилися доношеними, гестаційний вік у середньому становив  $39,83 \pm 2,12$  тижня, з масою тіла при народженні  $3223,56 \pm 244,3$  г. Усі новонароджені були вакциновані БЦЖ.

Діти інфікувалися від матерів, хворих на SARS-CoV-2. У 40 % випадків захворювання у матері було діагностовано до і під час пологів, а у 60 % — у післяпологовому періоді. Це зумовило відсутність специфічних IgG у крові новонароджених дітей. Середній вік пацієнтів на момент госпіталізації становив  $19,33 \pm 7,56$  дня (8–28 днів). Основними симптомами хвороби були гіпертермія (підвищення температури тіла більш ніж  $38,0$  °C), яка з урахуванням догоспітального етапу лікування і перебування у стаціонарі тривала від 2 до 10 днів (у середньому  $3,70 \pm 1,48$  дня), а також знижений апетит, млявість, утруднене дихання носом, покашлювання та діарея (табл. 1). Водночас загальний стан дітей під час огляду лікарем приймального відділення

у більшості випадків був оцінений як середньої тяжкості. Позитивна динаміка в процесі лікування наставала досить швидко, і тривалість перебування у стаціонарі у середньому становила  $4,01 \pm 1,22$  дня (від 3 до 8).

Незважаючи на те, що розподіл симптомів за частотою у новонароджених з COVID-19 подібний до такого у пацієнтів старшого віку, у них частіше виявляють шлунково-кишкові розлади, переважно не пов'язані з респіраторними симптомами. Усі новонароджені не мали ознак дихальних розладів, не потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ) й оксигенотерапії, а показник сатурації під час дихання кімнатним повітрям не був нижчим від 96 %. Водночас у 5 дітей (50 %) під час інструментального обстеження (рентгенографія й ультразвукове обстеження легень) виявлено інтерстиційно-набрякові зміни й альвеолярну консолідацію у різних зонах легень. Привертала увагу диспропорція між незначною експресією респіраторних симптомів у дітей, які перебували під спостереженням, та змінами, встановленими під час ультразвукового обстеження легень.

У 40 % хворих новонароджених у загальному аналізі крові за зниженим рівнем гемоглобіну й еритроцитів виявлено анемію. Хоча загальна кількість лейкоцитів протягом першої доби від часу госпіталізації у середньому становила  $7,50 \pm 1,09 \times 10^9$ /л, лейкопенію виявлено у трьох хворих (30 %), а найнижча загальна кількість лейкоцитів була  $2,74 \times 10^9$ /л. Загальна кількість тромбоцитів становила  $301,52 \pm 31,17 \times 10^{12}$ /л, у двох хворих кількість тромбоцитів була зниженою, в однієї дитини були лабораторні ознаки панцитопенії. Відносний вміст нейтрофілів і лімфоцитів у більшості дітей відповідав віковим нормам. Так, кількість нейтрофілів у середньому становила  $32,45 \pm 3,58$  %, лімфоцитів —  $57,23 \pm 4,49$  %. Рівні АЛТ, АСТ майже в усіх дітей не перевищували вікові норми, вміст АЛТ у середньому становив  $27,46 \pm 4,69$  Од/л, АСТ —  $33,95 \pm 6,06$  Од/л (табл. 2).

Концентрація D-димеру у 50 % дітей на момент госпіталізації перевищувала нормальні показники для новонароджених ( $< 1,7$  мг/л) [6]. У середньому цей показник становив  $2,19 \pm 0,09$  мг/л, однак високі рівні

**Таблиця 1. Частота симптомів у дітей, які були під спостереженням (не увійшли показники дитини N.), %**

Симптоми	Частота симптомів у дітей, які були під спостереженням	Частота симптомів у дітей аналогічного віку згідно з даними літератури [4, 5]
Відсутні клінічні симптоми	0	16–19
Лихоманка	100	48–59
Кашель	30	39–56
Нежить, утруднене носове дихання	70	7–20
Задишка, диспное, апное	0	8–12
Діарея	50	7–21,4
Бльовання	10	2–9
Млявість	70	5–18
Висипання на шкірі	0	< 1

D-димеру не поєднувалися з клінічними симптомами коагулопатії.

Лише в однієї новонародженої дитини (дівчинки N.) перебіг захворювання був тяжким і нетиповим для дітей раннього віку. Це наведено у клінічному випадку.

Дівчинка N. народилася від першої доношеної вагітності, перших фізіологічних пологів з масою тіла при народженні 3750 г, її стан оцінений за шкалою Апгар у 8/8 балів.

Прикладена до грудей через 10 хв після народження, контакт «шкіра до шкіри» в пологовому залі тривав приблизно 2 години. Невідомо, чи під час контакту з дитиною мама одягала маску. З анамнезу з'ясовано, у матері під час вагітності було діагностовано хронічний пієлонефрит у стадії неповної ремісії, гідронефроз правої нирки 1-го ст., а за 7 днів до пологів розвинулися клінічні симптоми COVID-19, який було підтверджено позитивними результатами ПЛР до SARS-CoV-2.

На другу добу життя стан дитини погіршився, температура тіла підвищилась до 37,5 °С, з'явилась тахікардія, задишка на фоні неспокою, періоральний ціаноз, знизилась сатурація (SpO<sub>2</sub> під час дихання кім-

натним повітрям коливалась у межах 94–96 %). Результат дослідження назофарингеальних мазків дитини на перший день життя на SARS-CoV-2 методом ПЛР виявився позитивним (виявлено РНК SARS-CoV-2 у матеріалі з дихальних шляхів також на 3, 11 та 14-й день життя; тест був негативний лише на 25-й день від народження). Дитину у триденному віці для подальшого лікування переведено у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ». Її стан було оцінено як тяжкий, вона отримувала кисень через маску, у подальшому, через наростання ознак респіраторного дистресу і серцево-судинної недостатності, потребувала ШВЛ й інотропної підтримки гемодинаміки добутаміном.

У загальних аналізах крові (табл. 3) із шостого дня життя дитини спостерігався лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, протягом перших двох тижнів — тромбоцитопенія та зниження гематокриту. У динаміці спостерігалось підвищення кількості тромбоцитів, зниження загальної кількості лейкоцитів, однак у лейкоцитарній формулі утримувалась вища від вікової норми відносна кількість гранулоцитів.

**Таблиця 2. Результати загального аналізу, біохімічних досліджень крові дітей, які перебували під спостереженням (не увійшли показники дитини N.)**

Показник	Середнє значення (М)	Стандартна помилка (SE)	Перцентилі	
			25 %	75 %
Еритроцити ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	4,10	0,35	3,33	4,99
Гемоглобін, г/л	124,10	9,17	95,75	148,00
Загальна кількість лейкоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ )	7,50	1,09	3,77	10,80
Відносна кількість нейтрофілів, %	32,45	3,58	23,25	40,80
Відносна кількість лімфоцитів, %	57,23	4,79	42,80	70,25
Тромбоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	301,50	31,17	206,00	365,00
АЛТ, Од/л	27,46	4,69	14,48	36,13
АСТ, Од/л	33,95	6,08	21,20	46,20
D-димер, мг/л	2,20	0,60	0,33	4,27
IgM SARS-CoV-2	0,03	0,01	0,01	0,05
IgG SARS-CoV-2	0,22	0,09	0,10	0,37

**Таблиця 3. Результати загального аналізу крові дитини N.**

Показник	Дні життя						
	2	6	8	15	25	28	39
Гемоглобін, г/л	148	120	120	113	143	131	129
Лейкоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	6	15,57	13,4	12,13	15,53	8,73	4,2
Еритроцити ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	4,02	3,35	3,6	3,71	4,87	4,51	3,97
Паличкаядерні, %	13	13	10	10	8	9	2
Нейтрофіли, %	60	50	47	87	58	38	57
Лімфоцити, %	26	31	47	25	29	51	28
Моноцити, %	0	3	4	0	5	0	12
Тромбоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	–	16	42	120	250	299	281

За результатами біохімічних досліджень крові (табл. 4) виявляли значно підвищений рівень медіаторів запалення — С-реактивного протеїну та прокальцитоніну, а також гіпонатріємію та підвищений вміст сечовини за наявності нормальних рівнів активності ферментів печінки та незміненого вмісту білірубину у сироватці крові. Системний рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 визначали лише один раз. Відповідний показник становив 14,6 пг/мл, що більш ніж у 3 рази перевищувало референтні показники для новонароджених. Привертала також увагу відсутність підвищених рівнів специфічних ІgM й ІgG у крові до SARS-CoV-2 на 6-й день хвороби.

При бактеріологічних дослідженнях, на 8-й день лікування в стаціонарі та декілька разів у динаміці, з крові, інтубаційної трубки, слизової зіву виділяли *Kl. pneumoniae*, водночас при госпіталізації у посіві крові на стерильність мікроорганізми виявлені не були. Підозра на генералізовану бактерійну інфекцію була показанням для проведення люмбальної пункції на 10-й день стаціонарного лікування. Ліквор прозорий, витікав нечастими краплями, цитоз  $8,0 \times 10^6$ /л (лімфоцити), рівні білка, глюкози були в нормі, глобулінові реакції негативні, при посіві росту бактерій не було.

Дослідження показників згортання крові у хворої N. виявило зміну лише деяких показників, які на сьогодні вважають маркерами розвитку COVID-19-асоційованої коагулопатії. Це високий рівень D-димеру (1,99–3,12 мг/л) і тромбоцитопенія ( $16–120 \times 10^9$ /л),

що утримувалися протягом перших двох тижнів життя дитини, а також підвищений рівень фібриногену на 8-му добу життя (3,6 г/л). Протромбіновий час й активований тромбoplastиновий час відповідали віковій нормі. Протягом перших 8 днів життя також виявляли підвищений протромбіновий індекс (табл. 5).

Під час ультразвукового обстеження у лівій легені було видно потовщення А-лінії плеври та значна кількість В-ліній, що є ознаками інтерстиційного набряку; справа, у зоні R-5 — ділянки (до 1,2 см) субплевральної консолидації (рис. 1, 2).

На рентгенограмах грудної клітки була явною знижена пневматизація верхніх і нижніх відділів обох легень. За даними ЕхоКГ діагностовано відкриту артеріальну протоку і відкрите овальне вікно.

Погіршення стану дитини, зростання тяжкості дихальних розладів, явні ознаки ураження паренхіми легень за даними УЗД і рентгенографії органів грудної клітки трактували як дуже тяжкий перебіг хвороби. Відповідно на 5-ту добу життя дитині було призначено ремдесивір у дозі 5 мг/кг, починаючи з наступного дня, протягом 5 днів лікування продовжили у дозі 2,5 мг/кг.

За час лікування у стаціонарі дитина отримувала декілька курсів антибіотиків. Протягом перших дев'яти днів — флоразид (100 мг/кг/добу) з аміцилом (15 мг/кг/добу), надалі меронем (60 мг/кг/добу) з ванкоміцином (20 мг/кг/добу), останнім 7-денним курсом було призначено цефепім (50 мг/кг/добу). Призначався гепарин (під контролем показника міжнародного нор-

Таблиця 4. Результати біохімічних досліджень крові дитини N.

Показник	Дні життя				
	2	6	8	15	33
Загальний білірубін сироватки крові, мкмоль/л	98,6	17,1	–	–	5,6
АЛТ, Од/л	27,5	13,7	–	–	24,8
АСТ, Од/л	67,5	69,4	–	–	33,4
СРП, мг/л	–	192	48	96,76	12
Прокальцитонін, нг/мл	18,01	–	54,88	15,87	–
Сечовина, ммоль/л	3,4	18,8	–	14,6	5,81
Креатинін, мкмоль/л	56,9	90,9	–	78,4	28,8
Натрій, ммоль/л	141,8		124,4	130,2	132,3

Таблиця 5. Результати досліджень системи згортання крові дитини N.

Показник	День життя				
	6	8	11	14	24
Протромбіновий час, с	10,8	10,9	11,1	11,6	11,4
Протромбіновий індекс, од.	<b>150</b>	<b>150</b>	<b>99</b>	87	92
Фібриноген, г/л	1,7	3,6	2,2	2,4	–
Активованний частковий тромбoplastиновий час, с	–	–	25,7	<b>33,2</b>	27,3
Міжнародне нормалізоване відношення	0,83	0,83	0,89	0,9	1,0
D-димер, мг/л	<b>3,12</b>	<b>3,95</b>	–	<b>1,99</b>	1,18



малізованого відношення), етамзилат, дексаметазон (протягом 5 днів у дозі 1 мг/кг/добу), тричі переливали еритромасу.

Дівчинка перебувала на стаціонарному лікуванні протягом 34 днів, на ШВЛ і високочастотній осциляторній ШВЛ — 14 днів.

Клінічний діагноз: пневмонія, зумовлена SARS-CoV-2, гострий респіраторний дистрес-синдром, ДН III ст., ССН II ст., пізній неонатальний сепсис, постінфекційна енцефалопатія.

З 23-го дня лікування у стаціонарі стан дитини поступово поліпшувався, зменшувалися дихальні розлади, відмічалася позитивна динаміка за результатами лабораторних й інструментальних досліджень, артеріальна протока до моменту виписки перестала функціонувати. У віці 35 днів у задовільному стані виписана зі стаціонару.

## Обговорення

Реальні показники захворюваності на COVID-19 у дітей раннього віку можуть бути занижені через значну частоту у них легкого та безсимптомного перебігу хвороби; дані про безсимптомний перебіг інфекції у дітей і немовлят вперше були наведені ще на ранніх стадіях пандемії, це переважно з'ясовували при обстеженні сімейних осередків захворювання [7]. За даними багаточислового дослідження SARSTerPED, проведеного у Польщі, у якому було понад 300 немовлят, безсимптомний перебіг COVID-19 встановлено в 11 % інфікованих дітей [8].

Захист новонародженого від коронавірусної інфекції залежить від природженого імунітету та наявності материнських антитіл, отриманих дитиною трансплacentарно. У проспективному дослідженні, проведеному в університеті США, виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між титрами антитіл у крові матерів, які перенесли SARS-CoV-2 під час вагітності, і рівнями антитіл у пуповинній крові новонароджених. Водночас у всіх дітей у динаміці спостерігалася зниження титру антитіл, тоді як кількість антитіл у їхніх матерів залишалася стабільною або навіть зростала [9].

Поствакцинальна імунна відповідь вагітних мало вивчена. За даними групи ізраїльських авторів, вакци-

нація у третьому триместрі вагітності спричиняє швидке наростання IgG до S-білка. Антитіла проникають через плацентарний бар'єр, і їх кількість у плода досягає материнських титрів протягом 15 днів після вакцинації першою дозою вакцини. Водночас співвідношення між кількістю материнських антитіл до SARS-CoV-2 та кількістю антитіл в новонароджених відповідає показнику після перенесеної інфекції [10].

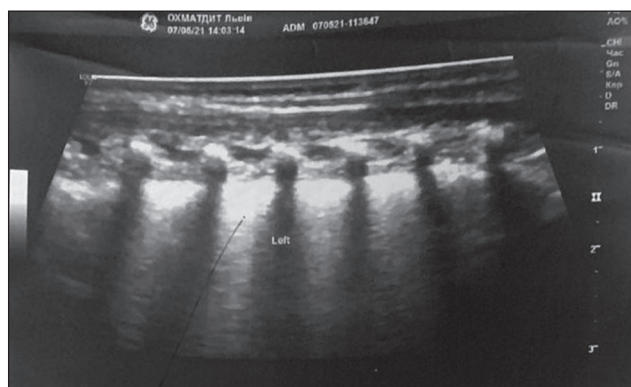
Іншими можливими чинниками, що зумовлюють легший і здебільшого малосимптомний перебіг SARS-CoV-2 у дітей першого місяця життя, є:

- вікові особливості рецепторів до ангіотензинперетворювального ферменту (ACE2-рецепторів), які вірус використовує для проникнення у клітини. У дітей раннього віку кількість ACE2-рецепторів є меншою, і вони мають меншу зв'язувальну активність. Рецептори ACE2 експресуються клітинами тканин легень, кишечника, нирок, слизової оболонки носа і ротової порожнини; встановлено, що експресія ACE2-рецепторів у новонароджених в клітинах епітелію тонкої кишки переважає експресію в альвеолоцитах легень [11]. Ангіотензинперетворювальні ферменти підтримують тонус кровоносних судин, а у разі розвитку COVID-19 беруть участь у локальній запальній реакції;

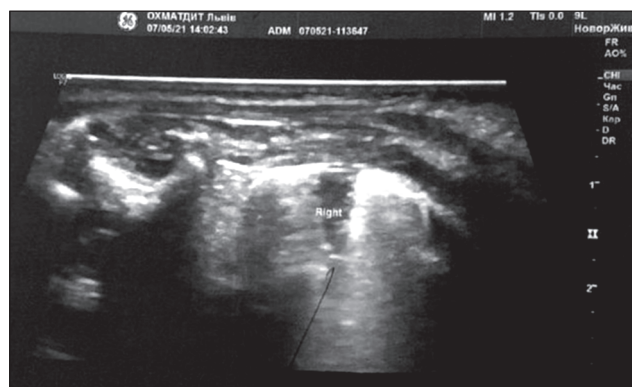
- вигодовування дитини грудним молоком матерями, які перенесли COVID-19, оскільки їх молоко містить антитіла IgA до антиспайкового білка SARS-CoV-2 і специфічний IgG;

- позитивний вплив вакцинації живими вакцинами, а саме вакцинації проти туберкульозу (БЦЖ-вакциною). Перехресний захисний ефект вакцини БЦЖ (щодо захворювань, не пов'язаних з туберкульозом) можна пояснити теорією «навченого імунітету» — нещодавно виявленою програмою імунної пам'яті, яка характеризується непостійною епігенетичною трансформацією макрофагів, що призводить до збільшення продукції запальних цитокінів і, відповідно, до підсилення імунних реакцій [12].

У більшості дітей першого місяця життя, які перебували під нашим спостереженням, перебіг коронавірусної хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, визначено як нетяжкий. Основними симптомами були гіпертермія, млявість й утруднене дихання носом. Під час ульт-



**Рисунок 1.** Ультразвукові ознаки потовщення плеври й інтерстиційний набряк у лівій легені дитини N.



**Рисунок 2.** Ультразвукові ознаки субплевральної консолідації у правої легені дитини N.

тразвукового дослідження виявлено зміни легеневої тканини, які не супроводжувались симптомами ураження нижніх дихальних шляхів. Також було виявлено анемію та підвищений вміст D-димеру (за відсутності інших ознак коагулопатії). Середня тривалість захворювання до моменту госпіталізації у 10 новонароджених становила  $3,70 \pm 1,48$  днів, а тривалість лікування у стаціонарі —  $4,01 \pm 1,22$  днів.

Водночас можливим є дуже тяжкий, нетиповий для новонароджених дітей перебіг інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, з розвитком вірусно-бактерійного ураження паренхіми легень, коагулопатії, що ілюструє наведений нами клінічний випадок.

Вважаємо, що передумовами тяжкого перебігу хвороби у дитини N. було інфікування вірусом у перинатальному періоді, екстрагенітальна інфекційна патологія у жінки під час вагітності, а також відкрита артеріальна протока (яка функціонувала протягом перших 30 днів життя дитини).

Організм жінки, інфікованої SARS-CoV-2 у пізні терміни вагітності, не продукував достатнього рівня антитіл, які могли б захистити плід і дитину від зараження або сприяти малосимптомному перебігу хвороби. Оскільки РНК SARS-CoV-2 методом ПЛР виявляли у матеріалі з дихальних шляхів на перший день життя дитини, ми не можемо виключити вертикальний шлях передачі вірусу.

У лікуванні немовлят використовували нестероїдні протизапальні препарати, інфузійну терапію для підтримання належного балансу рідини, антибіотики призначали у 50 % випадків. Таке лікування відповідало як вітчизняним настановам, так і сучасним європейським рекомендаціям, зокрема Польського педіатричного товариства [14], у яких передбачено лікування дітей із легким та середньотяжким перебігом COVID-19 лише призначенням адекватної гідратації та антипіретиків.

Тяжкий перебіг COVID-19 у дитини N., окрім заходів із стабілізації стану і лікування респіраторного дистресу, був показанням до призначення ремдесивіру. Ремдесивір (GS-5734) — противірусний засіб класу нуклеотидних аналогів, широкого спектра дії, аналог аденозину, його використовує РНК-полімераза вірусу замість АТФ, це призводить до блокування її активності та порушення синтезу ланцюга РНК і, як наслідок, до гальмування вірусної реплікації. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* доказано противірусну дію GS-5734 на коронавіруси, достатню ефективність і низькі токсичні побічні ефекти [15]. У 2021 р. FDA США видало ліцензію на ремдесивір для лікування SARS-CoV-2. Ремдесивір дозволено використовувати в Україні (Протокол надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)) для лікування дітей (зокрема, і новонароджених з масою тіла  $> 3,5$  кг) з підозрюваним або лабораторно підтвердженим COVID-19, госпіталізованих із тяжким перебігом захворювання.

У дітей із SARS-CoV-2 може виникати COVID-19-асоційована коагулопатія (дискоагулопатія) — системна гіперкоагуляція з розвитком мікроангіопатії через зростання протромботичного потенціалу гемостатичної сис-

теми [13]. Уважається, що в основі її розвитку є сильна запальна реакція (цитокінетичний шторм), ураження ендотелію, а можливо, і пригнічення системи фібринолізу. Важливою відмінністю від ДВЗ-синдрому і особливістю коагулопатії, асоційованої з SARS-CoV-2, є те, що фактично відсутні клінічні симптоми геморагічного синдрому. Таких симптомів не було виявлено під час клінічного обстеження хворих, які перебували під спостереженням. У випадках системного тромбозу, спричиненого COVID-19, найчастіше уражуються легені, нирки та судини мозку. Інструментальна візуалізація тромбозів не завжди можлива. Тому моніторинг рівня D-димеру у новонароджених як основного фактора COVID-19-індукованої коагулопатії є найбільше виправданим.

## Висновки

У більшості новонароджених дітей, які перебували під спостереженням, перебіг коронавірусної хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, визначався такими симптомами, як млявість, гіпертермія, утруднене дихання носом, діарея, і змінами, виявленими лише при лабораторних й інструментальних дослідженнях: анемією, порушенням у системі згортання крові, підвищеною щільністю паренхіми легень. Водночас перебіг недуги у немовлят цього віку може бути і дуже тяжким, з ураженням паренхіми легень, пневмонією, COVID-19-асоційованою коагулопатією, ускладнюватися генералізованою бактерійною інфекцією, що наведено у клінічному випадку. Нами встановлено, що усі діти інфікувалися SARS-CoV-2 від матерів, тому вважаємо, що найкращим способом запобігання в подальшому таким випадкам є вакцинація безпечними для вагітних м-РНК вакцинами — Comirnaty (Pfizer) і Moderna. Жінкам, яким проведено первинний курс вакцинації і введено бустерну дозу, МОЗ України рекомендує введення додаткової бустерної дози, якщо від попередньої введеної минуло 6 місяців і більше. Не вакцинованим перед початком вагітності майбутнім матерям слід ввести під час вагітності дві дози вакцини з інтервалом щонайменше 28 днів.

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

**Інформація про фінансування.** Робота виконана в рамках планової НДР кафедри дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ «Особливості клінічного перебігу інфекційних хвороб у дітей, сучасні методи їх діагностики і лікування у різні періоди епідемічного процесу SARS-CoV-2».

**Внесок авторів.** Надрага О.Б. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Литвин Г.О. — збирання й обробка матеріалів; Добрянський Д.О., Покровська Т.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Хирівський А.Л. — написання тексту статті, аналіз результатів УЗД легень.

**Подяки.** Автори висловлюють подяку завідувачці відділу інтенсивної терапії новонароджених Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» Зарембі Галині Петрівні.

## Список літератури

1. <https://coronavirus.jhu.edu/region/ukraine>.
2. Leidman E., Duca L.M., Omura J.D., Proia K., Stephens J.W., Sauer-Schatz E.K. COVID-19 trends among persons aged 0-24 years. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2021. 70. 88-94. doi: 10.15585/mmwr.mm7003e1.
3. <https://phc.org.ua/news/grip-covid-19-ta-grvi-z-pochatku-epid-sezonu-zakhvorilo-blizko-25-mln-osib>.
4. Bondarenko A.V. COVID-19 u ditei: ohliad literatury. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* 2022. № 1. 13-19.
5. Rubens J.H., Akindele N.P., Tschudy M.M. Acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ.* 2021. 372. n385. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n385>.
6. Khalilov Z.I., Ünsal A., Altuntaş N. The D-dimer reference intervals in healthy term newborns. *Transfus. Apher. Sci.* 2022 Dec. 61(6). 103493. doi: 10.1016/j.transci.2022.103493.
7. Pan X., Chen D., Xia Y., Wu X., Li T., Ou X., et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect. Dis.* 2020 Apr. 20(4). 410-411. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30114-6.
8. Sobolewska-Pilarczyk M., Pokorska-Śpiewak M., Stachowiak A. et al. COVID-19 infections in infants. *Sci. Rep.* 2022 May 11. 12(1). 7765. doi: 10.1038/s41598-022-11068-0.
9. Flannery D.D., Gouma S., Dhudasia M.B., Mukho et al. Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. *JAMA Pediatr.* 2021 Jun 1. 175(6). 594-600. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0038.
10. Khalifeh M., Rubin L.G., Dayya D., Cerise J., Skinner K., Maloney M., et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers in maternal blood, umbilical cord blood, and breast milk. *J. Perinatol.* 2023 Dec 13. doi: 10.1038/s41372-023-01843-w.
11. Jackson C.B., Farzan M., Chen B., Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022 Jan. 23(1). 3-20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.
12. Su W.J., Chang C.H., Wang J.L., Chen S.F., Yang C.H. COVID-19 Severity and Neonatal BCG Vaccination among Young Population in Taiwan. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2021 Apr 18. 18(8). 4303. doi: 10.3390/ijerph18084303.
13. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020 May. 18(5). 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
14. Jackowska T., Peregud-Pogorzelski J., Marczyńska M., Czajka H. Recommendations of the polish pediatric society and the national consultant in the field of pediatrics regarding outpatient care for children during the COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2. <https://przegladpediatryczny.pl/a4939>.
15. Aghamirza Moghim Aliabadi H., Eivazzadeh-Keihan R., Beig Parikhani A., et al. COVID-19: A systematic review and update on prevention, diagnosis, and treatment. *MedComm.* 2022. 3(1). e115. Published 2022 Feb 17. doi: 10.1002/mco2.115.

Отримано/Received 07.02.2024

Рецензовано/Revised 17.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2024 ■

## Information about authors

Alexandr Nadraga, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nadraga09@gmail.com; tel: +380 (32) 275-76-32, +380 (50) 678-22-63; <https://orcid.org/0000-0002-3688-6179>

Halyna Lytvyn, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: golytvyn2012@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>

Tatiana Pokrovska, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: t.pokrovska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4891-8609>

Dmytro Dobryansky, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatrics № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dmytro\_d@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4114-8701>

Andrian Khirivskyi, Postgraduate Student, radiologist, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: adrian.lviv@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-1048-5968>

**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 within the framework of the planned NDR of the Department of Children's Infectious Diseases of LNMU "Features of the clinical course of infectious diseases in children, modern methods of their diagnosis and treatment in different periods of the epidemic process of SARS-CoV-2".

**Authors' contribution.** A. Nadraga — research concept and design, analysis of the obtained data; H. Lytvyn — collection and processing of materials; D. Dobryansky, T. Pokrovska — analysis of the received data, writing the text of the article; A. Khirivskyi — writing the text of the article, analysis of lung ultrasound results.

**Acknowledgments.** The authors would like to express their gratitude to the head of the neonatal intensive care department of the Lviv Regional Children's Clinical Hospital Okhmatdyt — Zaremba Galina Petrivna.

A.B. Nadraga, D.O. Dobryansky, H.O. Lytvyn, T.V. Pokrovska, A.L. Khirivskyi  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Clinical and laboratory features of COVID-19 in newborns. Analysis of a severe clinical case

**Abstract. Background.** Since the onset of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic until January 1, 2024, more than 5.5 million confirmed cases of COVID-19 have been detected in Ukraine according to official data, approximately 6 % of them among children under 18 years old. Aim: to improve the management of newborns based on studies of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection with different course. **Materials and methods.** Eleven newborns (7 boys and 4 girls) diagnosed with SARS-CoV-2 confirmed by polymerase chain reaction were observed. Disease progression, results of laboratory and instrumental studies were analyzed. **Results.** An analysis of clinical data and the results of laboratory and instrumental investigations are presented, as well as treatment outcomes in newborns with confirmed COVID-19. It was found that in all cases, children were infected from mothers with SARS-CoV-2. The frequency of clinical symptoms is provided, revealing discrepancies between respiratory symptoms and changes identified on lung ultrasound. Most children exhibited anemia, el-

evated D-dimer levels in the blood, yet experienced a mild course of the disease. The average duration of illness prior to hospitalization was  $3.70 \pm 1.48$  days, with a hospital stay of  $4.01 \pm 1.22$  days. An exception was in case of patient N., characterized by a severe condition necessitating prolonged oxygen therapy, mechanical ventilation, and administration of remdesivir. This particular case is detailed in the article. **Conclusions.** In most infants under one month of age observed in this study, the course of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 was characterized by symptoms such as lethargy, hyperthermia, nasal congestion, diarrhea, and changes detected only through laboratory and instrumental studies: anemia, abnormalities in the coagulation system, and increased lung parenchymal density. However, the disease course in infants of this age can also be very severe, with lung parenchymal involvement, pneumonia, COVID-19-associated coagulopathy, complicated by generalized bacterial infection, as presented in the clinical case.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; newborns; children



КОМПЛЕКСНИЙ РОСЛИННИЙ ПРЕПАРАТ

# АПЛЕВА

150 мл

сироп

від  
3  
років

Липа, Меліса, Ромашка,  
Пасифлора, Хміль,  
Плоди апельсинового  
дерева, Лаванда



Для нормалізації  
функціонального стану ЦНС  
у дітей та дорослих:



- з невротоподібними станами (особливо у дітей молодшого та середнього шкільного віку), що супроводжуються руховими і психічними збудженнями
- з порушеннями сну (труднощі засинання, поверхневий сон)
- з нейроциркуляторною дистонією

**АПЛЕВА. Сироп.** 150 мл сиропу містить основні речовини: сухий концентрат квіток липи (*Tilia L.*) – 2,295 г; сухий концентрат меліси лікарської (*Melissa officinalis*) – 2,228 г; сухий концентрат ромашки (*Matricaria recutita*) – 2,228 г; екстракт пасифлори (*Passiflora incarnata L.*) – 1,5 г; екстракт хмелю (*Humulus lupulus L.*) – 750 мг; сухий екстракт плодів апельсинового дерева (*Citrus sinensis*) – 750 мг; екстракт лаванди (*Lavandula pedunculata*) – 750 мг. **Рекомендації щодо застосування.** Як додаткове диєтне біодобавочне, глюкозиди, дубильних речовин, каротину (провітаміну А) і аскорбінової кислоти (вітаміну С), сапоніни, флавоноїди, а також ефірних олій і мікроелементів, білків, каменів, слизу, гіркот з метою нормалізації функціонального стану центральної нервової системи у дітей та дорослих: з невротоподібними станами, що супроводжуються руховими і психічними збудженнями; з порушеннями сну; з нейроциркуляторною дистонією; з підвищеним внутрішньочерепним тиском. **Застереження щодо застосування.** Не перевищувати рекомендовану добову дозу; при одночасному застосуванні з препаратами, що притівають центральну нервову систему (барбітурати, транквілізатори), посилюється седативна та снодійна дія. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Дієтична добавка. **Виробник.** УОРІД МЕДИЦИН ПЛІАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. Науково-експертна оцінка ДІТ (Державний науково-дослідний центр з проблем дієти харчування МОЗ України) № 7 від 20.01.2020 р. Не є лікарським засобом. Перед ознайомленням ознайомитися з інструкцією та проконсультуватися з лікарем. Дітьми не повинні використовуватися безлікарське харчування, яке є дуже важливим разом з здоровим способом життя. Мале протипоказання. Інформація надана скорочено. За повною інформацією можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація надана на правах реклами.





УДК 616.8-009.836-053.2

Марушко Т.В.<sup>1</sup>, Смульська Н.Є.<sup>2</sup>, Козачук В.Г.<sup>1</sup>, Тараненко Т.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», м. Київ, Україна

## Оцінка стану сну в дітей під час війни в Україні

**Резюме.** Дитячий вік на відміну від дорослого має свої особливості щодо більшості фізіологічних станів організму: харчування, фізичних навантажень, відпочинку, сну тощо. Саме сон є ключовим організатором і прогностичним показником багатьох сфер розвитку дитини, включно із соціально-емоційною адаптацією, фізичним здоров'ям і розумовим розвитком. Достатній і якісний сон є запорукою гарного самопочуття дітей. Якщо виникають проблеми зі сном (короткий і низькоякісний сон, нерегулярний графік, сонливість) у дітей, їх супроводжують пов'язані з негативними наслідками функціональні розлади, включно зі змінами емоційної адаптації та фізичного здоров'я. Мета дослідження: оцінка стану сну в дітей віком 6–12 років за допомогою опитувальника BEARS — короткого педіатричного скринінгового інструменту сну, який надавав можливість порівняння для аналізу поширеності проблем зі сном у дітей шкільного віку, і розробка способів корекції порушень з наступними стратегіями лікування для оптимізації результатів сну в дітей.

**Ключові слова:** сон; діти; опитувальник BEARS; лікування; Аллева

### Вступ

Сон — це природне періодичне призупинення свідомості, що характеризується зниженням сприйняття навколишніх подразників, сам по собі активний, регульований і метаболічно відмінний стан, необхідний для здоров'я і благополуччя. Зміни процесів сну і неспання є одним з найважливіших циркадних ритмів, що чергується закономірно періодично і триває приблизно 24 години [3].

У людини процес сну складається з двох фаз — повільної та швидкої. Сам процес сну має таку послідовність.

Засинання — організм готується до відпочинку: стан гальмування фізичної активності, людина позіхає, має потребу лягти. У цей період (який становить не більше ніж 10 хвилин) уповільнюються біологічні процеси й знижується чутливість організму [2].

Далі настає повільна фаза сну — у дорослих це найтриваліший етап (займає 75 % від загального часу сну), протягом якого відбувається відпочинок і відновлення організму. Ця фаза складається з дрімоти (близько 10 хвилин), легкої стадії (приблизно 20 хвилин), під час

якої відбувається відключення свідомості, але зберігається активність слуху, і глибокої стадії, що триває близько 90 хвилин.

Швидка фаза сну — це досить короткий етап у дорослих (близько 25 % від загального часу), під час якого людина бачить яскраві сні [12, 16].

Дитячий вік на відміну від дорослих має свої особливості щодо більшості фізіологічних станів організму, таких як харчування, фізичні навантаження, відпочинок, сон тощо. Саме сон є ключовим організатором і прогностичним показником багатьох сфер розвитку дитини, включно з соціально-емоційною адаптацією, фізичним здоров'ям і розумовим розвитком. Достатній і якісний сон є запорукою гарного самопочуття дітей. Якщо виникають проблеми зі сном (короткий і низькоякісний сон, нерегулярний графік, сонливість) у дітей, їх супроводжують пов'язані з негативними наслідками функціональні розлади, включно зі змінами емоційної адаптації та фізичного здоров'я. Дослідники виявили багато впливів на дитячий сон, таких як неправильне харчування, технології, ранній час початку навчання в школі, соціокультурні аспекти, стреси [5, 6].

На відміну від дорослих сон у дітей більш чутливий і поверхневий, у них переважає швидка фаза сну, і хоча сон дитини багато в чому біологічно детермінований, зовнішні фактори також формують поведінку дитини під час сну. Якщо дитина не висипається, порушується не тільки її поведінка, може змінюватися її самопочуття, можуть виникнути функціональні й навіть органічні зміни в організмі.

За даними Національної служби здоров'я Англії, у 2023 році 37,8 % дітей віком від 8 до 16 років мали проблеми зі сном 3 і більше рази за попередні 7 ночей [11]. На сьогодні ця проблема виникла в соціальному житті України під час воєнного стану. Кожного дня під час війни організм наших людей, у тому числі дітей, перебуває в стресі, тому 80 % українців стали переживати проблеми зі сном [18]. Постійне напруження, тривога, надмірне перевантаження призводять до того, що люди не можуть дозволити собі розслабитись і в результаті мають проблеми зі сном [4].

Проблеми зі сном значно впливають на повсякденне життя і самопочуття дітей і можуть спровокувати появу розладів денної поведінки, розладів настрою, надмірної денної слабкості та дефіциту концентрації, розладів пам'яті та навчання, дефіциту росту через значне зниження рівня гормонів росту, ожиріння, глобальне погіршення фізичного і психологічного здоров'я дитини, навіть підвищення ризику нещасних випадків [9]. Порушення сну в дитячому віці також пов'язані з виникненням мігрені, тому що ці процеси мають загальні патогенетичні корені, що включають загальні церебральні структури й сигнальні шляхи. Vos et al. (2021) виявили, що порушення сну, такі як затримка початку сну, зменшення тривалості сну і нічні пробудження, часто пов'язані з мігренню в педіатричній популяції, особливо в пацієнтів з більшою тяжкістю головного болю і меншою відповіддю на невідкладну терапію [15].

За відсутності повноцінного відпочинку організм не встигає відновлюватися, починає виснажуватися, з'являються порушення самопочуття. Загальні симптоми розладів сну в дітей можуть включати опір сну, труднощі із засинанням, часті пробудження вночі, кошмари, нічні страхи, лунатизм і надмірну денну сонливість. Ці порушення можуть мати негативний вплив на фізичний, когнітивний і емоційний стан дитини [17].

Тому необхідне методологічно обґрунтоване дослідження багатьох параметрів сну, а розробка алгоритму допомоги й відновлення нормального сну сприятиме адекватному розвитку дитини. На додаток до тривалості сну, який є найбільш часто досліджуваним параметром, слід враховувати інші параметри, такі як якість сну, графік (наприклад, регулярність протягом тижня), хронотип (наприклад, час оптимального пробудження) та інші параметри сну — неспання. Важливість таких оцінок підкреслюється тим фактом, що результати часто виникають щодо якості сну, а не щодо його тривалості [14].

За результатами досліджень, які були виявлені в літературі, найчастішими розладами сну в дітей є безсоння (20–30 %), парасомнія, або розлади збудження в стадії сну NREM (25 %), розлади циркадного ритму «сон — неспання» (7 %), розлади сну, пов'язані з ди-

ханням (2–3 %), розлади сну, пов'язані з руховими розладами (1–2 %), і розлади гіперсомнолентності (0,01–0,20 %) [8].

Можна виділити три форми безсоння в дітей [7]:

1. Поведінкове безсоння спостерігається переважно в дітей віком до 5 років, воно пов'язане з опором сну, тривалим засинанням і частими нічними пробудженнями. Може вважатися розладом сну, якщо виникає часто і заважає нормальному функціонуванню організму.

2. Умовне безсоння частіше зустрічається в дітей старшого віку і підлітків, коли почуття тривоги, пов'язане з часом сну і сном, заважає дитині заснути чи продовжувати спати. Ця форма безсоння найчастіше спостерігається зараз серед українських дітей.

3. Тимчасові порушення сну виникають на фоні тимчасових порушень нормального розпорядку дня дитини, таких як подорожі, хвороба або стресові життєві події, і можуть спричинити короткочасні напади безсоння. Ця форма безсоння також часто спостерігається зараз серед українських дітей.

Парасомнія включає рухові розлади, пов'язані зі сном, страхи сну, лунатизм, розмови уві сні, енурез [8].

Розлади циркадного ритму сну і неспання — це розлади сну, об'єднуючою рисою яких є невідповідність між бажаним або необхідним часом для сну і неспанням. Розлади циркадного ритму сну і неспання поділяються на екзогенні (зовнішні) й ендогенні (внутрішні). Екзогенні (зовнішні) розлади, наприклад, при необхідності роботи в той час, коли потрібно спати (зокрема, підготовка до іспитів), зміни часових поясів, є результатом сну, що відбувається в несприятливий циркадний час. Ці розлади рідко зустрічаються в дітей, переважно вони спостерігаються в підлітковому віці [13].

Порушення дихання уві сні відображає нічні труднощі з диханням, починаючи від легкого хрипіння, пауз у диханні і закінчуючи синдромом обструктивного апное сну [1].

Для проведення аналізу причин порушення сну в дитини доцільно припустити, що кожне клінічне обстеження пацієнтів має завжди включати ретельне вивчення звичок сну, щоб рано виявити наявність розладів сну і запобігти негативним наслідкам для організму.

**Метою** нашої роботи стала оцінка стану сну в дітей віком 6–12 років за допомогою опитувальника BEARS — короткого педіатричного скринінгового інструменту сну, який надавав можливість порівняння для аналізу поширеності проблем зі сном у дітей шкільного віку, і розробка корекції порушень з наступними стратегіями лікування для оптимізації результатів сну в дітей.

## Матеріали та методи

Серед 118 дітей, які отримували звичайну педіатричну допомогу в консультативній поліклініці КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», були виділені 68 дітей віком від 6 до 12 років з порушенням стану сну. Отже, проблеми зі сном, утомля протягом дня і потреба в зайвому часі, щоб заснути, були дуже поширеними, виникали принаймні 1–3 ночі на тиждень у 57,62 % пацієнтів загальної вибірки. Середній вік вибірки становив  $7,03 \pm 2,04$  року. Хлопців було 39

(57,35 %), дівчат — 29 (42,65 %). Порушення сну оцінювали за допомогою опитувальника BEARS щодо дитячих звичок сну.

Діти були розподілені на групи: 29 дітей віком 6–9 років (молодший шкільний вік) і 39 дітей віком 10–12 років (середній шкільний вік). Факторний аналіз опитувальника щодо проблем зі сном дав 5 факторів, на які припадає 58,7 % дисперсії.

За результатами опитування, молодші діти частіше дрімали довше і раніше лягали спати. Час відходу до ліжка не був пов'язаний з жодним іншим фактором проблем зі сном. Спільне проживання в одній кімнаті не було пов'язане з жодним фактором проблем зі сном.

## Результати та обговорення

Відповідно до результатів оцінки порушення дитячих звичок сну за допомогою опитувальника BEARS порівняння окремих показників порушення дитячих звичок сну в пацієнтів загальної вибірки подано на рис. 1.

Відповідно до отриманих даних у загальній групі обстежених дітей спостерігалось вірогідно менше випадків труднощів з диханням вночі ( $20,6 \pm 4,9$  %) порівняно з іншими показниками і вірогідне підвищення частки проблем із засинанням ( $85,3 \pm 4,3$  %) щодо інших показників.

У дітей різних вікових груп були виявлені різні проблеми зі сном, які відображені в табл. 1.

Як видно з табл. 1, серед дітей молодшого шкільного віку було вірогідно більше ( $p \leq 0,05$ ) порушень дитячих звичок сну у вигляді проблем із засинанням ( $82,8 \pm 7,0$  %) і частого прокидання вночі ( $89,7 \pm 5,7$  %). Серед дітей середнього шкільного віку найчастіше спо-

стерігалася підвищена сонливість вдень, але вірогідність різниці спостерігалася тільки щодо труднощів з диханням вночі. Також треба відзначити той факт, що пацієнти з труднощами з диханням уночі в обох групах мали вірогідно менші показники порівняно з усіма іншими показниками порушення дитячих звичок сну.

Якщо порівнювати частку порушення дитячих звичок сну між двома групами, то серед дітей молодшого шкільного віку порівняно з дітьми середнього шкільного віку було вірогідно більше осіб, які прокидалися вночі та складно засинали знову ( $89,7 \pm 5,7$  %,  $p < 0,05$ ), але й більша частка при цьому вставала вранці, маючи відчуття повного відпочинку ( $79,3 \pm 7,5$  %,  $p < 0,05$ ). А серед дітей середнього шкільного віку вірогідно вищою була підвищена сонливість вдень ( $71,8 \pm 7,2$  %,  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами молодшого шкільного віку.

Наступний етап нашої програми дій ми почали з розробки стратегії відновлення порушених звичок сну в дітей. Відповідно до літературних джерел розлади сну рідко є основною медичною проблемою, яка адекватно лікується за допомогою ліків [10].

Ретельний збір анамнезу дозволяє виявити проблему, що є першим кроком до ефективного лікування. Встановлення належної гігієни сну і просування здорових звичок сну може значно покращити якість сну дитини. Але в нашому випадку згідно з інформацією, яку ми отримали від батьків, 76,47 % дітей пов'язували порушення сну або з тривогами під час воєнного стану, або з наявністю в анамнезі перебування в осередках обстрілів.

Ми почали зі встановлення послідовного розпорядку сну. На сучасному етапі надмірне використання електронних пристроїв, таких як смартфони, планшети й комп'ютери, може порушити режим сну. Сине світло, яке випромінюють ці пристрої, пригнічує вироблення мелатоніну — гормону, який регулює цикли сну і неспання, це ускладнює засинання дітей і може призвести до порушень сну протягом ночі. Тому було рекомендовано створити умови для засинання без присутності цих пристроїв, встановити обмеження на час перебування перед екраном, особливо перед сном, і навпаки, читання книги, тиха розмова з батьками може допомогти розлабитися перед сном. Крім того, було рекомендовано виконання регулярних фізичних вправ і фізичну активність протягом дня в безпечних місцях, страви без використання стимулюючих компонентів.

При очікуванні нічної тривоги значну роль відіграють різні шуми, для зменшення рівня стресу в дітей

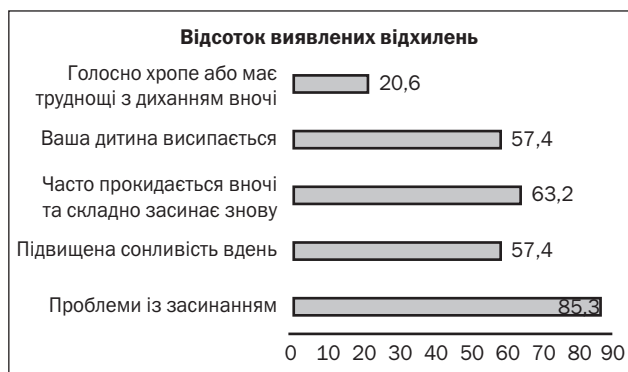


Рисунок 1. Порівняння показників порушення дитячих звичок сну в пацієнтів загальної вибірки

Таблиця 1. Результати оцінки порушення дитячих звичок сну за допомогою опитувальника BEARS, %

Порушення дитячих звичок сну	1-ша група (n = 29)	2-га група (n = 39)
Проблеми із засинанням	$82,8 \pm 7,0^*$	$61,5 \pm 7,8$
Підвищена сонливість удень	$34,5 \pm 8,8$	$71,8 \pm 7,2^{* \#}$
Часто прокидається вночі та складно засинає знову	$89,7 \pm 5,7^*$	$43,6 \pm 7,9^{\#}$
Ваша дитина висипається	$79,3 \pm 7,5$	$41,0 \pm 7,9^{\#}$
Голосно хропе або має труднощі з диханням вночі	$17,2 \pm 7,0^*$	$23,1 \pm 6,7^*$

Примітки: \* —  $p \leq 0,05$  — вірогідність різниці між показниками однієї групи; # —  $p \leq 0,05$  — вірогідність різниці між показниками групи 1 і групи 2.

доцільно використовувати звуки з білим шумом для створення заспокійливого фонового звуку, звукоізоляційні затемнювальні штори, щоб заблокувати зовнішні джерела світла.

Для встановлення регулярного часу сну і пробудження, щоб бути впевненим, що дитина висипається, треба визначити, коли їй потрібно вставати вранці, і відрахувати 9–12 годин назад.

У процесі спостереження всім дітям було проведено психологічне консультування, зорієнтоване на пошук індивідуального психологічного підходу до конкретної дитини. Окрім прийому і консультації психолога проведений пошук медикаментозної терапії, що відповідно до рекомендацій призначається за індивідуальними показаннями для підтримання і стабілізації емоційного стану. Тому в лікувальну програму доцільно включати не тільки дотримання певних правил гігієни сну, але й прийом певних лікарських засобів.

Для стартового лікарського впливу ми використали сироп Аллева — спеціально розроблений комплекс на основі стандартизованих концентратів та екстрактів з рослинної сировини для перорального застосування, який, згідно з інструкцією, використовується з метою нормалізації функціонального стану центральної нервової системи в дітей, поліпшення адаптації до емоційних навантажень по 5 мл 3 рази на добу протягом 1 місяця. Більшість компонентів препарату Аллева позитивно впливають на сон, а саме: концентрат квіток липи має заспокійливу дію, екстракт хмелю і сухий концентрат ромашки мають седативний ефект, екстракт лаванди проявляє заспокійливий і снодійний ефекти, екстракт пасифлори сприяє відновленню сну, а мелісу застосовують для зняття стресу і занепокоєння, при розладах сну. До того ж при комбінованому вживанні вони дають синергетичний ефект. Сироп може бути рекомендований дітям віком від 3 років з порушеннями сну (труднощі засинання, поверхневий сон).

Для оцінки дії психологічних рекомендацій разом із призначенням сиропу Аллева через 1 місяць ми повторили оцінку порушення дитячих звичок сну за допомогою опитувальника BEARS. Треба відзначити позитивний комплекс щодо прийому препарату з боку дітей, що пов'язано з його формою та смаковими якістьми.

Несприятливих подій при прийомі сиропу Аллева не спостерігалось.

Результати оцінки порушення дитячих звичок сну за допомогою опитувальника BEARS у процесі лікування відображені в табл. 2. Через місяць після початку лікування кількість дітей у першій групі зменшилася на 2 у зв'язку з відмовою з'явитися на опитування (аргументували тим, що діти почувають себе нормально), у другій групі одна дитина виїхала за кордон.

Як видно з табл. 2, серед дітей молодшого шкільного віку вірогідно зменшився ( $p \leq 0,05$ ) відсоток таких порушень дитячих звичок сну, як проблеми із засинанням, підвищена сонливість вдень і частота прокидання вночі. Відсоток дітей з відчуттям висипання і храпом майже не змінився, що, мабуть, потребує додаткового обстеження для уточнення причин даних змін.

Серед дітей середнього шкільного віку вірогідно зменшився ( $p \leq 0,05$ ) відсоток порушення дитячих звичок сну у вигляді проблем із засинанням, прокидання вночі, збільшився відсоток пацієнтів, які висипалися. А от відсотки підвищеної сонливості та храпу не мали вірогідних змін.

## Висновки

Під час воєнного стану сприйняття батьками проблем зі сном було поширеним (57,62 % загальної вибірки) у дітей молодшого і середнього шкільного віку, які отримували звичайну педіатричну допомогу. Про проблеми зі сном доцільно запитувати дітей шкільного віку під час відвідування педіатра.

Комплексне дослідження за допомогою опитувальника BEARS конкретних типів порушень сну та зв'язку з розладами сну має значення для поглиблення нашого розуміння стратегій, які мають бути пріоритетними для сприяння благополуччю дітей під час воєнного стану.

Призначення сиропу Аллева в комплексі рекомендацій з оптимізації дитячих звичок сну сприяє зменшенню проблем засинання, фізіологічному сну вночі з відчуттям відпочинку і зменшенню підвищеної сонливості вдень, що дає основу для практичних рекомендацій щодо використання даного препарату в педіатричній діяльності.

**Таблиця 2. Результати оцінки порушення дитячих звичок сну за допомогою опитувальника BEARS у процесі лікування, %**

Порушення дитячих звичок сну	1-ша група		2-га група	
	Початок обстеження (n = 29)	Через 1 місяць лікування (n = 27)	Початок обстеження (n = 39)	Через 1 місяць лікування (n = 38)
Проблеми із засинанням	82,8 ± 7,0	44,5 ± 7,9*	61,5 ± 7,8	24,7 ± 7,1*
Підвищена сонливість вдень	34,5 ± 8,8	7,4 ± 5,0*	71,8 ± 7,2	55,3 ± 8,1
Часто прокидається вночі та складно засинає знову	89,7 ± 5,7	44,4 ± 9,6*	43,6 ± 7,9	18,4 ± 6,3*
Ваша дитина висипається	79,3 ± 7,5	77,8 ± 8,0	41,0 ± 7,9	71,1 ± 7,4*
Голосно хропе або має труднощі з диханням вночі	17,2 ± 7,0	14,8 ± 5,8	23,1 ± 6,7	28,9 ± 7,4

**Примітка:** \* —  $p \leq 0,05$  — вірогідність різниці між показниками однієї групи.



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

**Інформація про фінансування.** Автори заявляють про відсутність фінансової підтримки.

**Інформація про внесок кожного автора.** Марушко Т.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Смульська Н.Є. — аналіз отриманих даних, написання тексту, збирання й обробка клінічних даних; Козачук В.Г., Тараненко Т.В. — концепція і дизайн статті, збирання й обробка клінічних даних.

## Список літератури

- Williamson A.A., Johnson T.J., Tapia I.E. Health disparities in pediatric sleep-disordered breathing. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2023. Vol. 45. P. 2-7. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2022.01.005>.
- Brinkman J.E., Sharma S. Physiology, sleep. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2019 Mar 16.
- Carley D.W., Farabi S.S. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr*. 2016 Feb. 29(1). 5-9. doi: 10.2337/diaspect.29.1.5. PMID: 26912958; PMCID: PMC4755451.
- Charlson F., van Ommeren M., Flaxman A., Cornett J., Whitford H., Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2019. 394(10194). 240-248.
- El-Sheikh M., Kelly R.J. Family Functioning and Children's Sleep. *Child Dev. Perspect*. 2017 Dec. 11(4). 264-269. doi: 10.1111/cdep.12243. Epub 2017 Jul 21. PMID: 29731807; PMCID: PMC5931738.
- El-Sheikh M., Sadeh A.I. Sleep and development: Introduction to the monograph. *Monographs of the Society for Research in Child Development*. 2015. 80(1). 1-14. <https://doi.org/10.1111/mono.12141>. [PubMed] [Google Scholar]
- Kahn M. Insomnia in Infancy, Childhood, and Adolescence. *Sleep Med. Clin*. 2023 Jun. 18(2). 135-145. doi: 10.1016/j.jsmc.2023.01.001. Epub 2023 Feb 26. PMID: 37120157.
- Mainieri G., Loddo G., Provini F., Nobili L., Manconi M., Castelnovo A. Diagnosis and Management of NREM Sleep Parasomnias in Children and Adults. *Diagnostics*. 2023. 13. 1261. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071261>.
- Matricciani L., Paquet C., Galland B., Short M., Olds T. Children's sleep and health: A meta-review. *Sleep Medicine Reviews*. 2019. 46. 136-150.
- McDonagh M.S., Holmes R., Hsu F. Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. *J. Child. Neurol*. 2019. 34. 237-247. doi: 10.1177/0883073818821030.
- Mental Health of Children and Young People in England, 2023: Wave 4 follow up to the 2017 survey, NHS England.
- Patel A.K., Reddy V., Shumway K.R. et al. Physiology, Sleep Stages. [Updated 2024 Jan 26]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132>.
- Witt R.M., Kelly C. et al. Current Considerations in the Diagnosis and Treatment of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders in Children. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2023. Vol. 48. 101091. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2023.101091>.
- Sadeh A. III. Sleep assessment methods. *Monographs of the Society for Research in Child Development*. 2015. 80(1). 33-48. <https://doi.org/10.1111/mono.12143>. [PubMed] [Google Scholar]
- Voci A., Bruni O., Ferilli M.A.N., Papetti L., Tarantino S., Ursitti F. et al. Sleep Disorders in Pediatric Migraine: A Questionnaire-Based Study. *J. Clin. Med*. 2021 Aug 14. 10(16). 3575. doi: 10.3390/jcm10163575. PMID: 34441871; PMCID: PMC8396839.
- Американська академія медицини сну. Міжнародна класифікація розладів сну. 3-тє видання, редакція тексту (ICSD-3-TR). 2023.
- Маслова О., Бельська Н. Коли я нарешті висплюся. Київ: Віхола, 2021. 208 с.
- Морозюк К. Порушення сну внаслідок дистресу війни. *PMGP [інтернет]*. 2023. 30. 8(2). <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/428>.

Отримано/Received 21.01.2024

Рецензовано/Revised 25.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.02.2024 ■

### Information about authors

Marushko T.V., professor, doctor of medical sciences, head of the department of pediatrics, Shupyk National University of Health Care, Kyiv, Ukraine; e-mail: tetiana.marushko@gmail.com  
Smulsk N.E., Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Children's Clinical Hospital 1", Kyiv, Ukraine  
Kozachuk V.G., Shupyk National University of Health Care, Kyiv, Ukraine  
Taranenko T.V., Shupyk National University of Health Care, Kyiv, Ukraine

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

**Information about funding.** This article has no financial support.

**Information about each author's contribution.** T.V. Marushko — analysis of the received data, writing the text; N.E. Smulsk — analysis of the received data, writing the text, collection and processing of clinical data; V.G. Kozachuk, T.V. Taranenko — concept and design of the article, collection and processing of clinical data.

T.V. Marushko<sup>1</sup>, N.E. Smulsk<sup>2</sup>, V.G. Kozachuk<sup>1</sup>, T.V. Taranenko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Children's Clinical Hospital 1", Kyiv, Ukraine

## Assessment of children's sleep status during the war in Ukraine

**Abstract.** Children's age, unlike adults, has its own characteristics in most physiological states of the body: nutrition, physical activity, rest, sleep, etc. Sleep is a key organizer and predictor of many areas of child development, including social-emotional adjustment, physical health, and mental development. Sufficient and high-quality sleep is the key to children's well-being. If there are sleep problems (short and low-quality sleep, irregular schedule, sleepiness) in children, they are accompanied by functional disorders associated with negative consequences, including changes

in emotional adaptation and physical health. The purpose was to assess sleep status in children aged 6–12 years using the BEARS questionnaire, a brief pediatric sleep screening tool that provided a benchmark to analyze the prevalence of sleep problems in school-aged children and to develop corrections of disturbances with subsequent treatment strategies to optimize sleep outcomes in children.

**Keywords:** sleep; children; BEARS questionnaire; treatment; Alleva



## Роль фенотипових факторів у прогнозі ефективності хіміопрофілактики у дітей

**Резюме. Актуальність.** Мета — вивчити прогностичну значущість деяких фенотипових факторів щодо ефективності хіміопрофілактики туберкульозу у дітей на сучасному етапі. **Матеріали та методи.** Для вивчення ролі фенотипових факторів у прогнозі ефективності хіміопрофілактики туберкульозу проведено аналіз показників дерматогліфіки, статі та фенотипу інактивації гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК) у 76 дітей з виражем туберкулінових реакцій, яким проводився 3-місячний курс хіміопрофілактики ізоніазидом. Дерматогліфіка пальців рук і долонь визначалася за стандартною методикою [5]. Як критерій ефективності хіміопрофілактики використовувалася динаміка чутливості шкіри до туберкуліну ППД-Л за пробою Манту з 2 ТО. Згідно з ефективністю хіміопрофілактики обстежуваних розподілили на дві групи: першу становили діти (52 особи), у яких розміри папули після закінчення курсу зменшилися на 4 мм і більше (ефективна хіміопрофілактика), а другу — 24 дитини, у яких чутливість шкіри до туберкуліну наростала чи залишалася на тому самому рівні або знизилася за величиною папули на 3 мм і менше (неефективна хіміопрофілактика). **Результати.** Проведений статистичний аналіз встановив суттєву різницю між групами ( $p < 0,05$ ) щодо 7 показників. Визначення їх прогностичної інформативності дозволило скласти рейтинг прогностичної значущості фенотипових ознак, а саме: величина кута  $atd$  на лівій долоні ( $J = 1,7$ ), число ульнарних петель на правій кисті ( $J = 1,4$ ), тип інактивації ГІНК ( $J = 1,3$ ), кількість завитків на правій кисті ( $J = 1,2$ ), загальна кількість завитків ( $J = 1,1$ ), величина кута  $atd$  на правій долоні ( $J = 0,7$ ), число завитків на лівій кисті ( $J = 0,5$ ). Проведений кореляційний аналіз між показниками дерматогліфіки і типом інактивації ГІНК показав, що між ними існують вірогідні зв'язки ( $p < 0,05$ ), але їх кількість суттєво відрізняється в групах. У групі з неефективною хіміопрофілактикою кількість кореляцій ( $n = 13$ ) більше ніж у 6 разів перевищила таку альтернативної групи ( $n = 2$ ), що свідчить про значні структурні фенотипові відмінності в групах. **Висновки.** Між типом інактивації ГІНК і показниками дерматогліфіки виявлені суттєві кореляції, але у дітей з неефективною хіміопрофілактикою таких зв'язків у 6 разів більше, ніж в альтернативній групі. Це свідчить про те, що більш виражена інтеграція дерматогліфічних генів і здатність нейтралізувати ГІНК є в цілому сприятливим моментом, але негативним щодо ефективності профілактики туберкульозу.

**Ключові слова:** ефективність профілактики туберкульозу ізоніазидом; діти; фенотипові ознаки; прогноз

### Вступ

Проблема індивідуалізації лікувальних та профілактичних засобів завжди була і залишається актуальною в медицині. Можливість лікаря передбачити результати терапії хворого до її початку дозволяє йому цілеспрямовано обирати лікувальні засоби. Генетичні механізми відіграють істотну роль у патогенезі туберкульозної інфекції [1–4]. З огляду на це метою даної роботи було

вивчити прогностичну значущість деяких фенотипових факторів щодо ефективності хіміопрофілактики туберкульозу у дітей на сучасному етапі.

### Матеріали та методи

Було досліджено 76 дітей з виражем туберкулінових реакцій, яким проводився 3-місячний курс хіміопрофілактики ізоніазидом. Як критерій ефективності хі-

міопрофілактики використовувалася динаміка чутливості шкіри до туберкуліну ППД-Л за пробою Манту з 2 ТО. Згідно з ефективністю хіміопрофілактики виділені 2 групи дітей: першу становили діти (52 особи), у яких розміри папули після закінчення курсу зменшилися на 4 мм і більше (ефективна хіміопрофілактика), а другу — 24 дитини, у яких чутливість шкіри до туберкуліну наростала чи залишалася на тому самому рівні або зменшилася за величиною папули на 3 мм і менше (неефективна хіміопрофілактика). Порівнювані групи були однорідними за віком та іншими передбачуваними прогностичними факторами, а саме: розмір рубця БЦЖ, контакт з хворими на туберкульоз, чутливість шкіри на туберкулін, характер супутньої патології. Як фенотипові ознаки використали показники дерматогліфіки, стать дитини, а також фенотип інактивації гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК).

Дерматогліфіка вивчалася за стандартною методикою [5]. Статистичну різницю в значеннях показників між групами оцінювали за допомогою кутового перетворення  $\phi$  Фішера [6], прогностичні коефіцієнти — за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда — Генкіна [7], прогностичну інформативність показника — за допомогою критерію С. Кульбака [7].

## Результати та обговорення

Дослідження показали, що істотні розбіжності між групами встановлені за 7 ознаками, а саме: величиною кута atd на правій ( $p < 0,001$ ) і лівій ( $p < 0,05$ ) долонях; загальною кількістю завитків ( $p < 0,05$ ), а також їх кількістю на правій ( $p < 0,01$ ) та лівій ( $p < 0,05$ ) кистях;

кількістю ульнарних петель на правій кисті ( $p < 0,01$ ) і типом інактивації ГІНК ( $p < 0,01$ ). Наявність істотних відмінностей фенотипових ознак між групами дозволила розробити прогностичний алгоритм ефективності хіміопрофілактики туберкульозу (табл. 1). В таблиці ознаки наведені згідно з прогностичною інформативністю (J), що убуває. Прогностичний коефіцієнт (ПК) зі знаком «плюс» свідчить, що ця градація показника характерна для сприятливого прогнозу (ефективна хіміопрофілактика), а зі знаком «мінус» — для несприятливого (неефективна хіміопрофілактика).

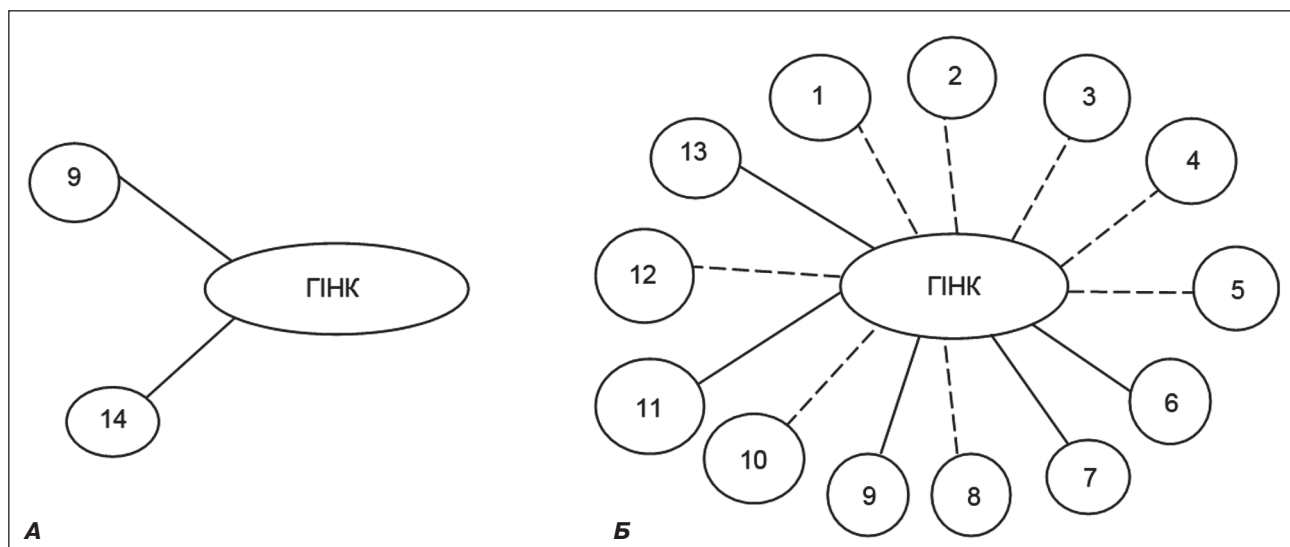
Згідно з табл. 1, на користь сприятливого прогнозу (ефективної хіміопрофілактики) свідчать: величина кута atd на лівій долоні у межах 39–48 градусів, кількість ульнарних петель на правій кисті у межах 20–40 %, вміст завитків на правій кисті більше або дорівнює 20 %, загальна кількість завитків більше або дорівнює 30 %, помірне значення (39–48 градусів) величини кута atd на правій долоні та кількість (більше або дорівнює 40 %) завитків на лівій кисті.

Неефективна хіміопрофілактика (несприятливий прогноз) можлива у дітей з малою величиною (до 38 градусів) кута atd або його високими значеннями (49 або більше градусів) на лівій долоні, помірною або високою частотою (60 % або більше) ульнарних петель на правій кисті, відсутністю завитків на правій кисті, високими значеннями (49 та більше градусів) кута atd на правій долоні, низькою частотою (20 % та менше) завитків на лівій кисті та швидким типом інактивації ГІНК.

Прогнозування за допомогою поданого алгоритму здійснюється шляхом алгебраїчного підсумовування

**Таблиця 1. Фенотипові критерії прогнозу ефективності хіміопрофілактики туберкульозу**

Показник	Градація показника	ПК	Інформативність (I)
Величина кута atd на лівій долоні (градуси)	$\leq 38$	-2,3	1,7
	39–48	+3,5	
	$\geq 49$	-6,8	
Ульнарні петлі на правій кисті (%)	20–40	+4,2	1,4
	60–80	-1,8	
	100	-5,4	
Тип інактивації ГІНК	Повільний	+5,3	1,3
	Середній або швидкий	-4,0	
Завитки на правій кисті (%)	0	-4,9	1,2
	20–40	+1,1	
	$\geq 60$	+2,8	
Загальна кількість завитків (%)	$\leq 20$	-3,9	1,1
	$\geq 30$	+3,0	
Величина кута atd на правій долоні (градуси)	$\leq 38$	-0,4	0,7
	39–48	+1,5	
	$\geq 49$	-5,4	
Завитки на лівій кисті (%)	$\leq 20$	-2,0	0,5
	$\geq 30$	+3,0	



**Рисунок 1. Кореляційні зв'язки типу інактивації ГІНК з дерматогліфічними показниками: А — ефективна хіміопротілактика; Б — неефективна хіміопротілактика**

**Примітки:** — — пряма кореляція; - - - - зворотна кореляція; 1 — радіальні петлі на лівій кисті; 2 — радіальні петлі на правій кисті; 3 — завитки на лівій кисті; 4 — дуги на лівій кисті; 5 — дуги на правій кисті; 6 — істинний дерматогліфічний кут зліва; 7 — істинний дерматогліфічний кут справа; 8 — порушення рисунка на правому тенарі; 9 — *td*-пересіченість зліва; 10 — порушення формули трирадіусів пальців зліва; 11 — порушення формули трирадіусів пальців справа; 12 — додаткова поперечна складка справа; 13 — кут *atd* справа; 14 — *td*-пересіченість справа.

значень ПК до моменту досягнення прогностичного порога, який для 95% вірогідності становить суму ПК > 13,0. Якщо біля суми знак «плюс» — прогнозують ефективну, а якщо знак «мінус» — неефективну хіміопротілактику. У випадку, якщо поріг недосягнутий, прогноз невизначений. Випробування надійності розробленого алгоритму показало, що при надійності 95% правильні прогнози становили 55%, невизначені — 40%, а помилкові прогнози — 5%. Отримані результати свідчать про те, що використання фенотипових критеріїв дає мале число помилок і більший відсоток невизначених прогнозів. Це свідчить, що фенотип організму дитини не є головним фактором, що впливає на ефективність хіміопротілактики туберкульозу, у зв'язку з чим фенотипові критерії повинні враховуватися не самостійно, а в комплексі з іншими факторами.

У зв'язку з важливою роллю в ефективності хіміопротілактики типу інактивації ГІНК виникає питання, чи існує зв'язок між цим показником і дерматогліфікою. Для вирішення цього питання був проведений кореляційний аналіз дерматогліфічних показників з типом інактивації ГІНК. Характер кореляційних зв'язків у кожній групі поданий на рис. 1.

Із рис. 1 випливає, що між типом інактивації ГІНК і дерматогліфікою існує вірогідний зв'язок, що свідчить на користь того, що дерматогліфіка є складовою частиною генотипу, яка забезпечує детоксикацію організму. Але привертає увагу значна різниця між групами в кількості таких кореляцій. При цьому кореляційна структура дітей з досконалим типом інактивації (неефективна хіміопротілактика) містить більше ніж в 6 разів кореляцій порівняно зі структурою дітей з ефективною хіміопротілактикою (недосконалим типом ацетилювання ГІНК). Це вказує на те, що більш виражена інтеграція

генів дерматогліфіки і типу інактивації ГІНК є сприятливим фенотиповим моментом для дитячого організму в цілому, але негативним щодо ефективності хіміопротілактики. У цьому проявляється один із законів діалектики Гегеля, а саме боротьба та єдність протилежностей.

## Висновки

1. Такі фенотипові фактори, як дерматогліфіка і тип ацетилювання ГІНК, мають вірогідний, але незначний вплив на ефективність хіміопротілактики туберкульозу у дітей, у зв'язку з чим вони повинні враховуватися не самостійно, а в комплексі з іншими факторами.

2. Розроблений алгоритм прогнозу ефективності хіміопротілактики туберкульозу дозволяє при рівні надійності 95% отримати правильні прогнози у 55%, невизначені — у 40%, а помилкові — у 5% випадків.

3. Між типом інактивації ГІНК і показниками дерматогліфіки виявлені суттєві кореляції, але у дітей з неефективною хіміопротілактикою таких зв'язків у 6 разів більше, ніж в альтернативній групі. Це свідчить про те, що більш виражена інтеграція генів дерматогліфіки і типу інактивації ГІНК є сприятливим моментом у цілому, але негативним щодо ефективності хіміопротілактики туберкульозу.

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

**Внесок авторів.** Бодня К.І. — ідея роботи, окреслення проблеми, формулювання цілей, завдань і гіпотези, написання статті; Зосімов А.М. — викладення експериментальної частини дослідження, написання статті; Рогожин А.В., Асоян І.М., Кондратюк В.В. — систематизація даних і рутинна робота.



## Список літератури

1. Chesnakova M.M. Genetic features of the "host-pathogen" system in the pathogenesis of the tuberculosis process. 03.14.04 — pathological physiology. Abstract of thesis. Ph.D. honey. Sciences, Odessa, 2012. 21 p. [in Russian].
2. Filatova O.V., Boyko M.G. The role of genetic research in the treatment of tuberculosis. Bulletin of problems of biology and medicine. 2013. Issue 1. Vol. 2 (99). P. 221-223. [in Ukrainian].
3. Raznatovska O.M. Physiology. Zaporizhzhia, 2014. 242 p. [in Ukrainian].
4. Casart Y., Turcios L., Florez I., et al. IS6110 in *oriC* affects the morphology growth and growth of *Mycobacterium tuberculosis* and attenuates virulence in mice. Tuberculosis. 2008. Vol. 88. № 6. P. 545-552.

5. Hladkova T.D. Skin patterns of hands and feet of monkeys and humans. M.: Nauka, 1966. 149 p. [in Russian].
6. Mintser O.P., Ugarov B.N., Vlasov V.V. Methods of processing medical information. Kyiv: Higher School, 1982. 160 p. [in Russian].
7. Gubler E.V. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. Leningrad: Medicine, 1978. 294 p. [in Russian].

Отримано/Received 02.02.2024

Рецензовано/Revised 12.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.02.2024 ■

### Information about authors

K.I. Bodnia, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthysiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: bodnyamed@gmail.com, ki.bodnia@knmu.edu.ua; phone: +380 (50) 343-73-43, +380 (67) 956-75-78; <https://orcid.org/0000-0002-5413-5969>

A.M. Zosimov, MD, PhD, Professor at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthysiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: am.zosimov@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8745-2939>

A.V. Rogozhyn, PhD, Associate Professor at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthysiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: av.rogozhyn@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9553-814X>

I.M. Asoyan, PhD, Associate Professor at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthysiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: im.asoian@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0266-0411>

V.V. Kondratyuk, PhD, Assistant at the Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthysiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: im.asoian@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0000-2155-1846>

**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.** K.I. Bodnia — developed the idea of the topic, outlined the problem, formulated a range of goals, tasks and hypotheses, was engaged in writing the article; A.M. Zosimov — the experimental part of the research was presented, was engaged in writing the article; A.V. Rogozhyn, I.M. Asoyan, V.V. Kondratyuk — systematized data and performed routine work.

K.I. Bodnia, A.M. Zosimov, A.V. Rogozhyn, I.M. Asoyan, V.V. Kondratyuk  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### The role of phenotypic factors in predicting the effectiveness of chemoprophylaxis in children

**Abstract. Background.** The purpose was to study the prognostic role of some phenotypic factors in the effectiveness of tuberculosis chemoprophylaxis in children at present stage. **Materials and methods.** To study the role of phenotypic factors in predicting the effectiveness of tuberculosis chemoprophylaxis, an analysis was performed of dermatoglyphic indicators, gender, and the inactivation phenotype of isonicotinic acid hydrazide (IAH) in 76 children with tuberculin skin test conversion who underwent a 3-month course of preventive therapy with isoniazid. Dermatoglyphics of fingers and palms was determined according to the standard method [5]. The dynamics of skin sensitivity to tuberculin PPD-L according to the Mantoux test with 2 tuberculin units was used as a criterion for the effectiveness of chemoprophylaxis. According to the latter, the examinees were divided into two groups: the first one consisted of 52 children in whom the size of a wheal decreased by 4 mm or more after the end of a course (effective chemoprevention); the second one included 24 patients in whom skin sensitivity to tuberculin increased or remained at the previous level or decreased by a wheal size for 3 mm or less (ineffective chemoprevention). **Results.** The conducted statistical analysis revealed a significant difference in 7 indicators between the groups ( $p < 0.05$ ). Determination of their prognostic informativeness made it possible

to rank the prognostic significance of phenotypic signs, namely: the size of the atd angle on the left palm ( $J = 1.7$ ), the number of ulnar loops on the right hand ( $J = 1.4$ ), the type of IAH inactivation ( $J = 1.3$ ), the number of whorls on the right hand ( $J = 1.2$ ), the total number of whorls ( $J = 1.1$ ), the atd angle on the right palm ( $J = 0.7$ ), the number of whorls on the left hand ( $J = 0.5$ ). The correlation analysis between the dermatoglyphic indicators and the type of IAH inactivation showed that there are reliable connections between them ( $p < 0.05$ ), but their number differs significantly in groups. In patients with ineffective chemoprophylaxis, the number of correlations ( $n = 13$ ) exceeded that of the alternative group ( $n = 2$ ) by more than 6 times, which indicates significant structural phenotypic differences. **Conclusions.** There were significant correlations between the type of IAH inactivation and dermatoglyphic indicators, but the number of such connections was 6 times higher in children with ineffective chemoprophylaxis than in the alternative group. This indicates that a more pronounced integration of dermatoglyphic genes and the ability to neutralize IAH is a favorable moment in general, but negative in relation to the effectiveness of tuberculosis prevention.

**Keywords:** effectiveness of tuberculosis prevention with isoniazid; children; phenotypic signs; prognosis

## Особливості перебігу мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей за даними спостережень КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2»

**Резюме.** *Актуальність.* На тлі пандемії коронавірусної хвороби, асоційованої з SARS-CoV-2, у всьому світі у дітей реєструвалась значна кількість випадків хвороби, яка за клінічною картиною нагадувала хворобу Кавасакі і, зрештою, отримала назву «мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), асоційований з SARS-CoV-2». *Мета.* Порівняти клінічну картину, лабораторні показники та дані інструментального дослідження дітей з кавасакіподібним фенотипом MIS-C та з MIS-C з фенотипом шоку з випадками, які відповідали критеріям Центру з контролю та профілактики захворюваності (CDC) США. *Матеріали та методи.* У статті наведені результати ретроспективного аналізу історій хвороби 20 дітей віком від 2,5 до 16 років з кавасакіподібним фенотипом MIS-C та з MIS-C з фенотипом шоку, що пов'язані з коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2» протягом 2002–2021 років. *Результати.* За симптомами та патологічними станами ми розділили дітей на 2 групи. До I групи ввійшли діти з клінічними ознаками, які мали схожість із синдромом Кавасакі ( $n = 8$ ). Вони були класифіковані як пацієнти з кавасакіподібним фенотипом MIS-C. Лише у цій групі виникли такі ускладнення, як розширення та аневризми коронарних артерій. II групу становили пацієнти, які були класифіковані як MIS-C з фенотипом шоку ( $n = 12$ ). Вони мали більший відсоток ураження систем організму. У пацієнтів цієї групи частіше виникали ускладнення у вигляді шоку, плевриту та перитоніту. Крім того, у хворих з фенотипом шоку визначався вищий рівень лейкоцитів та нейтрофілів ( $p = 0,043$ ;  $p = 0,047$ ), а також вищий показник нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ( $p = 0,05$ ) порівняно з пацієнтами з кавасакіподібним фенотипом. *Висновки.* Наші результати вказують на те, що мультисистемний запальний синдром, пов'язаний з SARS-CoV-2 у дітей, характеризується широким спектром клінічних, лабораторних та інструментальних ознак. Крім того, наші результати підкреслюють, що діти з особливостями, які відповідають MIS-C з фенотипом шоку, як правило, мають тяжчий перебіг захворювання та більшу кількість ускладнень.

**Ключові слова:** діти; пандемія; коронавірусна хвороба; SARS-CoV-2; мультисистемний запальний синдром у дітей; фенотипи синдрому; наслідки

### Вступ

Мультисистемний запальний синдром у дітей (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) — це гіперзапальний синдром, який розвивається через 2–6 тижнів після перенесеної коронавірусної хвороби, асоційованої з SARS-CoV-2, і найчастіше уражає дітей віком від 5 до 14 років [1].

Вперше про захворювання COVID-19 повідомили в Азії. Початкові спостереження за розвитком пандемії свідчили про те, що у дітей, на відміну від дорослих, хвороба перебігає переважно в легкій або безсимптомній формах. Однак вже навесні 2020 року почали з'являтися повідомлення про збільшення у цілій низці країн Європи та американського континенту випадків

кавасакіподібних захворювань у дітей, які перенесли коронавірусну хворобу, асоційовану з SARS-CoV-2. У квітні було ідентифіковано першу серію випадків в Англії та Франції. Зростання кількості випадків кавасакіподібного захворювання спостерігалось у середньому через 2 тижні після піку захворюваності на COVID-19. Маркери SARS-CoV-2 було виявлено у 80 % дітей, у яких було встановлено діагноз хвороби Кавасакі [2]. І вже 15 травня 2020 року Європейський центр профілактики і контролю захворювань (ECDC) повідомив, що в цілій низці країн Європи спостерігається збільшення кількості випадків кавасакіподібних захворювань у дітей, асоційованих із коронавірусною хворобою.

Схожі випадки захворювання у дітей реєструвались також у США та Канаді. Так, за даними Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC), на 01.10.20 кількість випадків MIS-C у США перевищила 1000, а на 01.02.21 — 2000, зареєстровано 30 летальних випадків [3].

Спільною ознакою, за даними Національного центру імунізації та респіраторних хвороб США (NCIRD) (2021), було те, що всі діти, яким було встановлено діагноз MIS-C, або перенесли коронавірусну інфекцію за 2–3 тижні до появи симптомів кавасакіподібної хвороби та мали позитивні маркери коронавірусної інфекції (99 % випадків), або мали тісний контакт із хворим на COVID-19 протягом останнього місяця до появи симптомів MIS-C (1 % випадків).

Починаючи від осені 2020 року подібні випадки реєструвались і в Україні, зокрема і серед дітей, госпіталізованих до стаціонарів міста Києва.

CDC дав визначення цьому захворюванню, враховуючи його відмінності від типової хвороби Кавасакі, — синдром мультисистемної запальної відповіді.

У доступній літературі вказується, що хоча наявність прямого причинно-наслідкового зв'язку між COVID-19 та MIS-C не встановлена, проте наявність контакту з COVID-19 в анамнезі та епідеміологічний підйом кількості випадків MIS-C у районах із високим рівнем захворюваності на COVID-19 свідчать на користь того, що ці дві хвороби можуть бути пов'язані. У більшості дітей, яким було встановлено діагноз MIS-C, був виявлений імуноглобулін G (IgG) до SARS-CoV-2, але були відсутні антигени вірусу [5].

З клінічних ознак MIS-C у пацієнтів реєструвались: гарячка  $> 38^{\circ}\text{C}$  і тривалістю  $> 24$  годин, шкірно-слизові прояви, ураження шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, шок [6]. Лабораторні показники відповідали гіперзапальному синдрому. Також реєструвались лабораторні ознаки гіперкоагуляції, тромбоцитопенія та лімфоцитопенія [7, 10, 11]. Подальші клінічні спостереження дали можливість виділити різні варіанти перебігу захворювання, а саме MIS-C з фенотипом шоку та MIS-C з кавасакіподібним фенотипом [6].

Зважаючи на те, що клінічні ознаки та лабораторні показники MIS-C багато в чому збігаються з хворобою Кавасакі, синдромом токсичного шоку та іншими запальними розладами [8], своєчасне розпізнавання хвороби залишається проблемним, може призводити

до затримки в призначенні необхідного лікування пацієнту [9].

**Мета дослідження:** порівняти клінічну картину, лабораторні показники та дані інструментального дослідження дітей з кавасакіподібним фенотипом MIS-C та з MIS-C з фенотипом шоку з випадками, які відповідали критеріям Центру з контролю та профілактики захворюваності (CDC) США.

## Матеріали та методи

Було проведено аналіз 20 випадків захворювання дітей віком від 2,5 до 16 років, з яких 8 дітей з кавасакіподібним фенотипом MIS-C (I група) та 12 — з MIS-C з фенотипом шоку (II група), які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2». Проведено аналіз клініко-лабораторних показників та даних інструментального обстеження. У пацієнтів оцінювали значення лабораторних показників лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, тромбоцитів та нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення на 5–9-й день захворювання. Для проведення розрахунків та статистичного аналізу застосували статистичний пакет Statistical software EZR v. 1.54, використовуючи методи описової статистики. Було виконано інтервальну оцінку розподілу, визначено медіану (M), стандартне відхилення (SD), 95% довірчий інтервал (95% ДІ) та застосовано критерії Шапіро — Уїлка, Стюдента, Вілкоксона і тест Манна — Уїтні. Вірогідною вважали різницю при значенні похибки  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

У всіх пацієнтів була зареєстрована коронавірусна інфекція за 2–4 тижні до госпіталізації, що було підтверджено позитивними результатами обстеження за допомогою імуноферментного аналізу (у сироватці крові визначались IgG та/або IgM до антигенів коронавірусу SARS-CoV-2). Натомість у жодного пацієнта не було виявлено антигенів коронавірусу.

Лихоманка вище від  $38^{\circ}\text{C}$ , яка тривала довше, ніж 72 години, гіперексія, загальна слабкість, біль в м'язах, цефалгія реєструвались у всіх пацієнтів обох груп. Стоматит, гінгівіт відмічались у 7 (87,5 %) дітей I групи та 9 (75 %) — II групи. У всіх 8 (100 %) пацієнтів з кавасакіподібним фенотипом спостерігалась ін'єкція судин склер і кон'юнктиви, у II групі таке ураження органа зору мало місце лише у 9 (75 %) дітей. Полілімфаденопатія, переважно шийних лімфовузлів, також реєструвалась частіше у хворих I групи — у 6 (75 %) дітей, ніж у хворих II групи — у 5 (41,7 %) дітей.

Плямисто-папульозна висипка, гіперемія ступень ніг та кистей рук мали місце у 6 (75 %) пацієнтів I групи та лише у 6 (50 %) пацієнтів II групи (рис. 1, 2).

У хворих дітей з фенотипом шоку реєструвалось ураження більшої кількості органів і систем, ніж у пацієнтів з кавасакіподібним фенотипом MIS-C. Так, ураження  $\geq 4$  систем мало місце в 11 (91,7 %) хворих II групи та у 6 (75 %) хворих I групи. Також у пацієнтів II групи частіше спостерігались патологічні симптоми з боку органів травлення: у 10 (83,3 %) дітей реєструвалось біль у животі, у 4 (33,3 %) — нудота, у 2 (16,7 %) —





**Рисунок 1.** Ураження шкіри рук у дітей з MIS-C

діарея. Лише у 4 (50 %) пацієнтів I групи були скарги на біль у животі, а нудота і діарея в дітей I групи не реєструвались. У 5 (41,7 %) хворих з фенотипом шоку та лише у 2 (25 %) — з кавасакіподібним фенотипом було діагностовано плеврит, у 4 (33,3 %) та 3 (37,5 %) відповідно — перикардит. У 2 (16,7 %) дітей з фенотипом шоку також було зареєстровано перитоніт.

Ускладнення MIS-C з боку коронарних артерій (коронарит, аневризми) реєструвались лише серед пацієнтів з кавасакіподібним фенотипом — у 3 (37,5 %) дітей цієї групи.

При оцінці середнього рівня лімфоцитів у дітей з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом ми провели перевірку розподілу показників на нормальність за критерієм Шапіро — Уїлка. Розподіл не відрізняється від нормального на рівні значимості  $p > 0,1$  для показників пацієнтів обох груп.

Інтервальна характеристика середніх значень лімфоцитів у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом на 5–9-й день захворювання наведена у табл. 1 та на рис. 3.

Відповідно до проведеної інтервальної оцінки значень лімфоцитів була виявлена тенденція до вищих показників у дітей з кавасакіподібним фенотипом порівняно з пацієнтами з фенотипом шоку ( $p < 0,1$  за критерієм Стьюдента).

Також для розрахунку показників двох вибірок ми розраховали критерій Манна — Уїтні в біостатистичному пакеті за формулою:

$$U = NM + \frac{N(N+1)}{2} - \sum_{k_i} \text{Rank}(x_i).$$



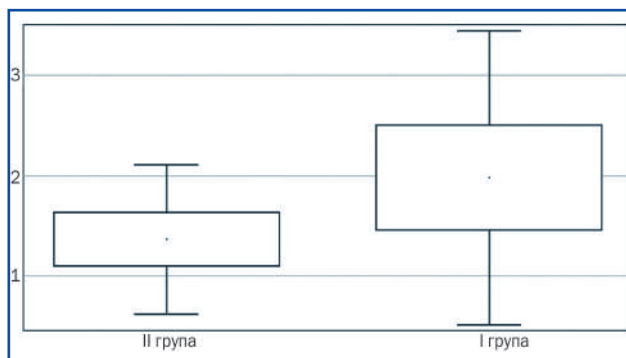
**Рисунок 2.** Ураження шкіри ніг у дітей з MIS-C

Значення  $U$  дорівнює 8. Критичне значення  $U$  при  $p < 0,05$  дорівнює 2. Тому результат не є значимим при  $p < 0,05$ .

При оцінці середнього рівня нейтрофілів за критерієм Шапіро — Уїлка розподіл не відрізняється від нормального на рівні значимості  $p > 0,1$  для показників пацієнтів обох груп.

Інтервальна характеристика середніх значень нейтрофілів у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом на 5–9-й день захворювання наведена у табл. 1 та на рис. 4.

Відповідно до проведеної інтервальної оцінки значень нейтрофілів, у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку спостерігались вищі показники, ніж у дітей з кавасакіподібним фенотипом MIS-C ( $p = 0,043$  за критерієм Стьюдента).



**Рисунок 3.** Інтервальна оцінка середніх значень лімфоцитів у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом

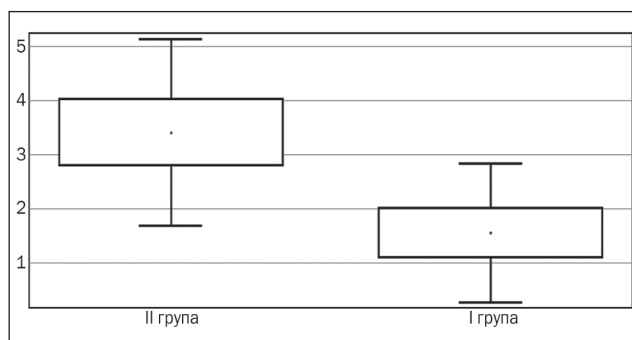


За результатами проведеного розрахунку критерію Манна — Уїтні була виявлена статистично вірогідна різниця між показниками нейтрофілів в обох групах. Значення  $U$  дорівнює 2. Критичне значення  $U$  при  $p < 0,05$  дорівнює 2. Отже, результат є значущим при  $p < 0,05$ .

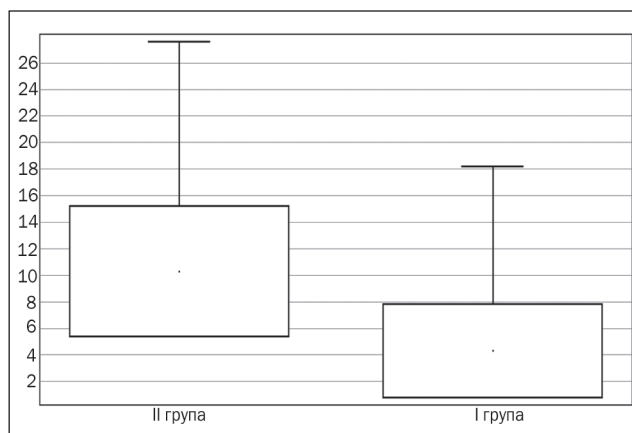
При оцінці розподілу на нормальність показника нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення за критерієм Шапіро — Уїлка для змінної MIS-C з фенотипом шоку розподіл не відрізнявся від нормального,  $p > 0,1$ . Для змінної з кавасакіподібним фенотипом MIS-C розподіл відрізнявся від нормального на рівні значимості  $p = 0,01$ , тому для розрахунку в цьому випадку використали закон розподілу, відмінний від нормального.

Інтервальна характеристика середніх значень нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом на 5–9-й день захворювання наведена у табл. 1 та на рис. 5.

Відповідно до проведеної інтервальної оцінки значень нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку спостерігались вищі показники, ніж у дітей з кавасакіподібним фенотипом MIS-C ( $p = 0,05$  за критерієм Вілкоксона).



**Рисунок 4.** Інтервальна оцінка середніх значень нейтрофілів у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом (вказані медіана, стандартне відхилення, 95% ДІ)



**Рисунок 5.** Інтервальна оцінка середніх значень нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом (вказані медіана, стандартне відхилення, 95% ДІ)

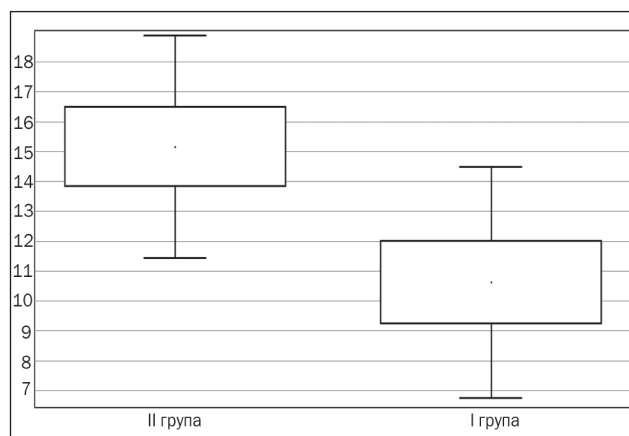
За результатами проведеного розрахунку критерію Манна — Уїтні була виявлена статистично вірогідна різниця між показниками нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом. Значення  $U$  дорівнює 2. Критичне значення  $U$  при  $p < 0,05$  дорівнює 2. Отже, результат є значущим при  $p < 0,05$ .

При оцінці середнього рівня лейкоцитів за критерієм Шапіро — Уїлка розподіл не відрізняється від нормального на рівні значимості  $p > 0,1$  для показників пацієнтів обох груп.

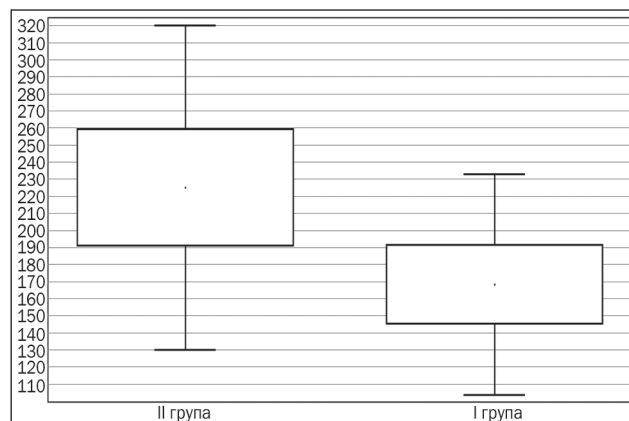
Інтервальна характеристика середніх значень лейкоцитів у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом на 5–9-й день захворювання наведена у табл. 1 та на рис. 6.

Відповідно до проведеної інтервальної оцінки значень лейкоцитів у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку спостерігались вищі показники, ніж у дітей з кавасакіподібним фенотипом MIS-C ( $p = 0,047$  за критерієм Стьюдента).

За результатами проведеного розрахунку критерію Манна — Уїтні була виявлена статистично вірогідна різниця між показниками лейкоцитів у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом.



**Рисунок 6.** Інтервальна оцінка середніх значень лейкоцитів у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом



**Рисунок 7.** Інтервальна оцінка середніх значень тромбоцитів у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом

**Таблиця 1. Інтервальна оцінка середніх значень лабораторних показників у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом**

Змінна	Кількість	Me ± SD	Мінімум	Максимум	Лів. (95% ДІ)	Прав. (95% ДІ)
<i>MIS-C з фенотипом шоку</i>						
Лімфоцити	5	1,37 ± 0,59	0,476	1,998	0,63	2,11
Нейтрофіли	5	3,41 ± 1,388	2,084	5,577	1,686	5,134
Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення	5	10,30 ± 4,95	6,8	27,6	6,8	27,6
Лейкоцити	5	15,3 ± 3,01	11,5	18,8	11,43	18,89
<i>Кавасакіподібний фенотип MIS-C</i>						
Лімфоцити	5	1,98 ± 1,18	0,28	3,4	0,52	3,44
Нейтрофіли	5	1,556 ± 1,033	0,274	3,024	0,2729	2,839
Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення	5	4,30 ± 3,55	3,1	18,2	3,1	18,2
Лейкоцити	5	10,62 ± 3,11	5,6	13,7	6,76	14,48

типом. Значення U дорівнює 2. Критичне значення U при  $p < 0,05$  дорівнює 2. Отже, результат є значущим при  $p < 0,05$ .

При оцінці середнього рівня тромбоцитів за критерієм Стюдента відмінність середніх не є статистично значимою ( $p = 0,208$ ). За результатами проведеного розрахунку критерію Манна — Утні вірогідної різниці не виявлено. Значення U дорівнює 6. Критичне значення U при  $p < 0,05$  дорівнює 2. Тому результат незначущий при  $p < 0,05$ .

Інтервальна характеристика середніх значень тромбоцитів у пацієнтів з MIS-C з фенотипом шоку та кавасакіподібним фенотипом на 5–9-й день захворювання наведена на рис. 7.

## Висновки

Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), асоційований з SARS-CoV-2, має переважно тяжкий перебіг, характеризується варіабельністю клінічних симптомів.

Аналіз клініко-лабораторних особливостей перебігу мультисистемного запального синдрому дозволяє виділити 2 варіанти перебігу захворювання: з кавасакіподібним фенотипом і з фенотипом шоку.

Діти, у яких реєструвався MIS-C з фенотипом шоку, мали більш тяжкий перебіг захворювання, у них була уражена більша кількість органів і систем, у них частіше виникали ускладнення у вигляді перикардиту, плевриту та перитоніту.

У хворих з фенотипом шоку визначався вищий рівень лейкоцитозу та нейтрофілозу, а також нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, ніж у хворих з кавасакіподібним фенотипом. У хворих з фенотипом шоку виявлена тенденція до нижчих показників лімфоцитів порівняно з хворими з кавасакіподібним фенотипом. Відмінність середніх показників тромбоцитів між обома групами не є статистично значимою.

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

**Інформація про фінансування.** Робота проводилась коштами ресурсів авторів проекту.

## Список літератури

1. Tiwari V., Daniel A.A. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Year in Review. *Eur. J. Rheumatol.* 2022 Jul. 9(3). 167-175. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2022.21114>.
2. Dolnikoff M., Ferranti J.F., de Almeida Monteiro R.A., Duarte-Neto A.N., Gomes-Gouvêa M.S., Viu Degaspere N., et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Oct. 4(10). 790-794. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30257-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30257-1).
3. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). February 8, 2021.
4. Godfred-Cato S., Abrams J.Y., Balachandran N., Jaggi P., Jones K., Rostad C.A., et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2022 Apr 1. 41(4). 315-323. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003449>.
5. Waseem M., Shariff M.A., Tay E.T., Mortel D., Savadkar S., Lee H., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J. Emerg. Med.* 2022 Jan. 62(1). 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.07.070>.
6. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., Oster M.E., Conklin L., Abrams J., et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 14. 69(32). 1074-1080. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>.
7. Silva Luz M., Lemos F.F.B., Rocha Pinheiro S.L., Marques H.S., de Oliveira Silva L.G., Calmon M.S., et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: Insights in pathogenesis and clinical management. *World J. Virol.* 2023. 12(3). 193-203. PMID: 37396702. DOI: 10.5501/wjv.v12.i3.193.
8. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., Rosenthal E.M., Muse A., Rowlands J., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N. Engl. J. Med.* 2020. 383. 347-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>.

9. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. Available at: Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN) Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.

10. Belay E.D., Abrams J., Oster M.E., et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflamma-

tory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr.* 2021. 175(8). 837-845. PubMed.

11. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. *Scientific Brief. WHO* 15.5.2020 1.

Отримано/Received 03.02.2024

Рецензовано/Revised 13.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2024 ■

#### Information about authors

O.R. Buts, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alexandrabut@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8603-7722>

O.V. Korbut, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oksana7\_korbut@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7654-6224>

H.H. Yukhymenko, PhD, Assistant at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: uchimenkogalina@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-7935-3114>

O.A. Dmytryieva, PhD, Assistant at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Idmityrina@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-5256-9768>

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>

Luiza Shcherbakova, student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: luyiza1607@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0000-5633-8383>

**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 resources of the project authors.

O.R. Buts, O.V. Korbut, H.H. Yukhymenko, O.A. Dmytryieva, I.Y. Seryakova, L.S. Shcherbakova  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Characteristics of the course of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children according to the observations of the Kyiv City Children's Clinical Hospital 2

**Abstract. Background.** In the context of coronavirus diseases 2019 (COVID-19) pandemic associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a significant number of cases resembling Kawasaki disease in children have been reported worldwide and eventually termed "multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2". Objective: to compare the clinical presentation, laboratory findings, and instrumental examination data in children with Kawasaki-like MIS-C phenotype and MIS-C with a shock phenotype with cases, which met the US Centers for Disease Control and Prevention criteria. **Materials and methods.** The article presents the results of a retrospective analysis of the disease histories in 20 children aged 2.5 to 16 years with a Kawasaki-like MIS-C phenotype and with MIS-C with a shock phenotype associated with SARS-CoV-2 infection who were hospitalized in the MNPE "Kyiv City Children's Clinical Hospital 2" in 2002–2021. **Results.** Patients were divided into 2 groups according to symptoms and pathological conditions. Group I included children with clinical signs similar to the Kawasaki disease (n = 8). They were classified as those with

Kawasaki-like MIS-C phenotype. Complications such as coronary artery dilatations and aneurysms occurred only in this group. Group II consisted of patients (n = 12) who were classified as those with MIS-C with a shock phenotype. Children in this group had a higher number of involved organ systems, were more likely to have shock, pleuritis, peritonitis, and a higher prevalence of abdominal pain. Furthermore, they exhibited elevated levels of leukocytes and neutrophils (p = 0.043; p = 0.047), along with a higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (p = 0.05), compared to the patients with Kawasaki-like phenotype. **Conclusions.** Our results suggest that multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in children is characterized by a wide range of clinical, laboratory and instrumental signs. Moreover, our findings highlight that children with features that correspond to MIS-C with a shock phenotype tend to have a more severe course of the disease and a higher rate of complications.

**Keywords:** children; pandemic; coronavirus disease; SARS-CoV-2; multisystem inflammatory syndrome in children; syndrome phenotypes; consequences

## Біоелектричний фазовий кут та його взаємозв'язок з показниками компонентного складу тіла у дітей

**Резюме. Актуальність.** Проблема саркопенії стає все більш актуальною для дітей, але її взаємозв'язок з фазовим кутом (ФК) біоімпедансного аналізу ще не до кінця з'ясований. **Мета:** дослідити зв'язок між ФК та компонентним складом тіла у дітей віком від 8 до 14 років. **Матеріали та методи.** Використовувалися дані біоімпедансного аналізу, кореляційний та регресійний аналіз. **Результати.** У ході дослідження виявлено, що у дівчаток показник ФК корелює з вмістом жиру (BF, %) і скелетних м'язів (SM, % та саркопенічний індекс (SI)) з коефіцієнтами кореляції відповідно 0,36; 0,43 та 0,34. Крім того, регресійний аналіз показав, що SI відіграє значну роль у визначенні ФК у дівчаток, пояснюючи 18,18 % дисперсії. У хлопчиків також спостерігався позитивний зв'язок між ФК та SI, з коефіцієнтом кореляції 0,63, і SI відіграв ключову роль у визначенні ФК, пояснюючи 40,39 % дисперсії. Також було виявлено, що вміст скелетних м'язів (SM, %) має слабший, але статистично значущий вплив на ФК в обох статей, пояснюючи 14,70 % дисперсії у дівчат та 7,17 % у хлопчиків. Загальна маса тіла (BM) також показала слабку, але статистично значущу кореляцію з ФК у дівчаток і хлопчиків. Подальший аналіз показав, що зв'язок між ФК та компонентним складом тіла виявляється суттєвим, зокрема у відведеннях H-L, де показник ФК більше залежав від вмісту скелетних м'язів, вказуючи на важливість розгляду цього параметра при оцінці фізіологічного стану тіла у дітей. **Висновки.** Результати цього дослідження підкреслюють важливість фазового кута як маркера для оцінки складу тіла у дітей. Визначений позитивний зв'язок між ФК і складом тіла свідчить про потенційну корисність ФК для визначення саркопенії та здоров'я м'язово-скелетної системи. Для подальшого використання ФК у клінічній практиці стандартизація методології вимірювання і створення референтних баз даних є необхідними.

**Ключові слова:** фазовий кут; склад тіла; діти; саркопенія; кореляція; регресійний аналіз

### Вступ

Біоімпедансний аналіз (БІА) — це широко використовуваний простий і неінвазивний метод оцінки складу тіла, який базується на вимірюванні електричних характеристик тканин при проходженні через них слабого високочастотного електричного струму. На основі цих параметрів були запропоновані емпірично отримані прогностичні рівняння, які дозволяють кількісно оцінити загальний вміст води, жиру та безжирових мас в організмі людини [1]. У цих рівняннях поряд з фізичним показником імпедансу використовуються антропометричні параметри пацієнта, а також його стать, вік та маса тіла. З'ясувалося, що рівняння та граничні значення показників компонентного складу

тіла залежать також від популяції обстежених та конкретного пристрою [2]. Водночас фізіологічне значення первинних (математично не опрацьованих) параметрів БІА залишається вивченим недостатньо. Перш за все це стосується фазового кута (ФК), який визначається як  $\arctg(X_c/R) \times (180/\pi)$ , де  $X_c$  — реактивність тканини, а  $R$  — її електричний опір [3]. ФК характеризує затримку (lag) високочастотного змінного струму при проходженні його через тканини від одного електрода до іншого, яка, у свою чергу, детермінується конденсаторними властивостями клітинних мембран. Тому вважається, що ФК відображає функціональний стан і цілісність тканин на клітинному рівні їх організації. У зв'язку з цим робляться спроби обґрунтувати



доцільність використання ФК як маркера оксидативного стресу [4], прогностичного критерію результативності спортсменів [5], незалежного предиктора хронічної патології опорно-рухового апарату у людей похилого віку [6].

У літературі практично відсутні дослідження діагностичної цінності цього показника у педіатричній практиці. З теоретичної точки зору, ФК детермінується перш за все кількістю клітин, через які проходить зондуєчий електричний струм, співвідношенням позаклітинної та внутрішньоклітинної води та цілісності клітинних мембран [7]. Зміни цих параметрів при патологічних процесах в організмі мають неспецифічний характер, тому ФК не може вважатися надійним діагностичним маркером конкретного захворювання. Однак можна припустити, що рівень і динаміка цього показника корелюють з динамікою патологічного процесу і мають прогностичне значення. Це припущення підтверджується дослідженнями [8–10], у яких встановлено, що низькі значення ФК асоціюються з несприятливим прогнозом при різних хронічних захворюваннях та з низькими показниками сили скелетних м'язів [11]. Згідно з висновками Європейської робочої групи з саркопенії у людей похилого віку, ФК можна розглядати як індекс загальної якості м'язів [12]. Водночас недостатньо з'ясоване співвідношення ФК з показниками компонентного складу тіла залежно від віку та статі, у тому числі в дітей та підлітків.

**Метою** даного дослідження було дослідити взаємозв'язок між ФК та показниками компонентного складу тіла у практично здорових дітей підліткового віку, отриманими шляхом біоімпедансного обстеження.

## Матеріали та методи

До дослідження було залучено 94 дитини віком від 8 до 14 років (45 дівчаток та 49 хлопчиків), які проходили 14-денну реабілітацію на базі Закарпатського обласного дитячого санаторію «Малятко». Усі діти на момент обстеження були здорові за даними клінічного огляду і фізикального обстеження. Критеріями виключення із дослідження була наявність генетичних синдромів, пов'язаних із ожирінням, ендокринних розладів, що призводять до ожиріння, медикаментозного ожиріння та нервово-м'язової патології, що впливає на якість та вміст м'язів. Дослідження було проведено з дотриманням основних біоетичних норм Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації про права людини, Міжнародного кодексу медичної етики та законів України.

Компонентний склад тіла визначали за допомогою біоелектричного імпедансного аналізатора TANITA MC-780 MA (Японія). Вимірювання проводили за стандартною схемою у положенні пацієнта стоячи. Діти були одягнуті в спортивні костюми, вага яких була виміряна попередньо і вводилась в прилад з метою корекції вимірюваної маси тіла. Використовували восьмиелектродну схему вимірювання, при якій 2 пари кругових електродів контактують з підшвами пацієнта, а 2 пари ручних електродів пацієнт тримає в долонях з опущеними вниз руками. Процедура вимірювання тривала приблизно 20–25 секунд.

Прилад дозволяє автоматично отримати наступні показники: масу тіла (M, кг), індекс маси тіла (ІМТ, кг/м<sup>2</sup>), абсолютний (BF, кг), та відносний (BF, %) вміст

**Таблиця 1. Середні значення показників компонентного складу тіла та фазового кута в обстежених вибірках (M ± SD)**

Показники компонентного складу тіла	Дівчатка (n = 45)	Хлопчики (n = 49)	P
M, кг	51,81 ± 16,08	54,18 ± 19,24	0,517
L, м	1,53 ± 0,14	1,54 ± 0,16	0,602
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,80 ± 4,59	22,09 ± 4,31	0,750
BF, кг	15,73 ± 7,67	14,63 ± 7,22	0,477
BF, %	29,16 ± 6,34	26,00 ± 6,51	0,019
SM, кг	20,32 ± 5,28	22,49 ± 7,29	0,098
SM, %	39,96 ± 3,78	41,88 ± 3,69	0,015
SI, кг/м <sup>2</sup>	5,91 ± 1,05	6,70 ± 1,38	0,002
BW, кг	26,16 ± 6,67	28,92 ± 9,40	0,102
BM, кг	1,845 ± 0,463	2,061 ± 0,598	0,052
<b>Фазовий кут, градуси</b>			
H-L	5,111 ± 0,360	5,282 ± 0,435	0,041
RL	5,180 ± 0,533	5,451 ± 0,689	0,035
LL	5,102 ± 0,527	5,320 ± 0,666	0,080
RH	5,293 ± 0,409	5,482 ± 0,383	0,024
LH	5,113 ± 0,413	5,261 ± 0,445	0,098
L-L	5,284 ± 0,529	5,552 ± 0,698	0,065

загального жиру, абсолютний (SM, кг) та відносний (SM, %) вміст скелетних м'язів, саркопенічний індекс (SI, кг/м<sup>2</sup>), абсолютний вміст води (BW, кг), абсолютну масу кісткової тканини (BM, кг). Зріст (L, м) вимірювали за допомогою ростоміра GIMA (Італія).

Для кількісної оцінки ФК використовували його інтегральне значення в градусах, виміряне при частоті зондування струмом 50 кГц між верхніми та нижніми електродами (H-L), а також регіональні значення залежно від локалізації електродів: RL, LL, RH, LH, L-L.

Взаємозв'язок між показниками ФК та компонентного складу тіла досліджували методом кореляційного та регресійного аналізу окремо для 2 вибірок обстежених, сформованих за статевою ознакою, за допомогою статистичного програмного пакета Minitab® 21.3.1 (freeware version).

## Результати

Порівняння середніх групових значень показників компонентного складу тіла у 2 вибірках обстежених (табл. 1) дозволило виявити статистично значущі відмінності між дівчатками і хлопчиками тільки за відносними показниками вмісту жиру та скелетних м'язів (BF, %, SM, % та SI), тоді як абсолютні значення маси тіла, ІМТ, вмісту жиру, скелетних м'язів, води та кісткової тканини статистично вірогідно між групами не відрізнялись. При цьому найбільш чутливим щодо компонентного складу тіла показником виявився саркопенічний індекс, який у хлопчиків був на 0,79 кг/м<sup>2</sup> (11,8 %) вищим, ніж у дівчаток, з вірогідністю  $p = 0,002$ .

Загальний показник фазового кута (H-L) у хлопчиків був статистично вірогідно вищим, ніж у дівчаток, на 0,171° ( $p = 0,041$ ). Окрім того, статистично вірогідні відмінності продемонстрували показники регіонального фазового кута у відведеннях RL та RH, які перевищували аналогічний показник у дівчаток відповідно на 0,271° ( $p = 0,035$ ) та 0,189° ( $p = 0,024$ ).

У табл. 2 наведено результати крос-кореляційного аналізу залежності між показниками компонентного складу тіла та фазового кута, які виявилися найбільш інформативними щодо виявлення відмінності між обстеженими вибірками дівчаток та хлопчиків. Як свідчать отримані дані, у дівчаток показники фазового кута у відведеннях H-L та RL позитивно і статистично віро-

гідно корелювали з усіма досліджуваними параметрами компонентного складу тіла. При цьому найвищі показники кореляції знайдено для пар H-L і SI ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,002$ ) та RL і SI ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,004$ ).

У хлопчиків статистично вірогідна позитивна кореляція знайдена між значеннями фазового кута у відведеннях H-L та RL і відносними показниками скелетних м'язів SM, % та SI. На відміну від дівчаток у хлопчиків не виявлено вірогідного кореляційного зв'язку між показниками фазового кута у всіх відведеннях та відносним вмістом жиру. Найвищі коефіцієнти кореляції були знайдені для пар H-L і SI ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,001$ ) та RL і SI ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,004$ ).

Взаємозв'язок між тими парами параметрів, які продемонстрували статистично вірогідну кореляцію, був досліджений за допомогою мультифакторного регресійного аналізу. У такій схемі аналізу показник фазового кута приймався за функцію ( $y$ ), яка залежить від трьох змінних ( $x_1$ ,  $x_2$ , та  $x_3$ ). Як функція приймалося значення фазового кута у відведеннях H-L та RL, а як змінні — показники BF, %, SM, % та SI. Отримані рівняння регресійної моделі дозволяють не тільки з'ясувати характер взаємозв'язку, але й кількісно оцінити вплив змінних на функцію. Регресійні моделі досліджувалися окремо у вибірках дівчаток та хлопчиків.

Згідно з результатами мультифакторного регресійного аналізу (рис. 1) у дівчаток ФК як у відведеннях H-L, так і RL найбільш суттєво залежить від саркопенічного індексу (SI). Його впливом пояснюється відповідно 18,18 та 17,50 % дисперсії ФК. У хлопчиків також найбільш суттєвим чинником, який впливав на значення ФК у відведеннях H-L та RL, було значення SI, від якого залежало відповідно 39,43 і 40,39 % дисперсії ФК.

## Обговорення

Взаємозв'язок між ФК та показниками компонентного складу тіла на сьогодні залишається недостатньо з'ясованим. Результати різних авторів, які вивчали це питання, є суперечливими. Так, в огляді літератури, присвяченої цьому питанню, повідомляється, що чіткий позитивний кореляційний зв'язок між ФК і жировою масою тіла продемонстровано у 9 дослідженнях; 11 авторів повідомили про негативний кореляційний

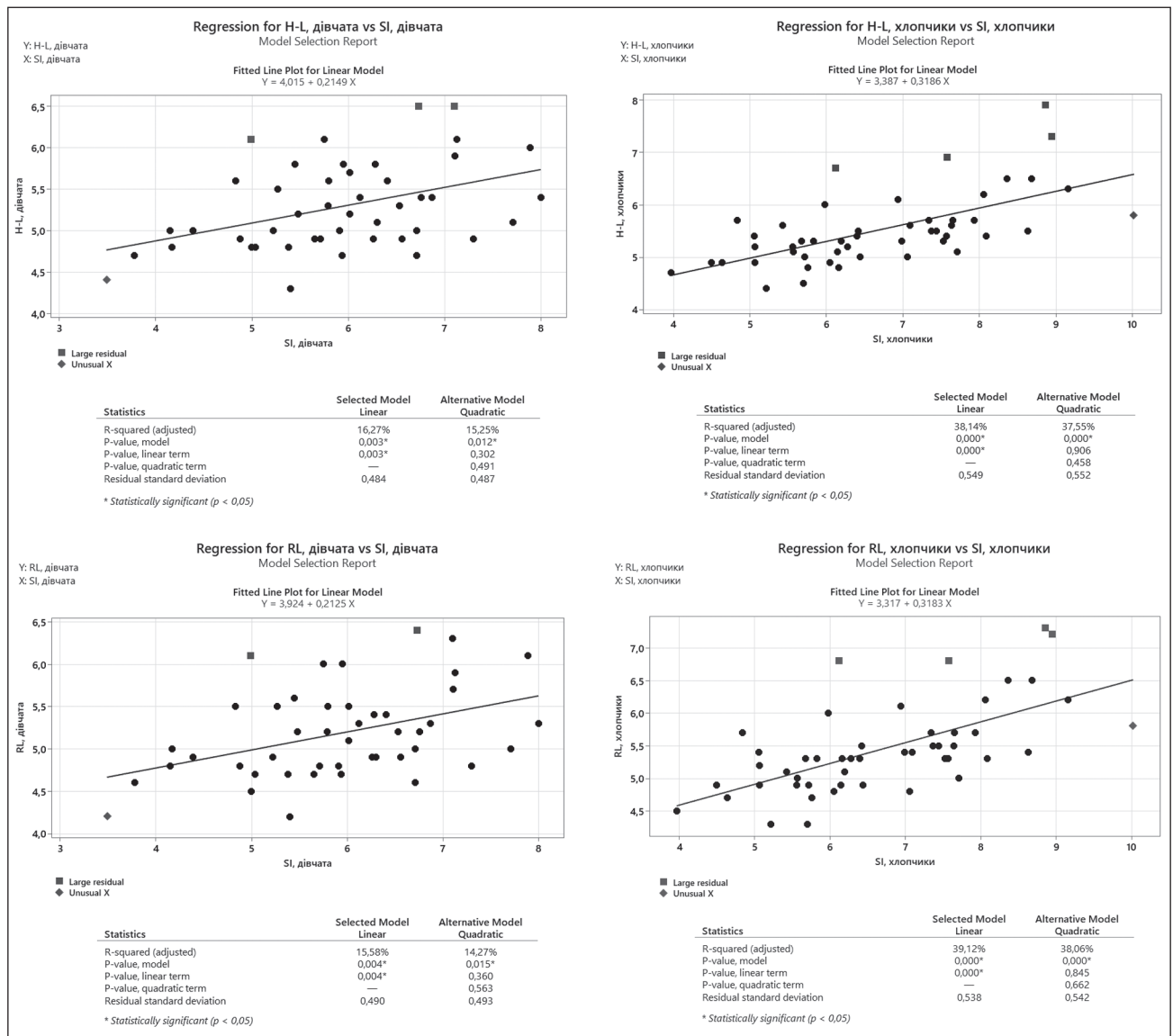
**Таблиця 2. Дані крос-кореляційного аналізу залежності показників фазового кута від показників компонентного складу тіла ( $r$  — коефіцієнт кореляції за Пірсоном,  $p$  — рівень статистичної вірогідності)**

	Дівчатка (n = 45)					
	BF, %		SM, %		SI	
	r	P	r	P	r	P
H-L	0,33	0,029	0,36	0,016	0,43	0,003
RL	0,38	0,009	0,43	0,003	0,42	0,004
RH	0,04	0,797	-0,07	0,629	0,09	0,561
	Хлопчики (n = 49)					
H-L	0,12	0,429	0,34	0,018	0,64	0,001
RL	0,27	0,057	0,44	0,003	0,63	0,001
RH	0,01	0,921	0,09	0,549	0,05	0,732

зв'язок, а 11 — не виявили жодного зв'язку [13]. На нашу думку, напрямок і сила зв'язку між ФА і жировою масою тіла, ймовірно, залежать від характеристик популяції, як-от стан здоров'я, вік, стать і стадія дозрівання. Крім того, однією з причин суперечливих результатів є велика різноманітність методів, які використовувались для оцінки жирової маси. У нашому дослідженні, яке стосувалося практично здорових дітей у віковому діапазоні 8–14 років, встановлено, що у дівчаток ФК позитивно корелює з вмістом загального жиру (BF, %). А регресійний аналіз показав, що BF, % є суттєвим чинником формування ФК, оскільки він впливає на 17–18 % дисперсії цього параметра. У вибірці хлопчиків статистично значимого зв'язку між ФК та вмістом жиру нами не виявлено.

Що ж стосується взаємозв'язку між ФК та показниками вмісту м'язів, то більшість авторів погоджується з тим, що ФК суттєво відрізняється між людьми з високим або низьким рівнем м'язової маси. У низці до-

сліджень знайдено помірну позитивну кореляцію між ФК та безжировою масою, а також значні відмінності за цим параметром між добре тренованими бодібілдерами та здоровими особами [14, 15]. Отримані нами дані узгоджуються із цими результатами. Причому аналогічний позитивний кореляційний зв'язок між ФК та вмістом скелетних м'язів був знайдений в обох вибірках обстежених нами дівчаток та хлопчиків. Дещо вищі коефіцієнти кореляції були отримані у групі хлопчиків. Привертає увагу те, що найвищі коефіцієнти кореляції з ФК та найбільший ступінь впливу на нього продемонстрував саркопенічний індекс (SI). Відомо, що цей показник отримують шляхом ділення суми абсолютної маси всіх чотирьох кінцівок на квадрат зросту в метрах. Очевидно, що розрахована за даними біоімпедансометричного обстеження маса м'язів кінцівок більш точно відображає цей компонент складу тіла, ніж загальну м'язову масу, яка враховує також м'язи тулуба. Аргументом на користь цієї гіпотези є суттєва різниця



**Рисунок 1. Регресійний аналіз залежностей між показниками фазового кута у відведеннях H-L та RL і саркопенічним індексом (SI)**

між коефіцієнтами кореляції для пар H-L і SM, %, RL і SM, % та H-L і SI, RL і SI як у дівчаток, так і у хлопчиків.

Тісний зв'язок між загальним і регіональними значеннями ФК та вмістом скелетних м'язів становить значний інтерес у контексті проблеми саркопенії, яка стала актуальною не тільки для людей похилого віку, але й для дитячої популяції [16]. Для діагностики саркопенії необхідне комплексне обстеження з використанням методів визначення компонентного складу тіла, визначення силових характеристик скелетних м'язів та оцінка функціонального стану організму в цілому. Вимірювання ФК могло б стати простою і доступною альтернативою цим методам і використовуватися як інструмент скринінгового масового обстеження дитячих колективів. Але для цього необхідне формування бази референтних значень цього показника, диференційованих за статтю та віком дітей. На сьогодні методика вимірювання фазового кута далека від стандартизації, яка б дозволяла порівнювати отримані різними авторами дані і розробляти на цій основі діагностичні та прогностичні критерії.

Наприклад, вимірювання імпедансу всього тіла (від кисті до стопи) можна проводити в положенні обстежуваного лежачи, сидячи або лежачи на спині з використанням гелевих електродів, що приклеюються до шкіри, або ж за допомогою контактних пластин або ручок з нержавіючої сталі. Різні конфігурації вимірювання впливають на результати [17]. У нашому дослідженні ФК вимірювали у вертикальному положенні тіла з використанням стандартних контактних електродів пластинчатого типу, попередньо обезжирених етиловим спиртом. Тому отримані нами значення ФК для обстеженого контингенту можна використовувати як референтні показники тільки для таких умов обстеження.

## Висновки

1. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між показниками фазового кута у відведеннях H-L і показниками вмісту скелетних м'язів SM, % та SI у практично здорових дівчат та хлопчиків віком 8–14 років. Коефіцієнти кореляції становили відповідно 0,36; 0,43 та 0,34; 0,63.

2. За даними регресійного аналізу, від показника SI залежать 18,18 % дисперсії фазового кута у відведеннях H-L у дівчаток та 40,39 % дисперсії фазового кута у відведеннях H-L у хлопчиків, що вказує на високу інформативність фазового кута як маркера вмісту скелетних м'язів в організмі.

3. Для практичного використання фазового кута як діагностичного критерію кількості та якості скелетних м'язів необхідне створення великої бази референтних даних і стандартизація методики його вимірювання.

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

**Інформація про фінансування.** Дослідження виконане без грантової підтримки.

**Інформація про внесок кожного автора.** Паламарчук О.С. — дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Горленко О.М. — аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Сливка Я.І., Дербак М.А. — збір матеріалу, аналіз отриманих даних; Рішко О.А. — аналіз отриманих даних.

## Список літератури

- Kyle U.G., Genton L., Karsegard L., Slosman D.O., Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years. *Nutrition*. 2001 Mar. 17(3). 248–53. doi: 10.1016/s0899-9007(00)00553-0.
- Campa F., Toselli S., Mazzilli M., Gobbo L.A., Coratella G. Assessment of Body Composition in Athletes: A Narrative Review of Available Methods with Special Reference to Quantitative and Qualitative Bioimpedance Analysis. *Nutrients*. 2021 May 12. 13(5). 1620. doi: 10.3390/nu13051620.
- Ward L.C. Electrical Bioimpedance: From the Past to the Future. *J. Electr. Bioimpedance*. 2021 Mar 30. 12(1). 1–2. doi: 10.2478/joeb-2021-0001.
- da Silva B.R., Gonzalez M.C., Cereda E., Prado C.M. Exploring the potential role of phase angle as a marker of oxidative stress: A narrative review. *Nutrition*. 2022 Jan. 93. 111493. doi: 10.1016/j.nut.2021.111493.
- Campa F., Toselli S., Mazzilli M., Gobbo L.A., Coratella G. Assessment of Body Composition in Athletes: A Narrative Review of Available Methods with Special Reference to Quantitative and Qualitative Bioimpedance Analysis. *Nutrients*. 2021 May 12. 13(5). 1620. doi: 10.3390/nu13051620.
- Uemura K., Doi T., Tsutsumimoto K., Nakakubo S., Kim M.J., Kurita S., et al. Predictivity of bioimpedance phase angle for incident disability in older adults. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Feb. 11(1). 46–54. doi: 10.1002/jcsm.12492.
- Lukaski H.C., Kyle U.G., Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2017 Sep. 20(5). 330–339. doi: 10.1097/MCO.0000000000000387.
- Bering T., Diniz K.G.D., Coelho M.P.P., de Souza A.C.M., de Melo L.F., Vieira D.A., et al. Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Measurements in Chronic Hepatitis C: Clinical Relevance of Fat-Free Mass and Phase Angle Evaluation. *Nutr. Clin. Pract.* 2018 Apr. 33(2). 238–246. doi: 10.1177/0884533617728487.
- de Blasio F., Di Gregorio A., de Blasio F., Bianco A., Bellofiore B., Scalfi L. Malnutrition and sarcopenia assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to international diagnostic criteria, and evaluation of raw BIA variables. *Respir. Med.* 2018 Jan. 134. 1–5. doi: 10.1016/j.rmed.2017.11.006.
- Pena N.F., Mauricio S.F., Rodrigues A.M.S., Carmo A.S., Coury N.C., Correia M.I.T.D., et al. Association Between Standardized Phase Angle, Nutrition Status, and Clinical Outcomes in Surgical Cancer Patients. *Nutr. Clin. Pract.* 2019 Jun. 34(3). 381–386. doi: 10.1002/ncp.10110.
- Norman K., Wirth R., Neubauer M., Eckardt R., Stobäus N. The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 2015 Feb. 16(2). 173.e17–22. doi: 10.1016/j.jamda.2014.10.024.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1. 48(1). 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.



13. Martins P.C., Alves Junior C.A.S., Silva A.M., Silva D.A.S. Phase angle and body composition: A scoping review. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2023 Aug. 56. 237-250. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.05.015.

14. Gonzalez M.C., Barbosa-Silva T.G., Bielemann R.M., Gallagher D., Heymsfield S.B. Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016 Mar. 103(3). 712-6. doi: 10.3945/ajcn.115.116772.

15. Piccoli A., Pastori G., Codognotto M., Paoli A. Equivalence of information from single frequency v. bioimpedance spectroscopy in bodybuilders. *Br. J. Nutr.* 2007 Jan. 97(1). 182-92. doi: 10.1017/S0007114507243077.

16. Zembura M., Matusik P. Sarcopenic Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022 Jun 1. 13. 914740. doi: 10.3389/fendo.2022.914740.

17. Dupertuis Y.M., Pereira A.G., Karsegard V.L., Hemmer A., Biolley E., Collet T.H., et al. Influence of the type of electrodes in the assessment of body composition by bioelectrical impedance analysis in the supine position. *Clin. Nutr.* 2022 Nov. 41(11). 2455-2463. doi: 10.1016/j.clnu.2022.09.008.

Отримано/Received 06.02.2024

Рецензовано/Revised 16.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2024 ■

#### Information about authors

O.S. Palamarchuk, PhD, Associate Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty № 2, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: olga.palamarchuk@uzhnu.edu.ua; phone: +380 (50) 949-43-33; <https://orcid.org/0000-0002-9742-1906>

O.M. Horlenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics with Children's Infectious Diseases, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: olesia.horlenko@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2210-5503>

Ya.I. Slyvka, PhD, Associate Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty № 2, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: yaraslava.slyvka@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9364-7254>

O.A. Rishko, PhD, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: oleksandr.rishko@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0039-6821>

M.A. Derbak, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: mariana.derbak@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>

**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 was conducted without grant support.

**Authors' contribution.** O.S. Palamarchuk — research design, analysis of the obtained data, writing the text of the article; O.M. Horlenko — analysis of the obtained data, writing the text of the article; Ya.I. Slyvka, M.A. Derbak — collection of material, analysis of the obtained data; O.A. Rishko — analysis of the obtained data.

O.S. Palamarchuk, O.M. Horlenko, Ya.I. Slyvka, O.A. Rishko, M.A. Derbak  
State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

### Bioelectric phase angle and its relationship with indicators of body composition in children

**Abstract. Background.** The issue of sarcopenia is becoming increasingly relevant for children, yet its relationship with phase angle (PA) of bioimpedance analysis remains incompletely understood. **Objective:** to investigate the relationship between phase angle and body composition in children aged 8 to 14 years. **Materials and methods.** Data from bioimpedance analysis, correlation, and regression analysis were utilized. **Results.** During the study, it was found that in girls, PA correlates with body fat (BF) and skeletal muscle (SM and sarcopenic index (SI)) content, with correlation coefficients of 0.36, 0.43, and 0.34, respectively. Additionally, regression analysis showed that SI plays a significant role in determining PA in girls, explaining 18.18 % of the variance. In boys, a positive correlation between PA and SI was also observed, with a correlation coefficient of 0.63, and SI played a key role in determining PA, explaining 40.39 % of the variance. It was also found that SM content has a weaker but statistically significant impact on PA in both

genders, explaining 14.70 % of the variance in girls and 7.17 % in boys. Total body mass also showed a weak but statistically significant correlation with PA in girls and boys. Further analysis revealed that the relationship between PA and body composition was significant, particularly in the H-L plane, where PA was more dependent on skeletal muscle content, indicating the importance of considering this parameter when assessing the physiological status of children's bodies. **Conclusions.** The results of this study underscore the importance of phase angle as a marker for assessing body composition in children. The identified positive association between PA and body composition suggests a potential usefulness of PA in determining sarcopenia and musculoskeletal health. For further clinical use of PA in clinical practice, standardization of measurement methodology and creation of reference databases are necessary.

**Keywords:** phase angle; body composition; children; sarcopenia; correlation; regression analysis

# Дуфалак®

оригінальний препарат лактулози



## Дуфалак® – правильне\* лікування запору 2 в 1<sup>1</sup>:

- 1 сприяє усуненню запору
- 2 допомагає відновити мікрофлору кишечника

\* Під «правильним» мається на увазі «фізіологічне».

\*\* Під «дуо-ефектом» мається на увазі пом'якшення випорожнень та пребіотичний ефект.

### 1. Інструкція до медичного застосування Дуфалак®

#### Коротка інформація про препарат Дуфалак®

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/3255/01/01, дійсне безстроково.

**Склад:** 1 мл сиропу містить 667 мг лактулози.

**Лікарська форма.** Сироп.

**Фармакотерапевтична група.** Осмотичні проносні засоби. Код АТХ: А06А D11.

**Показання.** Запор: регулювання фізіологічного ритму кишечника. Стани, що вимагають полегшення дефекації (геморой, після операцій на товстому кишечнику та аноректальній зоні). Печінкова енцефалопатія: лікування та профілактика печінкової коми та прекоми.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, галактоземія, шлунково-кишкова непрохідність, перфорація травного тракту або ризик перфорації травного тракту.

**Спосіб застосування та дози.** Під час терапії проносними засобами рекомендується вживати достатню кількість рідини (1,5-2 літра, що відповідає 6-8 склянкам) протягом доби. Дозування при запорах або для розм'якшення випорожнень з медичною метою. Дорослі та діти старше 14 років: початкова доза, на добу – 15-45 мл; підтримуюча доза, на добу – 15-30 мл. Діти 7-14 років: початкова доза, на добу – 15 мл; підтримуюча доза, на добу – 10-15 мл. Діти віком 1-6 років: початкова доза, на добу – 5-10 мл; підтримуюча доза, на добу – 5-10 мл. Діти віком до 7 року: початкова доза, на добу – до 5 мл; підтримуюча доза, на добу – до 5 мл. Якщо підтримуюча доза становить менше 15 мл, а також для точного дозування новонародженим та дітям до 7 років необхідно застосовувати Дуфалак® тільки у флаконах. Дозування при печінковій енцефалопатії (тільки для дорослих). Початкова доза: 3-4 рази на добу по 30-45 мл. Підтримуюча доза підбирається таким чином, щоб досягти 2-3 м'яких випорожнень на добу. Діти. Застосування проносних засобів у дітей має відбуватися у виняткових випадках та потребує медичного спостереження.

**Побічні реакції.** Дуже часто – діарея. Часто – метеоризм, біль у животі, нудота та блювання. Нечасто – електролітний дисбаланс унаслідок діареї. З невідомою частотою – реакція гіперчутливості, висипання, свербіж, кропив'янка, еритема. **Особливості застосування.** Хворим з непереносимістю лактози застосовувати Дуфалак® слід з обережністю. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози або фруктози, лактазною недостатністю або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей препарат. Доза препарату, що зазвичай застосовується для лікування запорів, як правило, не викликає проблем у хворих на цукровий діабет. Однак доза для лікування печінкової енцефалопатії зазвичай набагато вища, тому це слід враховувати при лікуванні хворих на цукровий діабет.

Цей препарат містить сульфіти, що пов'язане із процесом виробництва. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дуфалак® може застосовуватися під час вагітності та годування груддю. **Передозування.** Якщо дози занадто високі, може виникнути біль у животі та діарея. Лікування, що рекомендується, включає припинення прийому препарату або зменшення дози, корекцію електролітного дисбалансу при надмірній втраті рідини, обумовленій діареєю або блюваннями. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження взаємодії не проводили. Лактулоза може підвищувати втрату калію, індуковану іншими лікарськими засобами (наприклад, тіазидними діуретиками, кортикостероїдами та амфотерицином В). Дефіцит калію може посилювати ефект серцевих глікозидів.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.

**Виробник.** Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфалак® від 02.06.2021 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

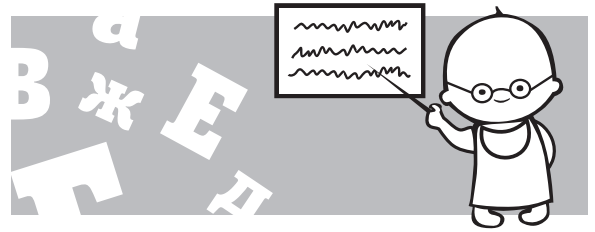
За додатковою інформацією ви можете звернутись до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 32/2, тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UMB2288824



**Abbott**





## Синдром подразненого кишечника в дитячому віці: лікування відповідно до міжнародних рекомендацій

**Резюме.** Синдром подразненого кишечника (СПК) визначається відповідно до Римських критеріїв IV функціональних шлунково-кишкових розладів. Вважається, що 10–15 % дітей старшого віку і підлітків страждають від СПК. СПК викликає дискомфорт і біль у животі й може погіршити якість життя дітей. У статті проаналізовано зміни уявлень про патогенетичні механізми, підходи до діагностики й лікування СПК у дітей. Після встановлення діагнозу важливо пояснити батькам і дітям, що серйозного основного захворювання немає, це заспокоєння може бути ефективним лікуванням у значній кількості випадків. Зміна способу життя, управління стресом, дієтичне втручання й пробіотики можуть бути корисними в деяких випадках. Хоча існують лише обмежені докази ефективності фармакологічної терапії, такої як спазмолітики, проросні й проти-діарейні засоби, вони відіграють позитивну роль у тяжких випадках.

**Ключові слова:** діти; синдром подразненого кишечника; на основі доказів; абдомінальний больовий синдром; функціональна діарея; функціональний запор; лікування

Синдром подразненого кишечника (СПК), який був описаний видатним терапевтом В. Ослером ще в ХІХ ст. як «слизовий коліт», залишається одним з найбільш поширених функціональних захворювань, що особливо часто зустрічаються в шкільному й підлітковому віці. Безперечно, зараз ми маємо сучасне визначення цього складного синдрому і трактуємо його не як «слизовий коліт», а як рецидивуючий кишковий розлад, при якому абдомінальний біль пов'язується з актом дефекації і/або змінами в діяльності кишечника за відсутності визначеної органічної патології. Також у світі вже не вважають, що виникнення СПК пов'язане тільки з характерологічними особливостями, хоча біопсихосоціальна модель його формування і залишається однією з основних у розвитку клінічної симптоматики. За останні десятиріччя було досягнуто суттєвих успіхів у розумінні складної патофізіології синдрому подразненого кишечника, що призвело до його перекласифікації як розладу взаємодії кишечника й мозку, а не як типового функціонального шлунково-кишкового розладу. Також було опубліковано значну кількість

нових даних щодо діагностики, дослідження та лікування СПК.

Але, незважаючи на сучасне розуміння патогенезу цього захворювання, його менеджмент у дитячому віці досі залишається складним питанням навіть для досвідченого дитячого гастроентеролога, тому СПК зараз є найбільш значущим не тільки за поширеністю в популяції, але також і за складністю діагностики й витратами на обстеження й лікування. Ситуацію з верифікацією діагнозу й обранням терапевтичного напрямку в дитячому віці ускладнює низка об'єктивних факторів: існування величезної кількості клінічних станів, які легко сплутати з діагнозом СПК; труднощі з обстеженням хворих, особливо з огляду на те, що СПК не є клінічно визначеним захворюванням і традиційно є діагнозом виключення; складнощі з обранням терапевтичної стратегії при існуванні декількох клінічних варіантів синдрому, що унеможливує використання типових стандартних схем лікування.

Прийнято вважати, що при СПК можна виділити чотири типи захворювання: з переважанням діареї

(СПК-Д), з переважанням запору (СПК-3), змішана форма (чергування форми випорожнень (СПК-3М)) і некласифікований (СПК-Н) [32]. Це форми синдрому, які іноді мають протилежні клінічні симптоми, що викликає багато складнощів у лікарів педіатричної ланки. І попри те, що ми зараз маємо декілька сучасних настанов з менеджменту синдрому подразненого кишечника, а саме [11, 20, 22, 26, 35], а також рекомендації Римського консенсусу IV перегляду [12], з моменту їх публікації вже минуло декілька років і настав час для ознайомлення педіатричної спільноти з останніми доповненнями до протоколів стосовно лікування синдрому подразненого кишечника в дитячому віці. Ці документи [33] надають лікарям актуальний огляд терапевтичних підходів і рекомендують стратегії ведення, орієнтовані на педіатричний СПК. Ці рекомендації ґрунтуються виключно на рандомізованих контрольованих дослідженнях і систематичних оглядах, які були оприлюднені англійською мовою до серпня 2021 року в PubMed, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO і Cochrane Library. Для виявлення неопублікованих досліджень або досліджень, які тривали, авторами було здійснено пошук у реєстрі ClinicalTrials.gov, метареєстрі поточних контрольованих досліджень (активних реєстрів) і на пошуковому порталі Міжнародної платформи реєстрації клінічних досліджень BOOЗ.

Сучасні стратегії лікування СПК включають декілька напрямків: першу лінію спостереження, що складається з передбачення і верифікації діагнозу; другу лінію, яка полягає насамперед у проведенні нефармакологічного лікування, і третю лінію — стратегію фармакологічного лікування. Наявність такого багатопрофільного плану лікування, заснованого на фактичних даних, необхідна для прискорення одужання дитини й поліпшення довгострокового позитивного прогнозу захворювання. Безперечно, цьому необхідно приділити достатньо часу, який потрібен для встановлення позитивного діагнозу шляхом обговорення всіх доказів, що підтверджують діагноз СПК.

Мультидисциплінарний сімейний підхід є важливою частиною стратегії лікування, тож консультування й лікування хворої дитини повинні проводитися разом з консультуванням батьків, більше того, у постійній співпраці з батьками. Лікарю перш за все необхідно донести до батьків дитини і безпосередньо до самої дитини свою впевненість у тому, що біль, який відчувається, не є вигаданим, що він цілком реальний, навіть якщо хворий не має серйозних ушкоджень органів і має добрі показники загальноклінічних, біохімічних і всіх інших лабораторно-інструментальних обстежень. Для цього вважається корисним детальне пояснення того, що біль, який відчуває дитина, викликаний надчутливістю нервів (пропонується навіть використання таких метафор, як приклад з пожежною сигналізацією, яка продовжує турбувати тоді, коли пожежі немає) [37]. Окремо треба попередити батьків, що їх реакція на біль у животі в дитини не повинна бути надмірною або панічною. Також пропонується встановлення взаємодії різних біопсихосоціальних факторів, які викликають і підтримують хронічні скарги з боку черевної

порожнини (найкращим варіантом вважається визначення психологічних і фізичних стресорних факторів, які можуть відігравати вирішальну роль у виникненні болю в животі або інших кишкових скарг у дитини, та усунення їх негативного впливу). Важливим фактором у лікуванні є надання впевненості родині хворої дитини в тому, що довгостроковий прогноз захворювання є сприятливим і при сумісних діях ланки «лікар — батьки — дитина» діагноз не буде негативно впливати на все подальше життя. Крім того, практикуючий лікар повинен підтримувати зв'язок з пацієнтами і батьками через електронну пошту і/або телефон, а також планувати наступні візити, адаптовані до кожного випадку, кожні 4–12 тижнів, щоб підвищити прихильність до лікування і зменшити відчуття, що пацієнти залишилися без підтримки.

Добре буде попередити, що, незважаючи на те, що скарги, які є в дитини, значно впливають на якість життя, первинною метою лікування все ж таки має бути не повне усунення болю, а оптимізація щоденного функціонування, що включає звичний режим, відвідування школи, нормальний сон і участь у позакласних заходах [8, 44].

Саме з цих принципів лікування СПК виходить стратегія нефармакологічного напрямку терапії, яка перш за все завжди починається з розгляду питань доцільності дієтичних обмежень. Насправді це складне питання, яке на сьогодні не має однозначної відповіді й повинно в кожному випадку розглядатися ретельно й в індивідуальному порядку. Дослідження на дорослих продемонстрували сприятливий ефект дієти з низьким вмістом олігосахаридів, що ферментуються, дисахаридів, моносахаридів і поліолів (FODMAP-дієта) при лікуванні СПК [40]. Передбачається, що один з механізмів дії включає зниження газоутворення і, як наслідок, розтягнення просвіту, що приводить до зменшення болю [38, 40] та усунення деяких кишкових скарг. Метааналіз досліджень ефективності дієти з низьким вмістом FODMAP у дорослих показав зменшення симптомів з боку шлунково-кишкового тракту і поліпшення якості життя [43]. Стосовно дитячої ситуації виглядає складнішою. По-перше, навіть для дорослої людини дотримання дієти з низьким вмістом FODMAP значно утруднене через значні харчові обмеження, крім того, така дієта вимагає високих витрат, а також обов'язкової участі дієтолога, консультація якого є необхідною для досягнення адекватності харчування й успішних результатів лікування [18]. Навіть у дорослому віці є невизначеним термін, коли і як слід знову вводити виключені продукти, але продовження дієти з низьким вмістом FODMAP протягом 6 тижнів супроводжується ризиком недоїдання [5, 18]. Цей ризик значно підвищується при застосуванні дієти в дитячому й підлітковому віці, бо саме для цих категорій населення ризик виникнення мальнутриції значно перебільшує ризику, пов'язані з наявністю діагнозу СПК [39]. Загалом автори огляду підкреслюють, що на сьогодні відсутні науково обґрунтовані рекомендації на підтримку використання дієти з низьким вмістом FODMAP у педіатричній популяції — було проведено лише два



рандомізованих контрольованих дослідження (РКД) низької якості, які не показали жодної ефективності такої дієти в дитячому віці, тому, перш ніж можна буде зробити остаточні висновки, необхідно зібрати більше даних добре спланованих досліджень [7].

Остаточні не визначені залишаються також рекомендації відносно доцільності використання безглютенової дієти для дітей, які не мають целиакії, а страждають від симптомів, що притаманні СПК. Незважаючи на те, що в останнє десятиліття дослідження в дорослих виявили потенційну роль чутливості до глютену як можливого тригера шлунково-кишкових симптомів при СПК (мається на увазі такий стан, як гіперчутливість до глютену без целиакії) [4, 6, 39], необхідні майбутні дослідження з вивчення ролі нецелиакійної чутливості до глютену в дітей, які страждають від СПК. У даний час проводяться два педіатричних дослідження СПК, одне з яких являє собою подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження, що оцінює поширеність чутливості до глютену, а інше оцінює безглютенову дієту порівняно з дієтою з низьким вмістом FODMAP, але їхні результати ще не відомі. Тому з огляду на ризики, описані вище, які притаманні дієті FODMAP, дотримання аглютенної дієти дітьми, які не мають глютензалежних захворювань, вважається неприпустимим.

Зовсім інша ситуація складається щодо саплементів та збагачення раціону дитини, і особливо це стосується клітковини. Стосовно дорослої популяції метааналіз досліджень продемонстрував користь вживання клітковини і перевагу розчинних волокон порівняно з нерозчинними волокнами, такими як висівки [19, 28]. Отже, зараз усі клінічні рекомендації щодо СПК для дорослих підтримують використання розчинної клітковини в лікуванні СПК [27]. В останніх рекомендаціях Британського товариства гастроентерологів (BSG) з лікування синдрому подразненого кишечника від 2021 року [44] розчинна клітковина визначається як ефективний засіб лікування загальних симптомів і болю в животі при СПК, проте підкреслюється, що слід уникати вживання нерозчинної клітковини (наприклад, пшеничних висівок), оскільки вона може посилити симптоми. Прийом розчинної клітковини слід починаєти з низької дози (3–4 г/день) і поступово збільшувати, щоб уникнути здуття живота (рекомендація: сильна; якість доказів: помірні).

Що стосується дитячого віку, то кожній дитині рекомендується нормальне споживання клітковини [3, 24]. Недостатнє споживання клітковини було запропоновано як фактор ризику розвитку функціонального болю в дітей ще у 2000 [21] і 2006 роках [30], а потім неодноразово підтверджено в різних оглядах і дослідженнях [33]. Вважається, що особливо корисними розчинні волокна можуть бути при лікуванні варіанта СПК із запором, оскільки вони притягують воду у фекалому і, отже, можуть полегшити симптоми запору завдяки пом'якшенню калу. У будь-якому разі збільшення споживання харчових волокон було рекомендовано як терапія першої лінії при СПК в дитячому віці, оскільки волокна потенційно знижують внутрішньокішковий

тиск, прискорюють час кишкового транзиту і зменшують біль у животі.

На сьогодні існують переконливі докази того, що психологічні методи лікування, спрямовані проти симптомів СПК, особливо когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) і гіпнотерапія, корисні при виникненні симптомів захворювання в багатьох пацієнтів, але, на жаль, вони не завжди легко доступні. Психосоціальні втручання, такі як когнітивно-поведінкова терапія та гіпнотерапія, довели свою ефективність у лікуванні дитячих функціональних розладів, пов'язаних з виникненням болю, в тому числі болю, який виникає при СПК. Дітей і батьків навчають застосовувати різні стратегії подолання труднощів і відволікання уваги, а також використовувати методи релаксації, щоб зменшити симптоми. КПТ може надаватися в різних умовах, наприклад, у формі особистої терапії, для батьків за телефоном або для дітей через Інтернет. Однак відсутність достатньої кількості добре навчених гіпнотерапевтів, витрати часу, вартість послуг і відсутність медичного страхування істотно знижують доступність і використання цих методів у сучасних реаліях нашої країни [25, 34].

На окрему увагу заслуговує обговорення третього стратегічного напрямку лікування — використання медикаментозної терапії, до якої в дитячому віці традиційно ставляться з особливою обережністю. Зазвичай у всіх рекомендаціях (як у терапевтичних, так і в педіатричних) як медикаментозну терапію першої лінії застосовують спазмолітичні препарати. Спазмолітичні засоби діють безпосередньо на гладкі м'язи кишечника, забезпечуючи їх розслаблення, або додатково на нерви гладких м'язів кишечника за допомогою блокади рецепторів, зменшуючи скорочення шлунково-кишкового тракту і, отже, полегшуючи скарги на біль у животі [2]. Одним з найбільш часто застосованих релаксантів гладкої мускулатури кишечника прямої дії є мебеверин, механізм дії якого ґрунтується на припущенні, що деякі симптоми СПК є результатом шлунково-кишкових спазмів і порушень моторики, які спазмолітики полегшують. При цьому при призначенні мебеверину гладком'язові скорочення пригнічуються не повністю, що забезпечує збереження нормальної перистальтики після усунування гіпермоторики. Також найбільш важливою функцією мебеверину є зниження вісцеральної гіперчутливості, яка є одним з патофізіологічних факторів розвитку патологічних симптомів при СПК.

Огляд дорослих рекомендацій дозволяє зробити висновок, що деякі спазмолітики можуть бути ефективним засобом лікування загальних симптомів і болю у животі при СПК (враховуючи такі безрецептурні засоби, як олія перцевої м'яти й мебеверин). Рекомендації NICE від 2017 р. з терапії СПК стверджують, що спазмолітична терапія передбачається на термін як мінімум 6–12 місяців [29].

Було проведено лише п'ять РКД щодо застосування спазмолітиків у дитячому віці. У двох дослідженнях вивчався вплив олії перцевої м'яти, а в трьох — дротаверину, мебеверину або тримебутину [31, 33]. Експери-

ментально доведені факти свідчать про те, що потенційно саме мебеверин може бути найбільш ефективною сполукою завдяки місцевому знеболюючому ефекту (у мебеверину він дорівнює ефекту місцевих анестетиків) [1] і підвищенню порогу больової чутливості. Крім того, саме ця молекула здатна забезпечувати найбільш ефективний контроль спазму і моторної функції завдяки блокуванню  $\text{Na}^+$ -каналів і  $\text{Ca}^{++}$ -депо. Також, особливо в педіатричній практиці, завжди враховується ступінь безпечності сполук, що призначаються: вибір віддається препаратам з мінімальним ризиком міжлікарської взаємодії (тобто сполукам з відсутністю впливу на CYP450) і препаратам з високою селективністю, дія яких реалізується виключно локально на гладком'язових клітинах шлунково-кишкового тракту.

Нещодавній метааналіз виявив значну різницю в успішності лікування між групами спазмолітиків і плацебо, підтвердивши їх ефективність. Але дослідження тривають, до речі, у даний час триває РКД, у якому вивчається ефективність одного з потенційно найбільш ефективних релаксантів, мебеверину, в зменшенні болю в животі у дітей із СПК (дослідження NL7508) [33].

Ще один неодмінний пункт у всіх сучасних протоколах лікування СПК — це використання можливостей, які надає пробіотична терапія. Останнім часом з'являється все більше доказів ролі мікробіому в патогенезі функціонального болю у дітей, тому пробіотики зараз розглядаються як перспективний варіант лікування [36, 45]. У рекомендаціях для дорослих, які хворіють на СПК [45], зазначено, що пробіотики як група можуть бути ефективним засобом лікування загальних симптомів і болю у животі при СПК, але неможливо рекомендувати конкретний вид чи штам. Вважається доцільним рекомендувати пацієнтам, які бажають спробувати пробіотики, приймати їх на термін до 12 тижнів і припинити прийом, якщо не спостерігається поліпшення симптомів (рекомендація: слабка, якість доказів: дуже низька). У дітей існують інші докази ефективності застосування пробіотичної терапії: нещодавно опублікований кокрейнівський огляд оцінив ефективність і безпеку пробіотиків у дітей з функціональним болем [46], і метааналіз продемонстрував докази середньої та високої якості ефективності *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Lactobacillus reuteri* DSM в успішному ліванні СПК у дітей. Про використання цих штамів ідеться й у рекомендаціях Робочої групи ESPGHAN від 2023 року [41].

До препаратів першої лінії терапії також належать ті, що застосовуються при протилежних кишкових розладах — запорах або діарей. Якщо дитина страждає від варіанта СПК-Д, то симптоматично вона може отримувати безрецептурні протидіарейні засоби на кшталт лопераміду, який зазвичай використовується в клінічній практиці для лікування діарей [33]. Однак треба звернути увагу на те, що терапевтичні керівництва не рекомендують його як лікування першої лінії для дорослих з СПК-Д, оскільки він є неефективним при найбільш неприємних симптомах СПК, болях у животі й здутті живота. Але, незважаючи на те, що в жодному

РКД не оцінювалася ефективність лопераміду в дітей з СПК-Д, останнє педіатричне керівництво щодо синдрому подразненого кишечника в дітей і функціонального болю в животі [33] стверджує, що його все ж таки можна розглядати для симптоматичного лікування дітей із СПК-Д.

Значно складніше лікувати дитину, яка страждає від запору. Складніше саме через те, що в такій дитині використання інших препаратів першої лінії терапії (а саме спазмолітиків і пробіотиків) може бути обмеженим: деякі спазмолітичні препарати можуть посилювати запор, а що стосується пробіотичної терапії, то останнє керівництво ESPGHAN від 2023 року [41] стверджує, що медичні працівники повинні не рекомендувати застосування пробіотиків як одноразово або ад'ювантну терапію для лікування функціонального запору в дітей через відсутність ефективності (вірогідність доказів: помірної; ступінь рекомендації: слабкий). Тому для таких дітей майже єдиною медикаментозною терапією першої лінії залишаються послаблюючі засоби.

Насправді на сьогодні не існує доказів того, що будь-який послаблюючий засіб зменшує біль у животі в пацієнтів із СПК-3. Проте осмотичні послаблюючі зазвичай використовуються як препарати вибору, оскільки вони є найбільш ефективними й безпечними саме для усунування такого супутнього кишкового розладу, як запор. Отже, осмотичні проносні (лактозу або поліетиленгліколь (PEG)) [14] можна рекомендувати для лікування симптоматичного запору при СПК-3.

Дуже важливим є те, що лактулоза вважається безпечною для будь-якого віку. Відповідно до Міжнародних рекомендацій щодо лікування функціональних запорів у дітей [14] тривалість терапії запору має становити не менше від 2 місяців і 1 місяць після зникнення всіх симптомів, саме тому важливо, щоб проносний препарат можна було приймати так довго, наскільки це необхідно. Ще більш важливо, що лактулоза, яка є класичним пробіотиком, може позитивно впливати на мікробіом у той час, коли призначення пробіотиків згідно з останніми рекомендаціями є обмеженим (не рекомендованим) [41].

Порівняно нові терапевтичні засоби прукалоприд (агоніст рецептора 5-HT<sub>4</sub>), любіпростон (вироблення простагландину E<sub>1</sub>), а також лінаклотид і плеканатид (обидва є агоністами гуанілілциклази й ліцензовані для лікування СПК-3 у дорослих) показали перевагу в дорослих із СПК-3, але жоден цей препарат не показав своєї ефективності в педіатричній популяції і в даний час не схвалений для лікування СПК-3 у дітей [33].

Також непростим є питання використання антидепресантів у педіатричній практиці. У терапевтичних рекомендаціях, наприклад в останньому керівництві з клінічної практики СПК (Management of IBS Clinical Practice Guidelines (BSG, 2021)) [44], трициклічні антидепресанти, які використовуються як нейромодулятори кишечника і мозку, зазначені як ефективний засіб другої лінії лікування загальних симптомів і болю в животі в пацієнтів, які страждають від СПК. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, що використовуються як нейромодулятори кишечника й мозку,

вважаються ефективним засобом другої лінії лікування загальних симптомів. Найбільш часто призначаються такі антидепресанти, як амітриптилін і циталопрам, які є центральними нейромодуляторами, що впливають на вісь «мозок — кишечник» і завдяки антихолінергічній дії знижують вісцеральну чутливість і моторику шлунково-кишкового тракту, а також поліпшують настрій і сон. Але нещодавно проведений кокрейнівський огляд, що включив три РКД, не виявив достатніх доказів на підтримку використання антидепресантів (а саме амітриптиліну й циталопраму) в дітей, які страждають від функціонального болю [10]. І незважаючи на те, що в даний час антидепресанти зазвичай використовуються в клінічній практиці для дітей, які не реагують на лікування першої лінії, слід враховувати деякі питання безпеки, пов'язані з цими агентами. Зокрема, у 2004 році Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) випустило рамкові попередження стосовно антидепресантів через потенційно підвищений ризик суїциду саме серед педіатричної популяції [15]. Щодо збільшення ризику розвитку окремих серцево-судинних побічних ефектів (подовження інтервалу QT або блокади ніжки пучка Гіса), які можуть зустрічатися в дорослій популяції при прийомі трициклічних антидепресантів, то дослідження не виявили кореляції між серйозними несприятливими серцевими подіями і використанням низьких доз трициклічних антидепресантів при педіатричних функціональних гастроінтестинальних розладах, у тому числі при СПК.

Окрема увага в рекомендаціях приділяється також ще двом групам препаратів — антибіотикам і прокінетикам (препарати другої лінії терапії для дорослих пацієнтів).

Серед антибіотичних препаратів у дорослій популяції хворих на СПК ефективним і безпечним для лікування загальних симптомів СПК-Д виявилось використання рифаксиміну — неабсорбованого антибіотика, який, як вважають, усуває надмірний бактеріальний ріст у тонкому кишечнику. Але в педіатричній популяції було проведено тільки два дослідження ефективності рифаксиміну, перше з яких продемонструвало, що в 50 дітей із СПК і аномальним дихальним водневим тестом з лактулозою рифаксимін значно зменшував біль у животі, здуття живота і метеоризм, у той час як інше РКД, що оцінювало ефективність застосування рифаксиміну в 75 дітей, не виявило зменшення больового синдрому [33]. З огляду на те, що існує довгострокова проблема безпеки використання рифаксиміну, оскільки він може викликати зростання перехресно-резистентних бактеріальних штамів і порушувати здоровий мікробіом у дітей, на сьогодні рифаксимін при СПК у дітей не рекомендується міжнародними настановами.

Що стосується прокінетичної терапії (зокрема, домперидону, який демонструє сприятливий вплив на дорослих з оверлап-синдромом, а саме з функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника), то дослідження застосування цієї групи препаратів у дитячому віці фактично відсутні. Тільки одне плацебо-контрольоване дослідження оцінювало

ефективність домперидону в дітей з функціональним абдомінальним болем [33], воно продемонструвало відсутність успіху лікування після 8 тижнів терапії. На сьогодні домперидон обмежено рекомендований для симптоматичного лікування дітей з функціональною диспепсією, які страждають від нудоти, однак і в цьому разі необхідна обережність, оскільки застосування домперидону пов'язане з подовженням інтервалу QT і тому не дозволене для застосування в дітей віком до 12 років [13].

Потребує окремого пояснення ситуація з лікуванням СПК за допомогою трансплантації фекальної мікробіоти. З одного боку, такий метод терапії спрямований на мікробіом і потенційно може стати майбутньою терапевтичною стратегією в пацієнтів із СПК. Однак дослідження СПК у дорослих показали суперечливі результати, а дані щодо педіатричної популяції взагалі відсутні. Отже, не можна зробити вірогідні висновки щодо ефективності цього способу лікування дитячого СПК [17, 23]. У даний час у РКД оцінюється ефективність трансплантації фекальної мікробіоти при рефрактерному СПК у підлітків, але результати цього дослідження досі не оприлюднені.

Також окремо потрібно підкреслити ті методи лікування, відносно яких останнім часом були отримані негативні рекомендації через відсутність ефективності: дієти виключення з раціону, засновані на антитілах IgG (рекомендація: сильна, якість доказів: середня) [16, 39]; додаткова анальгетична терапія, така як нестероїдні протизапальні препарати, ацетаминофен та аспірин (ефективність цих препаратів при лікуванні хронічного болю в животі в дітей не підтверджена жодним клінічним дослідженням, і їх слід використовувати з обережністю в клінічній практиці [9]); додаткові методи лікування, такі як акупунктура, терапія травами, гомеопатія, хіропрактика або остеопатія, що не оцінювалися в педіатричних клінічних дослідженнях у дітей, які страждають від функціонального абдомінального болю або СПК [33], тому не можуть бути застосовані.

Отже, менеджмент пацієнтів дитячого віку, які страждають від синдрому подразненого кишечника, залишається складним і певною мірою дискутабельним питанням. Безперечним є те, що синдром подразненого кишечника слід лікувати за допомогою комплексного міждисциплінарного підходу, дотримуючись максимальної обережності, щоб уникнути ятрогенної шкоди. У цілому необхідні додаткові високоякісні інтервенційні дослідження в цих групах пацієнтів для визначення адекватного клінічного спостереження таких пацієнтів у майбутньому.

## Список літератури

1. Abdel-Hamid SM et al. Formulation of an antispasmodic drug as a topical local anesthetic. *Int J of Pharmaceutics*. 2006;326:107-118.
2. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28;20(20):6031-43. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6031. PMID: 24876726; PMCID: PMC4033443.
3. Axelrod CH, Saps M. The Role of Fiber in the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Nutrients*. 2018 Nov



- 3;10(11):1650. doi: 10.3390/nu10111650. PMID: 30400292; PMCID: PMC6267171.
4. Barbaro MR, Cremon C, Wrona D, Fuschi D, Marasco G, Stanghellini V, Barbara G. Non-Celiac Gluten Sensitivity in the Context of Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2020 Dec 4;12(12):3735. doi: 10.3390/nu12123735. PMID: 33291590; PMCID: PMC7761787.
  5. Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A et al. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients*. 2020 Jan 4;12(1):148. doi: 10.3390/nu12010148. PMID: 31947991; PMCID: PMC7019579.
  6. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011 Mar;106(3):508-14; quiz 515. doi: 10.1038/ajg.2010.487. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21224837.
  7. Boradyn KM, Przybyłowicz KE, Jarocka-Cyrta E. Low FODMAP Diet Is Not Effective in Children with Functional Abdominal Pain: A Randomized Controlled Trial. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(5):334-344. doi: 10.1159/000510795. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33075788.
  8. Brusaferrero A, Farinelli E, Zenzeri L, Cozzali R, Esposito S. The Management of Paediatric Functional Abdominal Pain Disorders: Latest Evidence. *Paediatr Drugs*. 2018 Jun;20(3):235-247. doi: 10.1007/s40272-018-0287-z. PMID: 29497992; PMCID: PMC5954057.
  9. Cooper TE, Fisher E, Gray AL, Krane E, Sethna N, van Tilburg MA, Zernikow B, Wiffen PJ. Opioids for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 26;7(7):CD012538. doi: 10.1002/14651858.CD012538.pub2. PMID: 28745394; PMCID: PMC6477875
  10. de Bruijn CMA, Rexwinkel R, Gordon M, Benninga M, Tabbers MM. Antidepressants for functional abdominal pain disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 9;2(2):CD008013. doi: 10.1002/14651858.CD008013.pub3. PMID: 33560523; PMCID: PMC8094232.
  11. Devanarayana NM, Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: current knowledge, challenges and opportunities. *World J Gastroenterol*. 2018 Jun 7;24(21):2211-35.
  12. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-1279.
  13. European Medicines Agency. Restrictions on the use of domperidone-containing medicines. 2014. [https://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Domperidone\\_31/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500172573.pdf](https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/European_Commission_final_decision/WC500172573.pdf). Accessed 14 Aug 2021.
  14. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C., Langendam MW, Nurko S et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *JPGN*. 2014;58(2):265-281. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000266.
  15. Federal Drug Administration (FDA). Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications. 2018. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patientsand-providers/suicidality-children-and-adolescents-being-treated-antidepressant-medications>.
  16. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut*. 2004 Oct;53(10):1459-64.
  17. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, Petersen AM. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018 Dec;67(12):2107-2115. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316434. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980607.
  18. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):67-75.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24076059.
  19. Hojsak I, Benninga MA, Hauser B et al. Benefits of dietary fibre for children in health and disease. *Arch Dis Child*. 2022 Mar 11.
  20. Hollier JM, Czyżewski DI, Self MM, Weidler EM, Smith EO, Shulman RJ. Pediatric irritable bowel syndrome patient and parental characteristics differ by care management type. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Mar;64(3):391-5.
  21. Huang RC, Palmer LJ, Forbes DA. Prevalence and pattern of childhood abdominal pain in an Australian general practice. *J Paediatr Child Health*. 2000 Aug;36(4):349-53. doi: 10.1046/j.1440-1754.2000.00513.x. PMID: 10940169.
  22. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016 May 1;150(6):1456-68.
  23. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolsstad C, Valle PC, Goll R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;3(1):17-24. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29100842.
  24. Korczak R, Kamil A, Fleige L, Donovan SM, Slavin JL. Dietary fiber and digestive health in children. *Nutr Rev*. 2017 Apr 1;75(4):241-259. doi: 10.1093/nutrit/nuw068. PMID: 28586481.
  25. Krasaelap A, Sood MR, Li BUK et al. Efficacy of auricular neurostimulation in adolescents with irritable bowel syndrome in a randomized, double-blind trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;18(9):1987-94.e2.
  26. Kridler J, Kamat D. Irritable bowel syndrome: a review for general pediatricians. *Pediatr Ann*. 2016 Jan;45(1):e30-3.
  27. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jan 1;116(1):17-44. doi: 10.14309/ajg.000000000001036. PMID: 33315591.
  28. Nagarajan N, Morden A, Bischof D, King EA, Kostowski M, Wick EC, Stein EM. The role of fiber supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep;27(9):1002-10. doi: 10.1097/MEG.0000000000000425. PMID: 26148247.
  29. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. *Clinical practice guideline, update on March, 2017*.
  30. Paulo AZ, Amancio OM, de Moraes MB, Tabacow KM. Low-dietary fiber intake as a risk factor for recurrent abdominal pain in children. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Jul;60(7):823-7. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602386. Epub 2006 Feb 1. PMID: 16452916.
  31. Pourmoghaddas Z, Saneian H, Roohafza H, Gholamrezaei A. Mebeverine for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Biomed Res Int*. 2014;2014:191026. doi: 10.1155/2014/191026. Epub 2014 Jun 25. PMID: 25089264; PMCID: PMC4095832.
  32. Rajindrajith S, Devanarayana NM. Subtypes and symptomatology of irritable bowel syndrome in children and adolescents: a school-based survey using Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18:298-304.
  33. Rexwinkel R, Vlieger AM, Saps M, Tabbers MM, Benninga MA. A therapeutic guide on pediatric irritable bowel syndrome and



functional abdominal pain-not otherwise specified. *Eur J Pediatr.* 2022 Jul;181(7):2603-2617. doi: 10.1007/s00431-022-04459-y. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35460383; PMCID: PMC9192445.

34. Santucci NR, King C, El-Chammas KI et al. Effect of percutaneous electrical nerve field stimulation on mechanosensitivity, sleep, and psychological comorbidities in adolescents with functional abdominal pain disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2022 Mar 16. e14358.

35. Saps M, Youssef N, Miranda A et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2009 Oct;137(4):1261-9.

36. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, Diaz MA, Mandal D, Raza S et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011 Nov;141(5):1782-91. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.072. Epub 2011 Jul 8. PMID: 21741921; PMCID: PMC3417828.

37. Schechter NL, Coakley R, Nurko S. The Golden Half Hour in Chronic Pediatric Pain-Feedback as the First Intervention. *JAMA Pediatr.* 2021 Jan 1;175(1):7-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1798. PMID: 32628256.

38. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):707-17. doi: 10.1038/ajg.2013.96. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23588241.

39. Simons M, Taft TH, Doerfler B, et al. Narrative review: Risk of eating disorders and nutritional deficiencies with dietary therapies for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2022 Jan;34(1):e14188.

40. Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut.* 2017 Aug;66(8):1517-1527. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313750. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28592442.

41. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F et al.; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Feb 1;76(2):232-247. doi: 10.1097/MPG.0000000000003633. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219218.

42. Thapar N, Benninga MA, Crowell MD, Di Lorenzo C, Mack J, Nurko S et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Nov 5;6(1):89. doi: 10.1038/s41572-020-00222-5. PMID: 33154368.

43. van Lanen AS, de Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2021 Sep;60(6):3505-3522. doi: 10.1007/s00394-020-02473-0. Epub 2021 Feb 14. Erratum in: *Eur J Nutr.* 2021 Jun 28; PMID: 33585949; PMCID: PMC8354978.

44. Vasant DH, Paine PA, Black CJ et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut* 2021;70:1214-1240 [Guideline].

45. Vich Vila A, Imhann F, Collij V et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci Transl Med.* 2018 Dec 19;10(472):eaap8914.

46. Wallace C, Gordon M, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for management of functional abdominal pain disorders in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Feb 17;2(2):CD012849. doi: 10.1002/14651858.CD012849.pub2. PMID: 36799531; PMCID: PMC9945052.

Отримано/Received 09.02.2024

Рецензовано/Revised 17.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.03.2024 ■

#### Information about authors

Olga Yu. Belousova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric and Neonatology 3, Kharkiv National Medical University the Ministry of Health of Ukraine, Nauki ave., 4, Kharkiv, 61058, Ukraine; e-mail: olga.yu.belousova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4983-1713

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

O.Yu. Belousova

Kharkiv National Medical University the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

### Irritable bowel syndrome in childhood: treatment in accordance with international guidelines

**Abstract.** Irritable bowel syndrome (IBS) is diagnosed according to the Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders. It is estimated that 10–15 % of older children and adolescents suffer from IBS. IBS causes abdominal discomfort and pain and can worsen quality of life in children. The article provides an analysis of changes in ideas about pathogenetic mechanisms, approaches to the diagnosis and treatment of IBS in children. Once the diagnosis of IBS is made, it is important to explain to the parents and children that there is no serious underlying disease. This

reassurance may be effective treatment in many cases. Lifestyle modifications, stress management, dietary interventions and probiotics may be beneficial in some cases. Although there is limited evidence for efficacy of pharmacological therapies such as antispasmodics, laxatives, and antidiarrheals, they play a positive role in severe cases.

**Keywords:** children; irritable bowel syndrome; evidence-based; abdominal pain syndrome; functional diarrhea; functional constipation; treatment



Мальська А.А.<sup>1</sup>, Куриляк О.Б.<sup>2</sup>, Наконечна Л.М.<sup>2</sup>, Климишин Ю.І.<sup>3</sup>, Стогова О.В.<sup>3</sup>, Таммо Раад<sup>3</sup>, Руденко Н.М.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

<sup>2</sup>КНП ЛОР «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», Центр дитячої медицини, м. Львів, Україна

<sup>3</sup>ДУ «НПМ «Центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України, м. Київ, Україна

<sup>4</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Особливості діагностики неповної форми хвороби Кавасакі у дітей раннього віку. Клінічний випадок хвороби Кавасакі із формуванням гігантських аневризм коронарних артерій

**Резюме.** Хвороба Кавасакі (ХК) — слизово-шкірний лімфодулярний синдром, це васкуліт невідомої етіології, який переважно вражає дітей віком до 5 років. На сьогодні ХК є найпоширенішою причиною набутих патологій серця у дітей у розвинених країнах. З огляду на відсутність патогномічної діагностики захворювання, діагноз ґрунтується виключно на визначенні клінічних ознак та виключенні інших клінічно подібних захворювань. Своєчасна терапія внутрішньовенним імуноглобуліном значно знизила частоту розвитку ускладнень — аневризм коронарних артерій з 25 до  $\approx 4$  %. Довгостроковий прогноз захворювання залежить від початкового та поточного рівня ураження коронарних артерій. У пацієнтів з аневризмами коронарних артерій залишається високий ризик розвитку ішемії міокарда внаслідок тромбозу та стенозу коронарних артерій, що можуть виникнути при несвоєчасному лікуванні ХК, відтак життя цих пацієнтів залежить від позитивної тромбопрофілактики тачасної діагностики стенозів. У статті наведено клінічний випадок утрудненої діагностики неповної форми хвороби Кавасакі, яка ускладнилась розвитком гігантських аневризм коронарних артерій.

**Ключові слова:** хвороба Кавасакі; аневризми коронарних артерій; ураження серця; лихоманка; діти раннього віку

### Клінічний випадок

7-місячний хлопчик надійшов улітку на 10-й день хвороби у відділення раннього дитинства Львівського «ОХМАТДИТу» зі скаргами на тривалу гарячку (38,5 °C) 7 днів, часті рідкі випорожнення (3–4 р/д), кашель, зниження апетиту, млявість.

Із анамнезу відомо, що тиждень до надходження дитина лікувалась з приводу гіпертермії, кишкової інфекції з рідкими випорожненнями до 12 разів на добу в інфекційній лікарні, отримувала антибіотик внутрішньовенно, регідратаційну та дезінтоксикаційну терапію, стан дитини був з незначним поліпшенням —

зменшення кількості випорожнень до 3–4 на день, зберігалася гіпертермія.

Під час перебування в інфекційній лікарні до кишкової інфекції приєднався кон'юнктивіт з виділеннями жовтого кольору, що було розцінено як аденовірусна інфекція. З метою дообстеження та виключення мультисистемного запального синдрому, міокардиту дитину було скеровано у Львівський центр дитячої медицини «ОХМАТДИТ».

Із анамнезу відомо, що дитина народилася на 40-му тижні вагітності, росла і розвивалася відповідно до віку, щеплена згідно з календарем.

При огляді стан середньої тяжкості через диспептичні розлади.

Нормостенічної будови тіла, шкірні покриви бліді, чисті; лімфатичні вузли не збільшені, набряки чи пастозність не визначалися. Склери гіперемовані, з гнійними виділеннями. Язик вологий, не обкладений, задня стінка глотки незначно гіперемована. Аускультативно вислуховувалось жорстке дихання, ослаблене у нижніх відділах, тони серця ритмічні, ясні, без патологічних шумів.

Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка не виступає з-під реберної дуги, селезінка не пальпувалася. Випорожнення рідкі, водянисті, 3–4 р/д. Враховуючи настороженість щодо хвороби Кавасакі, важливо було ретельно зібрати анамнез захворювання, проте наявність висипу, пастозності, набряків чи шийного лімфаденіту на догоспітальному етапі мати заперечувала.

Дитині було встановлено попередній діагноз «аденовірусна інфекція» та продовжено курс антибіотикотерапії.

На момент надходження (10-й день хвороби) в загальному аналізі крові визначався виражений лейкоцитоз  $20,2 \times 10^9/\text{л}$ , інші показники були в нормі. Тромбоцити  $311 \times 10^9/\text{л}$ , ШОЕ 4 мм/год.

На 3-й день стаціонарного лікування (13-й день захворювання), на фоні проведеної антибіотикотерапії гарячка знизилась, загальний стан дитини поліпшився, знизився рівень лейкоцитів в крові до норми  $11,6 \times 10^9/\text{л}$ , проте спостерігався незначний зсув лейкоцитарної формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів, ШОЕ залишалась у межах норми — 3 мм/год. Зріс рівень тромбоцитів до  $562 \times 10^9/\text{л}$  та С-реактивного протеїну — 12 мг/мл. Біохімічні показники крові були в межах норми.

Рівень D-димеру та циркулюючі імунні комплекси в плазмі крові були в нормі. Проте було виявлено антитіла IgG до SARS-CoV-2 — 5,59 (позитивний > 1,1), що могло свідчити про перенесену коронавірусну інфекцію SARS-CoV-2.

Незважаючи на відсутність усіх типових клінічних ознак хвороби Кавасакі, як-от шийна лімфаденопатія, набряки кистей та стоп, лущення на пальцях, висип, потріскані червоні губи, малиновий язик, але з огляду на наявність тривалої гіпертермії та кон'юнктивіту, хоч і з гнійними виділеннями, для виключення міокардиту та ураження коронарних артерій, характерного для хвороби Кавасакі, було проведено ЕКГ, на якій не було виявлено патологічних змін, та ЕхоКГ, на якій внутрішньосерцеві аномалії не візуалізувалися, скоротливість міокарда була добра, коронарні артерії — без особливостей.

На рентгенографії органів грудної клітки (рис. 1) патологічних змін не виявлено.

З огляду на наявність тривалої гарячки, яка знизилась на 4-й день антибіотикотерапії в стаціонарі (14-й день хвороби), ознак запалення в крові, які нормалізувалися, та кон'юнктивіту із нехарактерними для хвороби Кавасакі гнійними виділеннями, відсутність інших характерних клінічних симптомів та відсутність змін на

ЕКГ та ЕхоКГ, хворобу Кавасакі було виключено, а діагностичний пошук продовжувався.

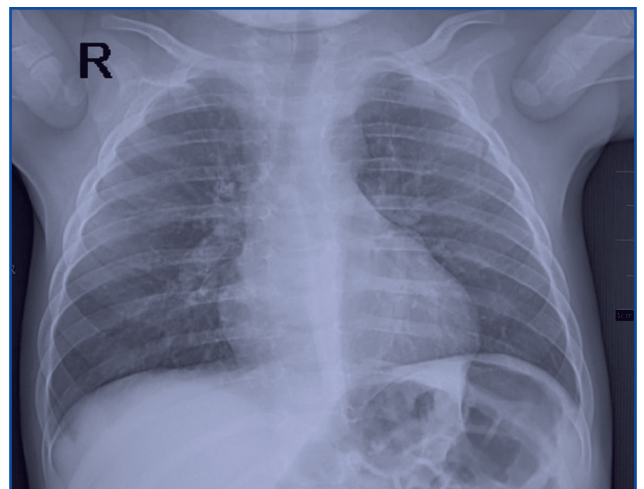
На 5-й день перебування дитини в стаціонарі (15-й день захворювання) відновились рідкі випорожнення до 12 разів на добу, дитині було проведено дослідження калу та виявлено в ньому *Clostridium difficile*, що підтверджувало розвиток антибіотикасоційованої діареї. Кальпротектин, що свідчить про запальний процес у кишечнику, був у нормі — 15 мг/кг (негативний < 40).

На 6-й день лікування (16-й день захворювання) у дитини повторно з'явилася гарячка до 39 °С. У загальному аналізі крові визначалися ознаки анемії — зниження рівня еритроцитів до 3,26 (норма 3,5–5,3) г/л, гемоглобін 86 (111–141) г/л, гематокрит 26,7 (28–41) г/л та середній вміст гемоглобіну в еритроциті — 26,5 пг (до 1 р. — 28–35), підвищений рівень феритину — 155 г/л (4,2–62).

Також зросла кількість тромбоцитів до  $627 \times 10^9/\text{л}$  (норма 180–490) та знизився рівень ширини розподілу тромбоцитів — 8,6 % (10–20), тромбокрит — 0,56 % (0,108–0,282), що характерно для анемії та запальних захворювань.

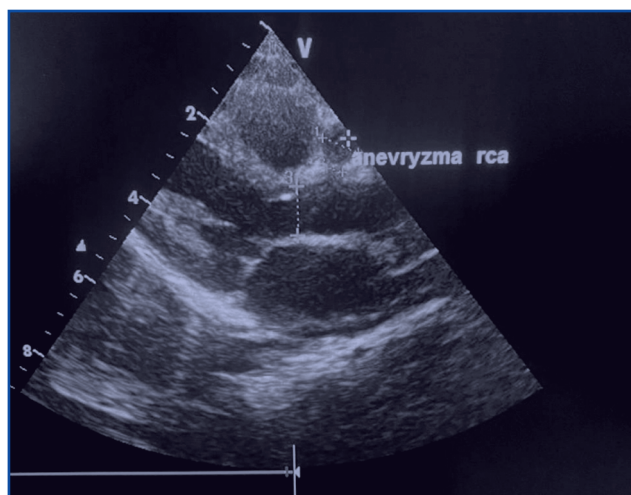
Зросли маркери запального процесу: у загальному аналізі крові спостерігався зсув лейкоцитарної формули вліво — паличкоядерні нейтрофіли 10 % (1–5), проте рівень лейкоцитів залишався в нормі —  $11,79 \times 10^9/\text{л}$  (6–12,5), лімфоцити були дещо зніжені — 33 % (38–74), моноцити незначно підвищені — 15 % (2–12), сегментоядерні — 34 % (15–45), дещо підвищені еозинофіли — 8 % (1–5), а базофіли в нормі — 0 (0–1), визначалася значно підвищена ШОЕ — 36 мм/год (< 10), зріс рівень С-реактивного білка до 13,80 (< 0,5), що підтверджувало наявність вираженого запального процесу та змушувало продовжувати діагностичний пошук.

Додатково дитину було проконсультовано імунологом з приводу можливого імунодефіциту та проведено специфічне дослідження крові, всі показники були в межах норми. Також лабораторно було виключено наявність вірусу Епштейна — Барр: капсидний антиген



**Рисунок 1. Рентгенографія органів грудної клітки. Легеневі поля без видимих вогнищевих тіней. Серце звичайної конфігурації, не розширене. Контур діафрагми чіткий. Кардіоторакальний індекс становив 55 %**





**Рисунок 2. 2D-ехокардіографія, парастернальна позиція, по довгій осі лівого шлуночка. Аневризма правої коронарної артерії 6 мм**

Ig — 0,615 Од (негативний 0,9), антитіла IgM — 0,61 (негативний < 0,9).

У загальному аналізі сечі протягом періоду спостереження не було виявлено жодних змін.

На 7-й день лікування (17-й день захворювання) було проведено повторну ЕКГ, на якій не було виявлено відхилень від норми. Визначався синусовий ритм з ЧСС 85–90 уд/хв, електрична вісь серця не була відхилена. Даних щодо ішемії не отримано.

Також було проведено повторну 2D-ехокардіографію (17-й день хвороби) (рис. 2), визначались не розширені камери серця із доброю скоротливою здатністю міокарда (ФВ 62–64 %), структури клапанів звичайні, функція клапанів добра, проте було візуалізовано аневризми лівої та правої коронарних артерій до 6 мм у діаметрі (Zscore +16,21). Спостерігалась незначна кількість рідини в перикарді — 3–4 мм, по всьому контуру, що може свідчити про запальні зміни та є поширеним явищем.

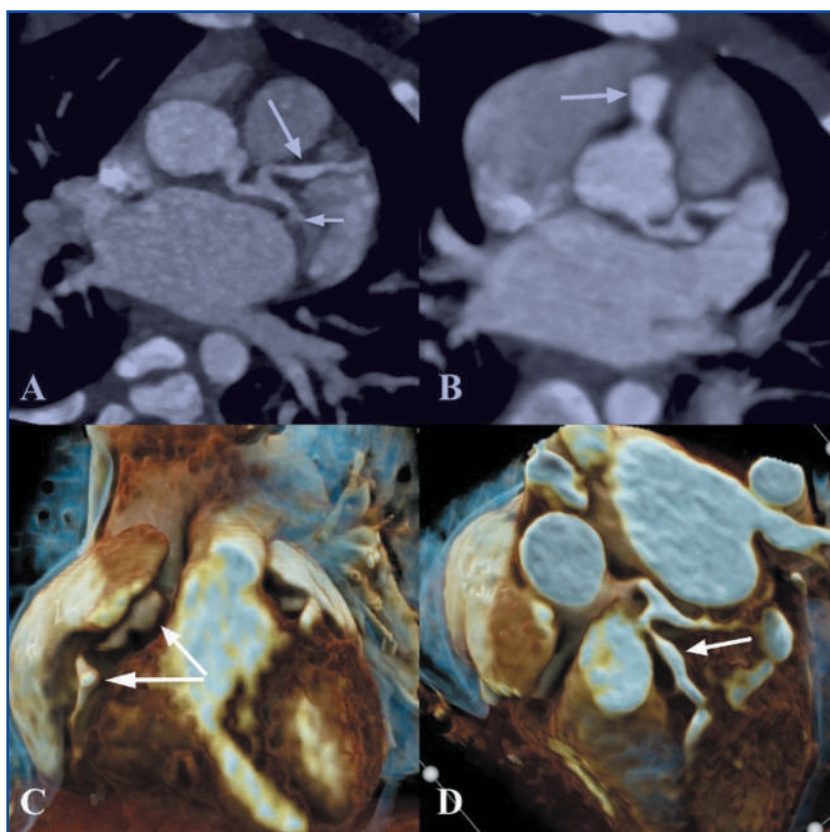
З огляду на виявлені зміни на ЕхоКГ дитині додатково було проведено аналіз крові на тропонін I — 3,8 пг/мл (< 19,8) та креатинкіназу — 0,4 нг/мл (< 5), які були в межах норми, проте був значно підвищений NT-proBNP — 1208 пг/мл (< 125), який є важливим діагностичним маркером серцевої недостатності.

З урахуванням скарг: тривала гарячка протягом 2 тижнів, явища кон'юнктивіту із гнійними виділеннями, даних лабораторних показників — високі гострофазові показники,

тромбоцитоз та високий рівень NT-proBNP, даних ЕхоКГ — аневризми обох коронарних артерій — було встановлено клінічний діагноз: хвороба Кавасакі, неповна форма (оскільки були відсутні характерні ознаки хвороби Кавасакі — лімфаденіт, екзантема, лущення шкіри, пастозність), аневризми коронарних артерій, міокардит, СН I ступеня.

Невідкладно було розпочато лікування високими дозами внутрішньовенного імуноглобуліну (2 г/кг, курс 24 год) та аспірину (50 мг/кг, 10 днів) з подальшим зниженням дози до 5 мг/кг на добу, прийом тривало. Також до лікування було додано варфарин з метою профілактики виникнення тромбів в аневризмах коронарних артерій. На фоні лікування в/в імуноглобуліном стан дитини зі значною позитивною динамікою: минула гарячка, дитина активна, поліпшилися сон та апетит. Рівні маркерів запалення повернулися до норми. Дитину виписано зі стаціонару під спостереження кардіолога.

На 3-му місяці після захворювання в ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» дитині було проведено КТ-коронарографію, на якій було підтверджено наявність аневризм правої та лівої коронарних артерій



**Рисунок 3. КТ-коронарографія. На аксіальному MIP-зображенні серця (А) визначається нерівномірне розширення передньої низхідної артерії (довга стрілка) та огинаючої артерії (коротка стрілка) в проксимальних відділах. На аксіальному MIP-зображенні серця (В) візуалізується гігантська аневризма правої коронарної артерії в проксимальних відділах (довга стрілка). Фронтальне VRT зображення (С) — множинні аневризми правої коронарної артерії в проксимальних та середніх відділах. VRT зображення, вид зверху (D) — аневризма передньої низхідної артерії. Тромбів у просвіті коронарних артерій не виявлено**



(рис. 3). За даними КТ, нерівномірно розширена передня низхідна артерія в проксимальних та середніх відділах до 0,25 см, огинаюча артерія розширена в проксимальних відділах до 0,3 см. Гігантська аневризма правої коронарної артерії в проксимальних відділах до 0,55 см, аневризма в середніх відділах до 0,4 см.

На даний момент дитина росте і розвивається згідно з віком, перебуває на обліку дитячого кардіолога та на позитивній тромболітичній терапії.

## Огляд літератури та обговорення

Хвороба Кавасаки (ХК) названа на честь японського педіатра Томісаку Кавасаки, який у 1967 році описав 50 випадків захворювання у дітей раннього віку, що супроводжувалось симптомами, які сьогодні названі «критеріями ХК». ХК не має специфічних діагностичних тестів для підтвердження діагнозу, а клінічно подібна до багатьох інших захворювань, що значно утруднює її діагностику.

Етіологія хвороби Кавасаки на сьогодні невідома. Науковці вважають, що це аномальна запальна відповідь імунної системи на інфекційний агент у генетично схильних до захворювання осіб [1].

Орієнтовна частота захворювання в Північній Америці становить  $\approx 25$  випадків щороку на 100 000 дітей віком до 5 років. Найвищий відносний ризик захворювання спостерігається у дітей азійського походження. Співвідношення хлопчиків і дівчаток становить  $\approx 1,5 : 1$ . ХК вражає переважно, але не виключно дітей раннього віку. Захворювання найбільш поширене взимку та ранньою весною. В Японії частота рецидивів захворювання становить  $\approx 3\%$ , а відносний ризик її виникнення у братів і сестер у 10 разів вищий. Рівень смертності в Японії становить  $< 0,1\%$ . Аневризми коронарних артерій, спричинені ХК, становлять 5% від усіх гострих коронарних синдромів у дорослих віком до 40 років [2].

Класичну ХК діагностують за наявності лихоманки протягом щонайменше 5 днів (першим днем лихоманки вважається день її початку) разом із щонайменше 4 з 5 наведених нижче основних клінічних ознак [3].

1. Яскрава гіперемія ротоглотки, потріскані яскраво-червоні губи, малиновий язик.
2. Двостороння ін'єкція судин склер негнійного характеру.
3. Висип: макулопапульозний, дифузна еритродермія або мультиформна еритема (за винятком везикул, кірок та бул).
4. набряк кистей і стоп у гострій фазі та/або широкоступинчасте лущення на пальцях.
5. Шийна лімфаденопатія (діаметром  $\geq 1,5$  см), зазвичай одностороння.

За наявності  $\geq 4$  основних клінічних ознак, особливо за наявності почервоніння та набряку кистей і стоп, діагноз ХК може бути встановлений на 4-ту добу лихоманки, хоча досвідчені лікарі, які лікували багатьох пацієнтів з ХК, у рідкісних випадках можуть встановити діагноз і на 3-тю добу лихоманки.

Згідно з літературними даними вважається, що під час детального збору анамнезу, як правило, визнача-

ється, що більш ніж 1 основна клінічна ознака такої була наявна під час хвороби, але зникла на момент звернення, відтак ретельне розпитування батьків щодо наявності цих симптомів захворювання відіграє ключову роль для правильного встановлення діагнозу [4]. Однак у нашому випадку мати пацієнта заперечувала наявність будь-якої із перелічених ознак.

При ХК також можуть визначатися і нехарактерні клінічні прояви, оскільки під час гострої фази ХК виникає запалення у багатьох інших органах та тканинах, що часто зумовлює інші клінічні симптоми та значно утруднює діагностичний пошук.

Наприклад, виражені запальні зміни характерні також для мультисистемного запального синдрому (MIS-C), що був поширений у період пандемії SARS-CoV-2 та має характерні схожі клінічні прояви, як при ХК. Наявність IgG до SARS-CoV-2 та виражені запальні зміни в організмі не повинні виключати діагнозу ХК і потребують проведення диференціальної діагностики цих станів для призначення коректної терапії та ведення пацієнта [5].

У нашому випадку на користь ХК свідчило те, що ХК частіше спостерігається у дітей до 5 років, а MIS-C — у підлітків та юнаків. Підвищений рівень D-димеру та феритину частіше спостерігається при MIS-C, у нашого пацієнта ці показники були у межах норми, а підвищений рівень лейкоцитів з еозинофілією та підвищений рівень тромбоцитів більше вказує на діагноз хвороби Кавасаки.

Розширення коронарних артерій або аневризми можуть бути виявлені при обох захворюваннях, але частіше зустрічаються при хворобі Кавасаки, тоді як підвищений рівень серцевих ферментів, шлуночкова дисфункція та гемодинамічна нестабільність частіше асоціюються з MIS-C. У нашого пацієнта скоротлива здатність міокарда була в нормі, порушення гемодинаміки не визначалось, серцеві ферменти були в нормі, тільки NT-proBNP був значно підвищений.

Шлунково-кишкові симптоми та гіперкоагуляція частіше спостерігаються при MIS-C [6], але згідно з останніми рекомендаціями Американської асоціації серця ці прояви також можуть зустрічатися і при ХК [14].

Серцево-судинні прояви можуть виникати під час гострого епізоду ХК і є основною причиною тривалої захворюваності та смертності. Запальний процес може уражати перикард, міокард, ендокард, включно з клапанами, та коронарні артерії. Клінічні прояви під час гострого періоду захворювання можуть включати посилений верхівковий поштовх і тахікардію. При аускультатії можуть посилюватись функціональні шуми та вислуховуватись ритм галопу, що свідчить про діастолічну дисфункцію шлуночків як наслідок запалення та набряку міокарда. Наявність тертя перикарда або клінічних ознак тампонади перикарда зустрічається дуже рідко, на відміну від ехокардіографічних знахідок незначного перикардіального випоту, який є поширеним явищем, що визначалось і у нашого пацієнта на другому тижні захворювання.

Дисфункція стулок клапанів зустрічається у  $\approx 25\%$  пацієнтів незалежно від ураження коронарних артерій

і найчастіше стосується мітрального клапана [7]. У нашого пацієнта функція клапанів не була порушена.

L.D. Dengler та ін. у своєму дослідженні описують, що серед поширених неврологічних симптомів визначається надмірна дратівливість чи гіперзбудливість, яка є більш вираженою порівняно із іншими дітьми з гарячкою. Також може визначатися асептичний менінгіт у дітей, яким проводять люмбальну пункцію [8]. У поодиноких статтях описані випадки транзиторного одностороннього, рідше двостороннього периферичного паралічу лицевого нерва при ХК [9]. Глибока нейросенсорна приглухуватість є рідкісним, проте серйозним ускладненням ХК [10].

До поширених симптомів з боку шлунково-кишкового тракту відносяться: гепатит, діарея, блювання, болі в животі, водянка жовчного міхура, значно рідше зустрічаються панкреатит і жовтяниця.

Вакег та ін. у своїй статті «Асоційовані симптоми протягом 10 днів після діагностики хвороби» у 2009 році в журналі *Pediatric Heart Network Investigators* описують, що з боку сечостатевої системи у дітей із ХК найчастіше зустрічається уретрит, рідше — гідроцеле та фімоз. З боку опорно-рухового апарату — артралгія та артрит із залученням множинних дрібних міжфалангових і великих суглобів, що несуть навантаження протягом першого тижня хвороби, та переважно великих суглобів, особливо колінних і гомілковостопних, що отримують навантаження протягом другого-третього тижня хвороби [11].

З боку органів дихання визначаються перибронхіальні та інтерстиціальні інфільтрати на рентгенограмі грудної клітки; вузликів інфільтрати трапляються рідко.

Еритема та ущільнення в місці попередньої вакцинації БЦЖ є поширеним явищем у дітей з ХК, народжених у країнах, де вона широко проводиться [12].

У нашому випадку у дитини спостерігалась виражена тривала діарея із виявленою *Clostridia difficile*, що значно утруднювало діагностику, проте слід мати на увазі, що діарея також може виникати при ХК як наслідок системного запального процесу.

Згідно з рекомендаціями, клінічні характеристики, що не свідчать про ХК і при яких потрібно продовжувати діагностичний пошук, включають: ексудативний кон'юнктивіт, як було й у нашому випадку, ексудативний фарингіт, виразки на слизовій оболонці рота, бульозна чи везикулярна висипка, генералізована лімфаденопатія чи спленомегалія.

Наявність аномалій коронарних артерій вважається специфічним критерієм, що підтверджує діагноз ХК, особливо у тих пацієнтів, які не відповідають клінічним критеріям для встановлення діагнозу повної ХК.

Діагноз неповної ХК (також її називають атиповою) [14] слід розглядати у будь-якого немовляти або дитини з тривалою незрозумілою лихоманкою, менш ніж із 4 основними клінічними ознаками та відповідними лабораторними або даними ЕхоКГ, як і у нашому випадку.

Дані ЕхоКГ розглядаються як позитивні, якщо має місце одна із 3 наступних умов: Z-score становить > 2,5 для лівої передньої низхідної чи правої коронарної ар-

терії; спостерігаються аневризми коронарних артерій або визначається > 3 таких ознак: знижена функція лівого шлуночка, мітральна регургітація, перикардальний випіт або Z-score правої чи лівої передньої низхідної коронарної або правої коронарної артерій становить 2–2,5.

Пацієнти з тяжким ураженням коронарних артерій (обширні або великі/гігантські аневризми) переважно тривалий час не мають симптомів ураження серцево-судинної системи за умови, що не розвивається ішемія міокарда внаслідок тяжких порушень коронарного кровообігу або тромбозів. Симптоми ішемії/інфаркту міокарда переважно атипові та неспецифічні, особливо у немовлят.

У нашого пацієнта на другому тижні захворювання визначалась рідина в перикарді та аневризми коронарних артерій із Z-score  $\geq 10$ , що підтверджувало діагноз ХК.

Якщо на ЕхоКГ визначаються вищезазначені зміни, вкрай важливо провести лікування до 10-го дня з моменту початку лихоманки або після 10 днів, якщо зберігаються лихоманка та ознаки системного запалення (підвищені С-реактивний білок та ШОЕ), як було й у нашому випадку — дитина отримала внутрішньовенний імуноглобулін на 17-й день після початку захворювання та відразу після встановлення діагнозу.

ХК слід розглядати при диференційній діагностиці тривалої незрозумілої лихоманки в дитячому віці, пов'язаної з будь-якою з основних клінічних ознак захворювання, і діагноз можна вважати підтвердженим, коли у таких пацієнтів за допомогою ехокардіографії виявляють аневризми коронарних артерій. Однак дилатація коронарних артерій, як правило, не виявляється до першого тижня хвороби, а нормальна ехокардіограма на першому тижні хвороби не виключає діагнозу ХК. Беремо до уваги те, що пацієнти з неповною формою ХК, особливо діти віком < 6 місяців і без змін слизової оболонки очей або порожнини рота, можуть мати значну затримку в діагностиці, як і було у нашому випадку [13].

Неповна ХК найчастіше зустрічається у немовлят, які мають значний ризик розвитку аномалій коронарних артерій і можуть мати тривалу лихоманку як єдину клінічну ознаку або ж мати ледь помітні чи швидкоплинні клінічні ознаки на додаток до лихоманки. Відтак автори рекомендацій Американської асоціації серця наголошують, що діти, молодші за 6 місяців, що мають тривалу лихоманку та виражену дратівливість без інших критеріїв ХК, мають особливо високий ризик ураження коронарних артерій. А недоступність чи неможливість проведення ехокардіографії не повинна відтермінувати початок лікування [14].

Прогностично великі або гігантські аневризми коронарних артерій  $\geq 8$  мм у діаметрі або з показником Z  $\geq 10$  не розсмоктуються, не регресують і не ремодельюються. Вони рідко розриваються і практично завжди містять тромби (найстаріші з яких можуть кальцифікуватися), які можуть стати оклюзійними.

Аневризми з помітно пошкодженою, але частково збереженою стінкою можуть з часом зменшуватись у діаметрі і поступово стенозуватись.

Японські науковці К. Takahashi та ін. у своїй роботі «Пів століття даних автопсії у пацієнтів із васкулітами, особливо при хворобі Кавасакі» у 2012 році дійшли висновку, що перикардит і міокардит розвиваються внаслідок підгострого/хронічного запалення, яке зазвичай концентрується навколо коронарних артерій [15].

Диференційна діагностика ХК повинна проводитись із такими захворюваннями, як кір, інші вірусні інфекції (аденовірус, ентеровірус), стафілококовими та стрептококовими токсикоінфекціями (скарлатина та синдром токсичного шоку), реакціями гіперчутливості до лікарських засобів, включно із синдромом Стівенса — Джонсона, системним ювенільним ідіопатичним артритом із системним початком, рикетсійними інфекціями та лептоспірозом.

Наявність склериту із ексудатом наштовхувала нас на думку щодо аденовірусної інфекції у дитини, оскільки для ХК характерний склерит без гнійних виділень.

Лабораторні показники при ХК зазвичай включають нормальну або підвищену кількість лейкоцитів з переважанням нейтрофілів та підвищені гострофазові показники, як-от С-реактивний білок та швидкість осідання еритроцитів під час гострої фази, що було й у нашого хворого, але не є патогномонічними ознаками ХК. Підвищення гострофазових показників, як-от ШОЕ та СРБ, є майже універсальним; ступінь підвищення ШОЕ та СРБ може бути різним. С-реактивний білок нормалізується швидше, ніж ШОЕ, під час зменшення запалення. Крім того, ШОЕ підвищується на фоні терапії імуноглобуліном, відтак зниження ШОЕ під час спостереження не повинно використовуватися для оцінки відповіді на лікування внутрішньовенним імуноглобуліном. С-реактивний білок більш показовий як маркер запалення після лікування гострого захворювання.

Лейкоцитоз характерний для гострої стадії захворювання, з переважанням незрілих і зрілих гранулоцитів. Анемія зустрічається часто, є нормохромною та нормоцитарною і минає разом із запаленням, що спостерігалось і у цьому клінічному випадку.

Тромбоцитоз є характерною ознакою ХК, але, як правило, не з'являється до другого тижня захворювання, досягаючи піку на третьому тижні, і в більшості випадків нормалізується через 4–6 тижнів після початку захворювання, що спостерігалось і у нашому випадку.

На сьогодні немає специфічного діагностичного тесту для визначення ХК, відтак підвищені рівні С-реактивного білка або ШОЕ слугують важливими діагностичними маркерами. У деяких пацієнтів з ХК може бути підвищений рівень NT-proBNP, який вказує на ураження міокарда, як було у нашому випадку, але може не мати достатнього значення для диференційної діагностики ХК [16].

*Зміни на електрокардіограмі.* Під час гострого періоду захворювання на ЕКГ може визначатися аритмія, зокрема функціональні порушення синусового та атріовентрикулярного вузла, з подовженим інтервалом PR та неспецифічними змінами зубців ST і T або низьким вольтажем, якщо є ураження міокарда або перикарда. Зрідка можуть визначатися небезпечні шлуночкові

аритмії на фоні міокардиту або ішемії міокарда [17]. Зміни на ЕКГ нашого пацієнта не визначалися протягом усього періоду перебування у стаціонарі.

Лікування імуноглобуліном слід розпочинати якомога раніше, протягом перших 10 днів хвороби, коли з'являється лихоманка. Але його також слід призначати дітям, які звернулися після 10-го дня хвороби, якщо у них триває системне запалення, що проявляється підвищенням ШОЕ або СРБ у поєднанні з персистуючою лихоманкою без інших пояснень або аневризмою коронарних артерій (Z-score > 2,5). Пацієнтам, у яких лихоманка минула, лабораторні показники нормалізувалися, а ЕхоКГ у нормі, лікування імуноглобуліном не показано.

Ефективність імуноглобуліну, введеного у гострій фазі ХК з метою зменшення частоти виникнення аномалій коронарних артерій, добре доведена. Механізм дії імуноглобуліну в лікуванні ХК до кінця не вивчений. Вважається, що внутрішньовенний імуноглобулін чинить генералізовану протизапальну дію. Можливі механізми дії включають модуляцію вироблення цитокінів, нейтралізацію токсинів або інших патогенних агентів, посилення регуляторної активності Т-клітин, пригнічення синтезу антитіл і забезпечення анти-ідіотипних антитіл [18]. Пацієнтам внутрішньовенний імуноглобулін слід призначати у дозі 2 г/кг у вигляді одноразової інфузії, зазвичай протягом 10–12 годин, разом із ацетилсаліциловою кислотою (АСК) [18].

Важливо зазначити, що відповідно до критеріїв міністерства охорони здоров'я Японії навіть при лікуванні високими дозами імуноглобуліну протягом перших 10 днів хвороби у 20 % дітей розвинеться транзиторне розширення у проксимальному відділі правої та лівої коронарних артерій, у 5 % — аневризми коронарних артерій (Z-score > 2,5), а у 1 % дітей — гігантські аневризми [19]. Ще більше пацієнтів (30 %) будуть класифіковані як такі, що мають розширення коронарних артерій, за критеріями розширення коронарних артерій Z-score 2,0 [20].

Ацетилсаліцилова кислота використовується для лікування ХК, проте, незважаючи на її протизапальну (у високих дозах) та антиагрегантну активність (у низьких дозах), вона не знижує частоту розвитку коронарних порушень [21]. Під час гострої фази захворювання АСК призначають кожні 6 годин, із загальною добовою дозою 80–100 мг/кг/добу в США і 30–50 мг/кг/добу в Японії та Західній Європі. Немає наукових даних, які б свідчили про перевагу однієї практики над іншою.

Тривалість застосування високих доз АСК різниться в різних установах: багато центрів зменшують дозу АСК після завершення лихоманки ще протягом 48–72 годин. Інші клініцисти продовжують призначення високих доз АСК до 14-го дня хвороби і щонайменше через 48–72 години після припинення лихоманки. Після відміни високих доз АСК розпочинають прийом низьких доз АСК (3–5 мг/кг/добу) і продовжують до 6–8 тижнів, якщо у пацієнта не виникло змін у коронарних артеріях протягом цього періоду. Дітям, у яких уражаються коронарні артерії з розвитком аневризми, прийом АСК потрібно продовжувати протягом життя. Якщо у



пацієнта наявні гігантські аневризми коронарних артерій, рекомендовано подвійну терапію для запобігання тромбозу коронарних артерій, до АСК додають прийом варфарину під контролем рівня МНС [22].

## Висновки

Діагностика хвороби Кавасакі може викликати небезпеку ускладнень у клініцистів, а особливо коли йдеться про дітей віком до 6 місяців чи до 1 року, у яких тривала лихоманка і дратівливість можуть бути єдиними клінічними проявами захворювання.

Відсутня характерна клінічна картина або наявність деяких клінічних ознак, які швидко минають і їх не зауважили, та відсутні зміни на ехокардіографії протягом першого тижня зумовлюють пізню діагностику, а отже, відтермінують лікування, необхідне для запобігання розвитку аневризми коронарних артерій, а у дітей раннього віку цей ризик є найвищим.

Відповідно, ехокардіографію дітям із тривалою лихоманкою слід проводити при підозрі на ХК, але її недоступність чи відсутність на ній змін не повинні впливати на початок лікування, адже відсутність змін коронарних судин не заперечує хворобу Кавасакі, оскільки зміни у коронарних артеріях найчастіше виникають на 2-му тижні хвороби, як і у нашому випадку.

Дітям, яким діагноз було встановлено після 10-го дня хвороби, все ще доцільно призначати внутрішньовенний імуноглобулін, якщо у них спостерігається або стійка лихоманка без інших пояснень, або патологія коронарних артерій разом із ознаками системного запалення, що проявляється підвищенням ШОЕ або СРБ.

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

**Інформація про фінансування.** Автори заявляють про відсутність фінансової підтримки.

**Внесок авторів.** Мальська А.А., Климишин Ю.І. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Куриляк О.Б., Руденко Н.М. — концепція і дизайн статті; Наконечна Л.М., Стогова О.В., Таммо Раад — збирання й обробка клінічних даних.

## Список літератури

1. Miura M., Ayusawa M., Fukazawa R., Hamada H., Ikeda S., Ito S., et al. *Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease (2020 Revised Version)*. *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. 2021. 5. Iss. 1. 41-73. Released on J-STAGE July 10, 2021, <https://doi.org/10.24509/jpcas.0501G1>, [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpcas/5/1/5\\_0501G1/\\_article/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpcas/5/1/5_0501G1/_article/-char/en).
2. Maddox R.A., Holman R.C., Uehara R., Callinan L.S., Guest J.L., Schonberger L.B., et al. *Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan*. *Pediatr. Int.* 2015. 57. 1116-1120. doi: 10.1111/ped.12733.
3. Kobayashi T., Ayusawa M., Suzuki H., Abe J., Ito S., Kato T., et al. *Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition)*. *Pediatrics International*. 2020. 62. 1135-1138. <https://doi.org/10.1111/ped.14326>.
4. de Graeff N., Groot N., Ozen S., Eleftheriou D., Avcin T., Bader-Meunier B., et al. *European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease — the SHARE initiative*, *Rheumatology*. 2019 April. 58. Is. 4. 672-682; <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key344>.

*Rheumatology*. 2019 April. 58. Is. 4. 672-682; <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key344>.

5. Klymyshyn Y., Datsko O., Stepanovskyy Yu., Nagao Y., Nagayama Y., Ueno S., et al. *A Ukrainian infant with giant coronary aneurysms: A case report and literature review*. *Clinical Case Reports*. 2023. 11. Iss. 5.
6. Wessels P.A., Bingler M.A. *A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children*. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2022 Jun. 65. 101516. doi: 10.1016/j.ppedcard.2022.101516. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35313700; PMCID: PMC8925196.
7. Printz B.F., Sleeper L.A., Newburger J.W., Minich L.L., Bradley T., Cohen M.S., et al.; *Pediatric Heart Network Investigators*. *Non-coronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. 57. 86-92. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.619.
8. Dengler L.D., Capparelli E.V., Bastian J.F., Bradley D.J., Glode M.P., Santa S., et al. *Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998. 17. 478-481.
9. Poon L.K., Lun K.S., Ng Y.M. *Facial nerve palsy and Kawasaki disease*. *Hong Kong Med. J.* 2000. 6. 224-226.
10. Alves N.R., Magalhães C.M., Almeida R.F.R., Santos R.C., Gandolfi L., Pratesi R. *Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases*. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 1992. 2011. 57. 295-300.
11. Baker A.L., Lu M., Minich L.L., Atz A.M., Klein G.L., Kor-sin R., et al.; *Pediatric Heart Network Investigators*. *Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease*. *J. Pediatr.* 2009. 154. 592-595.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.006.
12. Uehara R., Igarashi H., Yashiro M., Nakamura Y., Yanagawa H. *Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010. 29. 430-433. doi: 10.1097/INF.0b013e3181cacede.
13. Minich L.L., Sleeper L.A., Atz A.M., McCrindle B.W., Lu M., Colan S.D., et al.; *Pediatric Heart Network Investigators*. *Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors?* *Pediatrics*. 2007. 120. e1434-e1440. doi: 10.1542/peds.2007-0815. Crossref. PubMed.
14. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W., Burns J.C., Bolger, Gewitz M., et al. *Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Originally published 29 Mar 2017; <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>*. *Circulation*. 2017. 135. e927-e999.
15. Takahashi K., Oharaseki T., Yokouchi Y., Yamada H., Shibuya K., Naoe S. *A half-century of autopsy results-incidence of pediatric vasculitis syndromes, especially Kawasaki disease*. *Circ. J.* 2012. 76. 964-970.
16. Lin K.H., Chang S.S., Yu C.W., Lin S.C., Liu S.C., Chao H.Y., et al. *Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open*. 2015. 5. e006703. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006703.
17. Sumitomo N., Karasawa K., Taniguchi K., Ichikawa R., Fukuhara J., Abe O., et al. *Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement*. *Circ. J.* 2008. 72. 274-280.
18. Burns J.C., Franco A. *The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease*. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015. 11. 819-825. doi: 10.1586/1744666X.2015.1044980.
19. Oates-Whitehead R.M., Baumer J.H., Haines L., Love S., Maconochie I.K., Gupta A., et al. *Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. (4). CD004000.



20. Manlhiot C., Millar K., Golding F., McCrindle B.W. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr. Cardiol.* 2010. 31. 242-249. doi: 10.1007/s00246-009-9599-7.

21. Terai M., Shulman S.T. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J. Pediatr.* 1997. 131. 888-893.

22. Baumer J.H., Love S.J., Gupta A., Haines L.C., Maconochie I., Dua J.S. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. (4). CD004175.

Отримано/Received 04.02.2024

Рецензовано/Revised 14.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2024 ■

#### Information about authors

Andriana Malska, PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: andrianamalska@gmail.com, kaf\_pedpropaedeutic@meduniv.lviv.ua; phone: +380 (96) 542-74-99; <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>

Olha Kuryliak, MD, PhD, Regional Pediatric Cardiologist, Communal non-commercial enterprise of the Lviv regional council "Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Ohmatdyt", Center for Pediatric Medicine, Lviv, Ukraine; e-mail: okuryliak@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>

Lidia Nakonachna, MD, Pediatrician, Department of Pediatrics, Communal non-commercial enterprise of the Lviv regional council "Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Ohmatdyt", Center for Pediatric Medicine, Lviv, Ukraine; e-mail: lidiashvedyak@gmail.com

Yuliia Klymyshyn, MD, PhD, Pediatric Cardiologist, Ultrasound Diagnostics Specialist, State Institution "Scientific and practical medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Clinic for Children, Kyiv, Ukraine; e-mail: klymyshyngoogle@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2577-1517>

Olena Stogova, Pediatric Cardiologist, Ultrasound Diagnostics Specialist, Senior Research Fellow, State Institution "Scientific and practical medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Clinic for Children, Kyiv, Ukraine; e-mail: elenacardio71@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6865-6714>

Raad Tammo, MD, PhD, Radiologist, Radiology Department, State Institution "Scientific and practical medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Clinic for Children, Kyiv, Ukraine; e-mail: info@cardio.org.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7506-9449>

Nadiia Rudenko, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nadiya.m.rudenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1681-598X>

**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 article has no financial support.

**Authors' contribution.** Malska A.A., Klymyshyn Y.I. — analysis of the received data, writing the text; Kuryliak O.B., Rudenko N.M. — concept and design of the article; Nakonachna L.M., Stogova O.V., Tammo Raad — collection and processing of clinical data.

A.A. Malska<sup>1</sup>, O.B. Kuryliak<sup>2</sup>, L.M. Nakonachna<sup>2</sup>, Y.I. Klymyshyn<sup>3</sup>, O.V. Stogova<sup>3</sup>, Tammo Raad<sup>5</sup>, N.M. Rudenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Ohmatdyt", Center for Pediatric Medicine, Lviv, Ukraine

<sup>3</sup>State Institution "Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Features of diagnosis of incomplete Kawasaki disease in young children.

#### A clinical case of Kawasaki disease with the formation of giant coronary artery aneurysms

**Abstract.** Kawasaki disease (KD) is a mucocutaneous lymphonodular syndrome, a vasculitis of unknown etiology that mainly affects children under the age of 5 years. Today, KD is the most common cause of acquired heart disease in children in developed countries. Given the absence of pathognomonic diagnosis of the disease, the diagnosis is based solely on the identification of clinical signs and the exclusion of other clinically similar diseases. Timely therapy with intravenous immunoglobulin has significantly reduced the incidence of complications, such as coronary artery aneurysms, from 25 to ≈ 4 %. The long-term prognosis of the disease depends

on the initial and current level of coronary artery damage. Patients with coronary artery aneurysms remain at high risk of developing myocardial ischaemia due to thrombosis and stenosis of the coronary arteries, which can occur in case of untimely treatment for KD. Therefore, the life of these patients depends on lifelong thromboprophylaxis and timely diagnosis of stenosis. The article presents a clinical case of incomplete Kawasaki disease, which was complicated by the development of giant coronary artery aneurysms.

**Keywords:** Kawasaki disease; coronary artery aneurysms; heart lesions; fever; young children



## Метаболічно асоційована жирова хвороба/ метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки: загальні положення

**Резюме.** Літературний огляд присвячений недостатньо вивченій у дитячій гастроентерології проблемі метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. До недавнього часу первинний стеатоз печінки, що не асоційований з прийомом алкоголю, визначався як неалкогольна жирова хвороба печінки. З огляду на єдність патогенетичних механізмів, які лежать в основі розвитку первинного стеатозу, пов'язаних з ним стеатогепатиту, фіброзу печінки з метаболічними порушеннями, як-от вісцеральне ожиріння, інсулінорезистентність, метазапалення жирової тканини, було запропоновано змінити термінологію. Авторами наведені дані стосовно сучасних номенклатурних дефініцій, етіологічних факторів, поширеності, критеріїв метаболічних порушень та метазапалення, асоційованих з цією нозологією та характерних саме для дитячого віку. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки та неалкогольна жирова хвороба печінки характеризуються розвитком гепатостеатозу. Відмінною ознакою метаболічно асоційованої жирової хвороби є наявність метаболічних порушень у хворого. Вважають, що використання в клінічній практиці терміна «метаболічно асоційована жирова хвороба печінки» дозволяє лікарям вірогідніше встановлювати діагноз і точніше модифікувати спосіб життя хворого. Велика увага приділена опису гетерогенності метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки в клінічній практиці та наведено стислий перелік терапевтичних можливостей щодо метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки в дитячому віці.

**Ключові слова:** метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; неалкогольна жирова хвороба печінки; метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; ожиріння; діти; огляд

### Вступ

Ожиріння, поширеність якого останнім часом досягла епідемічного рівня, асоційовано з ураженням печінки [1]. Уперше зв'язок між ожирінням та стеатозом печінки було визначено як неалкогольний стеатогепатит у 1980 році [2].

До недавнього часу первинний стеатоз печінки, що не пов'язаний з прийомом алкоголю, визначався як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [3, 4]. Численні дослідження останніх 20 років показали, що НАЖХП асоційована з метаболічними порушеннями. З огляду на єдність патогенетичних механізмів, які лежать в основі розвитку первинного стеатозу, пов'язаних з ним стеатогепатиту, фіброзу печінки з

метаболічними порушеннями, як-от вісцеральне ожиріння, інсулінорезистентність, метазапалення жирової тканини, було запропоновано змінити термінологію НАЖХП. Грунтуючись на висновках, отриманих за останні два десятиліття, міжнародна група експертів у 2020 році запропонувала новий термін — метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП; metabolic associated fatty liver disease — MAFLD), який підкреслює взаємозв'язок стеатозу печінки і метаболічних порушень незалежно від прийому алкоголю [5]. Продемонстровано, що МАЖХП, яка являє собою стан, пов'язаний з ожирінням, та характеризується надмірним відкладенням жиру в печінці за відсутності значного споживання алкоголю, є одним з

найпоширеніших хронічних захворювань печінки, що істотно знижують якість життя. Ураження печінки при МАЖХП включає простий стеатоз і стеатогепатит, що може призвести до серйозних ускладнень, як-от цироз печінки та гепатокарцинома [6–8].

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки та НАЖХП характеризуються розвитком стеатозу печінки. Однак відмінною ознакою МАЖХП є наявність метаболічних порушень у хворого. Згідно з результатами численних досліджень, використання дефініції МАЖХП сприяє більш точному прогнозу перебігу захворювання, ніж НАЖХП. Так, у хворих з клінічними проявами захворювання, що відповідають критеріям діагностики МАЖХП, відзначається більш високий ризик виникнення тяжкого фіброзу печінки, екстрапечінкових (серцево-судинних, онкологічних) ускладнень, ніж у хворих із проявами, які відповідають НАЖХП. Вважають, що використання в клінічній практиці терміна «МАЖХП» дозволяє лікарям вірогідніше встановлювати діагноз і точніше модифікувати спосіб життя хворого [9, 10]. Дефініцію МАЖХП схвалено експертами більш ніж 134 країн світу [11].

За останні десятиліття було докладено зусиль до зміни номенклатури МАЖХП, щоб забезпечити ліпшу відповідність її основним патогенетичним шляхам та усунути будь-яку потенційну стигму, пов'язану з цією назвою, саме тому посилання на вживання алкоголю не повинно бути включене до акроніма МАЖХП [12, 13].

## Визначення МАЖХП

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки визначається як накопичення надлишку ліпідних крапель (lipid droplets — LD) у печінці (> 5 % гепатоцитів із краплями), виявлене гістологічно, або підвищення протонної щільності жирової фракції > 5,6 % за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії у людей з метаболічними порушеннями, які мало споживають або взагалі не вживають алкоголь, та за відсутності вторинних причин пошкодження печінки [14–16]. Зловживання алкоголем у дорослих людей визначається як прийом > 294 г чистого алкоголю на тиждень в осіб чоловічої статі та > 196 г чистого алкоголю на тиждень в осіб жіночої статі протягом 2-річного періоду, що передує початковому гістологічному дослідженню печінки ([https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/practitioner/pocketguide/pocket\\_guide2/htm](https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/practitioner/pocketguide/pocket_guide2/htm)).

Інший термін, який було створено під час модифікованого процесу Delphi в червні 2023 року експертами Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases — AASLD) та Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver — EASL), щоб спробувати досягти консенсусу стосовно назви та класифікації НАЖХП/МАЖХП, також має право на існування — це метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП; Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease — MASLD) [17, 18]. Необхідно відзначити, що заміна слова «жирова» на слово «стеатотична» в термінології хвороби була обґрунтована, на думку авторів, меншим психотравму-

ючим ефектом останнього поняття. Однак встановлено, що використання терміна «жирова хвороба печінки» викликає дискомфорт лише у половини хворих, які проживають у Південній Азії та США, і менш ніж у 20 % хворих, які мешкають в Європі, на Близькому Сході та у Південно-Східній Азії [19].

Хоча обидва положення є явним кроком уперед, між цими термінами та їх визначеннями існують нюанси, які не можна просто ігнорувати.

Так, МАЖХП діагностується у хворих зі стеатозом або стеатогепатитом за наявності надлишкової маси тіла або ожиріння чи цукрового діабету (ЦД) 2-го типу або за наявності принаймні двох із семи метаболічних факторів ризику, а саме абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, переддіабету або інсулінорезистентності (за оцінкою НОМА-IR), гіпертригліцеридемії, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), підвищеного рівня С-реактивного високочутливого білка (hsCRP). Тоді як для діагностики МАСХП потрібен лише один із п'яти кардіометаболічних критеріїв ризику (збільшення індексу маси тіла (ІМТ) або окружності талії (ОТ); порушення метаболізму глюкози; артеріальна гіпертензія; гіпертригліцеридемія; зниження рівня ХС-ЛПВЩ у сироватці крові) без будь-якого додаткового впливу інших критеріїв. Запропоновані діагностичні критерії МАСХП дещо м'якші, ніж критерії МАЖХП, і, отже, критерії МАСХП можуть мати дещо нижчу прогностичну цінність [16, 17, 19].

Вважають, що доцільніше використання в клінічній практиці діагностичних критеріїв МАЖХП, ніж критеріїв МАСХП [19].

Крім того, була введена нова категорія під назвою «метаболічна та алкогольно-асоційована стеатотична хвороба печінки» (MetALD; metabolic dysfunction and alcohol-associated steatotic liver disease — MetALD), щоб виділити важливу групу пацієнтів — тих, хто має один або декілька критеріїв кардіометаболічного ризику та зловживає алкоголем (табл. 1).

Також новий термін «криптогенний стеатоз» був введений як тимчасове позначення для випадків стеатозу без кардіометаболічних факторів ризику або інших ідентифікованих причин стеатозу, в очікуванні подальшого прогресу в нашому розумінні патофізіології цього захворювання [20].

## Епідеміологія МАЖХП

МАЖХП — одне з найбільш частих хронічних захворювань печінки в усьому світі, поширеність якого збільшується рік у рік, особливо у розвинених країнах. Поширеність МАЖХП повсюдно зростає паралельно з епідемією ЦД та ожиріння [21–23].

Метааналіз глобальних епідеміологічних даних дозволив оцінити поширеність МАЖХП на рівні 32,4–38 % [24, 25], а передбачувану поширеність МАСГ — від 3 до 5 % [25]. Рівень частоти зустрічальності МАЖХП серед дітей на сьогодні досяг 13–20 % [25, 27, 28].

Особливо швидке зростання рівня поширеності МАЖХП спостерігається в країнах з високим рівнем урбанізації, яка супроводжується зміною способу жит-

тя. Найвища поширеність МАЖХП відзначена в країнах Близького Сходу (37,19 %) і Південної Америки (30,45 %), Азії (27,17 %), Північної Америки (24,13 %), Європи (23,17 %). У цілому поширеність МАЖХП в західних і східних країнах коливається в діапазоні 20–40 % і 7,9–43,3 % відповідно [29]. Протягом останніх 20 років захворюваність на МАЖХП збільшилася в 5 разів, а у молодих людей — більше ніж в 7 разів. Грунтуючись на даних, що характеризують тенденцію зростання частоти виникнення різних форм МАЖХП, прогнозують, що до 2030 року кількість хворих на МАЖХП у світі досягне 101 мільйона, а кількість випадків стеатогепатиту становитиме 27 мільйонів [30].

Поширеність цього захворювання зростає і серйозно впливає на клінічний та економічний тягар для суспільства. Поточні щорічні медичні та соціальні витрати, пов'язані з МАЖХП, у США оцінюються в 292 мільярди доларів. Передбачувані річні медичні витрати, безпосередньо пов'язані з МАЖХП, перевищують 35 мільярдів євро у 4 великих європейських країнах (Великобританія, Франція, Німеччина та Італія) [31]. Загальна річна вартість догляду за одним дорослим хворим з МАЖХП у США з приватною страховкою становить 7804 долари. Вважають, що до 2035 року вартість догляду за хворим з МАЖХП збільшиться на 18 % [32–34]. Згідно з даними AASLD (2022), серед дорослих пацієнтів з МАЖХП 90 % хворих мають надлишкову масу тіла чи центральне ожиріння, 70 % — ЦД 2-го типу, 50 % — атерогенний тип дисліпідемії у вигляді зниження ХС-ЛПВШ та гіпертригліцеридемії [35].

Поширеність МАЖХП залежить від статі, віку, раси та етнічної приналежності дітей. Продемонстровано, що хлопчики хворіють на МАЖХП частіше, ніж дівчатка: рівень поширеності МАЖХП становить 11,1 % у хлопчиків і 7,9 % у дівчаток. Серед дітей з ожирінням рівень поширеності МАЖХП становить 29,4 % у хлопчиків і 22,6 % у дівчаток. Поширеність МАЖХП серед дітей віком від 2 до 4 років становить 0,7 %, серед дітей

віком від 5 до 9 років — 3,3 %, серед дітей від 10 до 14 років — 11,3 %, серед дітей від 15 до 19 років — 17,3 %. Як правило, клінічна маніфестація МАЖХП відзначається в пре- і пубертатному періодах життя. Найбільш високий рівень поширеності МАЖХП спостерігається у дітей латиноамериканського походження [36, 37].

Обстеження, що було проведене А.А. Parga та співв. [38] серед молоді від 14 до 34 років, що мешкала на Гавайських островах, продемонструвало, яка загальна поширеність МАЖХП становила 44 % (95% ДІ: 34,1–54,3 %). Найвищі показники захворюваності на МАЖХП були у корінних жителів Гавайських островів з надлишковою масою тіла (62 %) та азіатів, які не страждали на ожиріння (43 %).

У дітей та підлітків з діагнозом МАЖХП відзначається більш високий ризик розвитку цирозу печінки і летального результату [39, 40].

Незважаючи на значну і зростаючу поширеність МАЖХП, поінформованість про хворобу залишається дуже обмеженою: < 5 % людей з МАЖХП знають про своє захворювання печінки [41]. Крім того, глобальне опитування понад 2200 лікарів нещодавно виявило прогалину у знаннях стосовно МАЖХП серед постачальників послуг, особливо серед лікарів первинної медико-санітарної допомоги та ендокринологів [25].

### Фактори ризику МАЖХП

МАЖХП — це багатофакторне захворювання, розвиток якого обумовлений впливом різноманітних генетичних [42, 43], епігенетичних чинників (табл. 2) [44], перинатальних та постнатальних чинників середовища, включно з нездоровим способом життя [45].

### Гетерогенність МАЖХП у клінічній практиці

На сьогодні МАЖХП розглядають не як первинне захворювання печінки, а як печінковий прояв метаболічного синдрому [8, 12].

**Таблиця 1. Нозологічні форми, що асоційовані зі стеатозом печінки та стеатогепатитом [53]**

Термінологічна назва та акронім	Змістове наповнення
Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП)	Захворювання, яке включає стани від стеатозу печінки до стеатогепатиту і цирозу печінки в осіб, які не вживають алкоголь та мають надмірну масу тіла/ожиріння, ЦД 2-го типу та метаболічні порушення
Метаболічно асоційований стеатоз печінки (МАСП)	Стеатоз без конкретних змін, що передбачає стеатогепатит з фіброзом або без нього
Метаболічно асоційований стеатогепатит (МАСГ)	Стеатоз печінки із запаленням тканини печінки і пошкодженням гепатоцитів з фіброзом або без нього
МАСГ-цироз	Цироз із поточним або попереднім гістологічним підтвердженням МАСГ
Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП)	Захворювання, яке включає стани від стеатозу печінки до стеатогепатиту і цирозу печінки в осіб, які не вживають алкоголь та мають хоча б одне метаболічне порушення
Метаболічно та алкоголь-асоційована стеатотична хвороба печінки (МетАХП)	Захворювання, яке включає стани від стеатозу печінки до стеатогепатиту і цирозу печінки в осіб, які зловживають алкоголем та мають метаболічні порушення



Надлишок поживних речовин, що надходять в організм, зумовлює розвиток метаболічного синдрому, який характеризується метаболічними змінами: часто надмірною масою тіла і центральним ожирінням, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентністю, ЦД 2-го типу, саркопенією та хронічною хворобою нирок [12, 47, 48]. Розвиток метаболічних порушень асоціюється з високим ризиком серцево-судинних захворювань, онкологічними наслідками — певними позапечінковими типами раку (головним чи-

ном раку шлунково-кишкового тракту, раку молочної залози та раку яєчників), зокрема і у дітей [51–53].

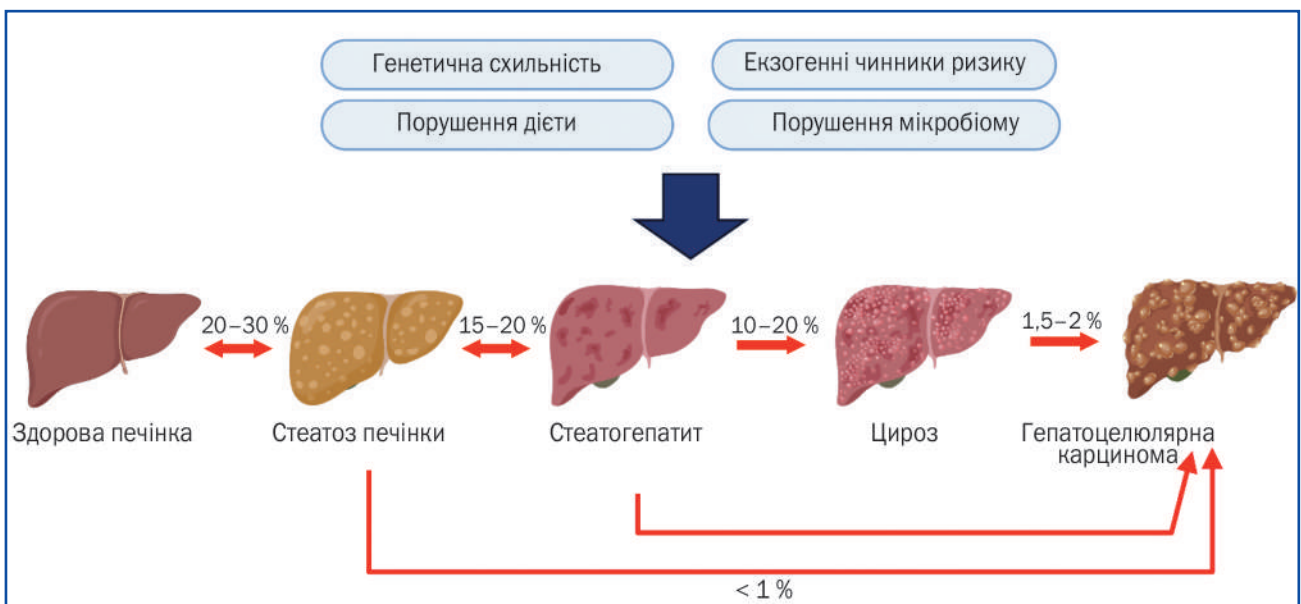
МАЖХП включає групу уражень печінки від простого стеатозу до більш прогресуючих форм, як-от стеатогепатит, що характеризується запаленням і фіброзом печінки, який може призвести до розвитку цирозу і гепатоцелюлярної карциноми (рис. 1) [52, 72].

Yiping Ding та співавт. [55] залежно від наявності та типу ожиріння виділяють кілька фенотипів МАЖХП (табл. 3).

**Таблиця 2. Стислий опис різноманітних генів та їх SNV, що впливають на розвиток МАЖХП [23]**

Гени	SNV	Вплив на розвиток МАЖХП
PNPLA3	rs738409 C > G	Підвищує ризик МАЖХП, сприяючи накопиченню жиру в печінці
TM6SF2	rs58542926 C > T	Підвищує ризик МАЖХП через порушення обміну ХС-ЛПДНЩ і розвиток стеатозу
MBOA7	rs651738 C > T	Підвищує ризик МАЖХП, сприяючи розвитку стеатозу та фіброзу
MARC1	rs2642438 A > G	Протектує розвиток МАЖХП, зменшуючи накопичення жиру та фіброз
HSD17B13	rs72613567 T > TA та rs62305723	Пов'язаний із меншим рівнем запалення печінки та балонізацією клітин
FNDC5		Являє собою потенційні терапевтичні можливості при МАЖХП
IFNL3/4	rs12979860 та rs368234815	Пов'язаний із вищим рівнем запалення та фіброзу печінки
FGF21	rs838133	Пов'язаний із вищим рівнем запалення печінки в осіб, хворих на МАЖХП
Епігенетичні чинники		Пов'язані з метилюванням ДНК, яке є найбільш значущим фактором у патогенезі МАЖХП

**Примітка:** ХС-ЛПДНЩ — холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності.



**Рисунок 1. Природний перебіг МАЖХП [54]**

**Примітка:** поширеність МАЖХП становила близько 20–30 %, приблизно у 15–20 % хворих з МАЖХП розвинувся стеатогепатит (МАСГ); у 10–20 % хворих з МАСГ можливе прогресування захворювання в цироз і гепатоцелюлярну карциному.

Загально визнана наявність МАЖХП у людей з нормальною масою тіла, яка визначається як стеатоз печінки в осіб з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> (або < 23 кг/м<sup>2</sup> для азіатів), але ОТ, що перевищує 85-й перцентиль, характерний для цієї популяції за відсутності зловживання алкоголем [12, 56].

Хоча вперше цей патологічний стан описаний в азіатських популяціях, де кількість пацієнтів з нормальною масою тіла та МАСГ сягала від 5 до 45 % — приблизно 20 % пацієнтів європейського походження, що

страждали на це захворювання, також мали нормальну масу тіла [55]. Згідно з даними метааналізу, який охоплює 93 дослідження з 24 країн або регіонів, близько 40 % глобального населення з МАЖХП було класифіковано як людей без ожиріння, а майже п'ята частина мала нормальну масу тіла [57].

МАЖХП в осіб з нормальною масою тіла є окремою патофізіологічною структурою, у формуванні якої збільшення активності жовчних кислот та фарнезоїдних Х-рецепторів, ймовірно, допомагає підтримувати

Таблиця 3. Типи та підтипи МАЖХП [55]

Тип	Субтип	Фактори ризику	Патофізіологія	Тяжкість захворювання та прогноз
Надмірна маса тіла або ожиріння та МАЖХП	МНО та МАЖХП			
	МУО та МАЖХП	Надмірна маса вісцеральної жирової тканини. Споживання фруктози з їжею. Вживання підсолоджених напоїв. Гіперурикемія. Кардіореспіраторний фітнес. Носії генотипу G/G гена <i>PNPLA3</i> мають вищий ризик цирозу печінки	Вісцеральна жирова тканина вивільнює прозапальні та профіброгенні медіатори та пов'язана з підвищеною інсулінорезистентністю	Вищий рівень виникнення кардіометаболічних порушень, пов'язаних із ожирінням унаслідок дії прозапальних та вазоактивних медіаторів. «Криптогенний» цироз, «вигорілий» МАСГ
	Ожиріння, пов'язане із саркопенією та МАЖХП			Ризик значного фіброзу печінки, серцево-судинних захворювань, цирозу та вищий рівень загальної летальності
Нормальна маса тіла та МАЖХП	Метаболічне ожиріння із нормальною масою тіла та МАЖХП	Незадовільна якість їжі та підвищений рівень загального споживання калорій. Вживання продуктів харчування з прозапальними властивостями або потужним прозапальним профілем (високим рівнем дієтичного запального індексу). Вживання висококалорійних продуктів (з надлишком холестерину) та з низьким вмістом клітковини й антиоксидантних хімічних речовин (маленькі порції ягід, бобових, горіхів і насіння). Домінування в кишковому мікріомі таких видів мікроорганізмів, як <i>Erysipelotrichaceae</i> та <i>Clostridiales</i> , порівняно з мікріоміом кишечника пацієнтів з ожирінням та МАЖХП	Розподіл жиру в організмі, ймовірно, визначається SNV rs905938 гена <i>DCST2</i> та rs1091938890 гена <i>GORAB</i> . SNV генів <i>L3MBTL3</i> , <i>DNAH10</i> і <i>CCDC92</i> пов'язані з вищим ризиком кардіометаболічних захворювань, зниженням периферичного жиру та підвищенням інсуліну. SNV гена <i>PNPLA3</i> пов'язані з вищим рівнем фіброзу та виникненням стеатогепатиту. Генотип TT SNV rs368234815 гена <i>IFNL4</i> пов'язаний з тяжким фіброзом	Нижчий рівень метаболічних порушень, серцево-судинних захворювань та серцево-судинних подій, цирозу печінки. Вищий рівень загальної, печінково-специфічної та серцево-судинної смертності
МАЖХП та ЦД 2-го типу		Дієтичні компоненти, що пов'язані зі споживанням насичених жирів і надлишком вуглеводів, зміни кишкової мікріоти. Накопичення ліпідів у печінці. Підвищені рівні ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ і зниження рівня ХС-ЛПВЩ		Наявність у хворих на МАЖХП та ЦД 2-го типу клінічно значущого фіброзу (F2–F4) в 35,54 % випадків та прогресуючого фіброзу печінки (F3–F4) — у 14,95 % випадків

Примітки: МНО (*metabolically healthy obesity*) — метаболічно здорове ожиріння; МУО (*metabolically Unhealthy Obese*) — метаболічно нездорове ожиріння; ХС-ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності.

фенотип, стійкий до ожиріння до певного моменту виснаження адаптаційних можливостей [58]. Крім того, вважають, що виникнення стеатогепатиту в осіб з нормальною масою тіла пов'язане з наявністю особливого профілю кишкової мікробіоти, збагаченої видами, що беруть участь в утворенні жиру в печінці, а також генетичним профілем з підвищеною поширеністю алеля патогенного гена *Transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2)* [59].

Незважаючи на те, що люди з нормальною масою тіла та МАЖХП мають кращий метаболічний і гістологічний профіль, деякі дані дозволяють припустити, що у них може бути гірший прогноз і прискорене прогресування захворювання порівняно з особами, що мають надлишкову масу тіла та страждають на МАЖХП. Продемонстровано, що загальна смертність/серцево-судинна смертність вища у пацієнтів з нормальною масою тіла та МАЖХП порівняно з пацієнтами, що мали нормальну масу тіла без МАЖХП [60]. Більшість даних стосовно пацієнтів з нормальною масою тіла та МАЖХП також припускають роль накопичення вісцеральної жирової тканини та резистентність до інсуліну. Середні значення базальної глікемії, HbA1c, інсуліну натще і НОМА-IR були значно вищими в групі пацієнтів без ожиріння з МАЖХП порівняно з групою пацієнтів з ожирінням, хворих на МАЖХП [61].

### Критерії метаболічних порушень та метазапалення серед осіб дитячого віку з МАЖХП

Діагноз МАЖХП передбачає наявність стеатозу печінки (підтвердженого за допомогою візуалізації, ідентифікації біомаркерів або гістологічного дослідження) разом принаймні з однією з таких ознак, як надмірна маса тіла/ожиріння, ЦД 2-го типу та метаболічні порушення. Останній критерій підтверджується за наявності як мінімум двох ознак, включно зі збільшенням окружності талії, артеріальною гіпертензією, гіпертригліцеридемією, низьким рівнем ХС-ЛПВЩ, порушенням толерантності до глюкози, резистентністю до інсуліну та субклінічним запаленням (підвищення рівня С-реактивного протеїну понад 2 мг/л). Критерії оцінки МАЖХП в осіб з нормальною масою тіла та стеатозом печінки засновані на виявленні як мінімум одного відхилення метаболічного ризику [18, 47].

*Критерії метаболічних порушень та метазапалення серед осіб дитячого віку з МАЖХП:*

1. Глікемія натще  $\geq 5,6$  ммоль/л [62] та/або відповідно до рекомендацій дослідження Identification and prevention of Dietary — and lifestyle-induced health EFfects In Children and infantS 2014, рівень базальної інсулінемії, що перевищує 90-й перцентиль і характеризує наявність інсулінорезистентності [63, 64].

2. Рівень ХС-ЛПВЩ  $\leq 1,03$  ммоль/л або менше 10-го перцентилі від вікової норми або лікування, що знижує рівень ліпідів [65].

3. Тригліцериди (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л або більше 90-го перцентилі від вікової норми або лікування, що знижує рівень ліпідів [66].

4. Систолічний артеріальний тиск і діастолічний артеріальний тиск вище від 90-го перцентилі для цього віку, статі та зросту [67].

5. Абдомінальний тип розподілу жирової тканини, що визначається відповідно до консенсусу Міжнародної діабетичної федерації на підставі перевищення ОТ 90-го перцентилі для дітей 6–15 років, а для дітей 16–18 років — понад 94 см для хлопчиків і понад 80 см для дівчат [68].

У свою чергу, для діагностування МАЖХП у дітей з ожирінням рекомендовано використовувати такі критерії [69]: підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) понад статево-специфічну верхню межу норми у дітей (22 Од/л для дівчат і 26 Од/л для хлопців). При підвищенні АЛТ більш ніж вдвічі понад верхню межу норми (44 Од/л для дівчат і 50 Од/л для хлопців) слід брати до уваги можливість формування фіброзу печінки та виключити інші причини хронічного гепатиту.

Через недостатню чутливість та специфічність рутинне ультразвукове дослідження не рекомендується як скринінговий тест на виявлення МАЖХП у дітей. Прийнятними неінвазивними процедурами для ідентифікації випадків розвиненого фіброзу/цирозу печінки є біомаркери (Fatty Liver Index, SteatoTest, NAFLD Fat Score) та шкали оцінки фіброзу МАЖХП (Fibrosis Score, FIB-4), комерційні тести, а також транзйентна еластографія.

### Менеджмент пацієнтів з МАЖХП

У сучасній медичній практиці постають нагальні питання, які потребують вирішення, — це визначення факторів ризику, стратегії скринінгу та розробки скринінгових тестів, еталонного стандарту діагностики, визначення ефективних неінвазивних біомаркерів і методів візуалізації; розробка підходів до модифікації способу життя для запобігання МАЖХП та її лікування [27].

Первинним лікуванням МАЖХП є зниження маси тіла за допомогою низькокалорійної дієти; обмеження насичених жирів, крохмалю та цукру; поліпшені моделі харчування (наприклад, середземноморська дієта та цілісні продукти з мінімальною обробкою) й фізична активність. Кардіометаболічний ефект та зменшення кількості жиру у печінці можна спостерігати при втраті маси тіла  $> 5\%$ . Більша втрата маси тіла ( $\geq 10\%$ ) надає значнішого ефекту і може сприяти зменшенню прогресування стеатогепатиту або фіброзу печінки.

Хоча на сьогодні немає схвалених Управлінням з контролю за продуктами та ліками США ліків для МАЖХП, терапія може включати зміни способу життя, які сприяють дефіциту енергії, що приводить до втрати надлишкової маси тіла. Розглядається можливість застосування препаратів для зниження маси тіла, особливо агоністів рецепторів глюкагоноподобного пептиду-1 у дітей з 12-річного віку, що страждають на МАСГ, ожиріння, ЦД 2-го типу; бариатричної хірургії для підлітків, які мають екстремальне ожиріння. Лікування має на меті сприяти кардіометаболічному здоров'ю та знижувати підвищений серцево-судинний ризик, пов'язаний із цим складним захворюванням [35, 70–72].

## Висновок

Незважаючи на те, що біопсія печінки є золотим стандартом для ретельної діагностики МАЖХП, дозволяючи ідентифікувати запалення та класифікувати стадії фіброзу ( $F_{0-4}$ ), її інвазивний характер та пов'язані з цим ризики обмежують її значне поширення. Примітно, що рекомендації міжнародних гепатологічних товариств виступають за використання неінвазивних стратегій, які можуть спростити виявлення випадків та ведення пацієнтів із високим ризиком МАЖХП у клінічній практиці.

Водночас у більшості попередніх клінічних досліджень для діагностики МАЖХП використовували ультразвукове дослідження, визначення активності ферментів печінки або розрахунок різних індексів, які допомагають верифікувати певну стадію захворювання, але не запобігти їй.

З точки зору прецизійної, персоналізованої медицини вкрай важливо не тільки розробити надійні неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки у дітей, які мають вирішальне значення для оцінки прогресування захворювання та визначення терапії, але й на доклінічному етапі прогнозувати МАЖХП, спираючись на результати молекулярно-генетичного обстеження.

Фармакологічний сценарій терапії МАЖХП, безумовно, зміниться найближчим часом. Результати останніх клінічних досліджень показують, що на три основні компоненти МАЖХП — стеатоз, запалення та фіброз можна впливати фармакологічно. Хоча досліджувані методи лікування мають прийнятну переносимість та хороший профіль безпеки, препарат, здатний полегшити всі компоненти МАЖХП, ще не ідентифікований.

Саме тому, щоб запобігти прогресуванню захворювання, практикуючі лікарі первинної медико-санітарної допомоги повинні постійно наголошувати під час своїх щоденних консультацій на необхідності зміни способу життя, включно зі здоровим харчуванням та регулярною фізичною активністю.

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

## Список літератури

- Gutiérrez-Cuevas J., Santos A., Armendariz-Borunda J. *Pathophysiological Molecular Mechanisms of Obesity: A Link between MAFLD and NASH with Cardiovascular Diseases*. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Oct 27; 22(21): 11629. doi: 10.3390/ijms222111629.
- Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. *Mayo Clin. Proc.* 1980 Jul; 55(7): 434-8. PMID: 7382552.
- Lindemeyer C.C., McCullough A.J. *The Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease—An Evolving View*. *Clin. Liver Dis.* 2018 Feb; 22(1): 11-21. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.003.
- Lonardo A., Leoni S., Alswat K.A., Fouad Y. *History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Aug 16; 21(16): 5888. doi: 10.3390/ijms21165888.
- Eslam M., Sanyal A.J., George J.; *International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic As-*
- sociated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May; 158(7): 1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- Attia D., Aty N.A., Shawket A., Said E., Fouad Y. *MAFLD Not NAFLD is Associated with Impairment of Health-related Quality of Life*. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2022 Feb 28; 10(1): 4-5. doi: 10.14218/JCTH.2021.00485.
- Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Narthey Y.A., Pose E., Kamath P.S. *Global burden of liver disease: 2023 update*. *J. Hepatol.* 2023 Aug; 79(2): 516-537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
- Sangro P., de la Torre Aláez M., Sangro B., D'Avola D. *Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update of the recent advances in pharmacological treatment*. *J. Physiol. Biochem.* 2023; 79(4): 869-879. doi: 10.1007/s13105-023-00954-4.
- Gofton C., Upendran Y., Zheng M.H., George J. *MAFLD: How is it different from NAFLD?* *Clin. Mol. Hepatol.* 2023 Feb; 29(Suppl): S17-S31. doi: 10.3350/cmh.2022.0367.
- Machado M.V., Cortez-Pinto H. *NAFLD, MAFLD and obesity: brothers in arms?* *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2023 Feb; 20(2): 67-68. doi: 10.1038/s41575-022-00717-4.
- Méndez-Sánchez N., Bugianesi E., Gish R.G., Lammert F., Tilg H., Nguyen M.H., Sarin S.K., et al.; *Global multi-stakeholder consensus on the redefinition of fatty liver disease*. *Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition*. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022 May; 7(5): 388-390. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00062-0.
- Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., et al. *A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement*. *J. Hepatol.* 2020 Jul; 73(1): 202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Younossi Z.M., Alqahtani S.A., Alswat K., Yilmaz Y., Kekklikiran C., Funuyet-Salas J., et al. *Global survey of stigma among physicians and patients with nonalcoholic fatty liver disease*. *J. Hepatol.* 2024 Mar; 80(3): 419-430. doi: 10.1016/j.jhep.2023.11.004.
- Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. *Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки у дітей*. Дніпро: ЛІРА, 2021. 724 с.
- Chakravarthy M.V., Neuschwander-Tetri B.A. *The metabolic basis of nonalcoholic steatohepatitis*. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2020; 3(4): e00112. Published 2020 Feb 24. doi: 10.1002/edm.2.112.
- Byrne C.D., Targher G. *MASLD, MAFLD, or NAFLD criteria: have we re-created the confusion and acrimony surrounding metabolic syndrome?* *Metab. Target Organ Damage.* 2024; 4. doi.org/10.20517/mtod.2024.06.
- Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., Romero D., et al. *NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature*. *Hepatology.* 2023 Dec 1; 78(6): 1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
- Vargas M., Cardoso Toniasso S.C., Riedel P.G., Baldin C.P., Dos Reis F.L., Pereira R.M., et al. *Metabolic disease and the liver: A review*. *World J. Hepatol.* 2024 Jan 27; 16(1): 33-40. doi: 10.4254/wjh.v16.i1.33.
- Chan W.K., George J. *Metabolic fatty liver syndromes: where do we stand in 2024?* *J. Gastroenterol. Hepatol.* Published online February 15, 2024. doi: 10.1111/jgh.16507.
- Alabdul Razzak I., Noureddin M., Trivedi H.D. *From Nonalcoholic Fatty Liver Disease to Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Out with the Old, in with the New*. *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13(3): 880. doi.org/10.3390/jcm13030880.
- Xian Y.X., Weng J.P., Xu F. *MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy*. *Chin Med. J. (Engl.)*. 2020 Dec 14; 134(1): 8-19. doi: 10.1097/CM9.0000000000001263.



22. Kim D., Perumpail B.J., Alshuwaykh O., Dennis B.B., Cholankeril G., Ahmed A. Changing trends in aetiology-based hospitalizations with end-stage liver disease in the United States from 2016 to 2019. *Liver Int.* 2022. 42(11). 2390-2395. doi: 10.1111/liv.15381.
23. Habibullah M., Jemmieh K., Ouda A., Haider M.Z., Malki M.I., Elzouki A.N. Metabolic-associated fatty liver disease: a selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024 Jan 23. 11. 1291501. doi: 10.3389/fmed.2024.1291501.
24. Riazi K., Azhari H., Charette J.H., Underwood F.E., King J.A., Afshar E.E., Swain M.G., et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022 Sep. 7(9). 851-861. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
25. Lazarus J.V., Mark H.E., Allen A.M., Arab J.P., Carrieri P., Noureddin M., Alazawi W., et al; Healthy Livers, Healthy Lives Collaborators. A global research priority agenda to advance public health responses to fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2023 Sep. 79(3). 618-634. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.035.
26. Murag S., Ahmed A., Kim D. Recent Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver.* 2021. 15(2). 206-216. doi: 10.5009/gnl20127.
27. Lonardo A., Byrne C.D., Caldwell S.H., Cortez-Pinto H., Targher G. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016. 64(4). 1388-1389. doi: 10.1002/hep.28584.
28. Rinella M., Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology.* 2016. 64(1). 19-22. doi: 10.1002/hep.28524.
29. Chen Y.Y., Yeh M.M. Non-alcoholic fatty liver disease: A review with clinical and pathological correlation. *J. Formos Med. Assoc.* 2021. 120(1 Pt 1). 68-77. doi: 10.1016/j.jfma.2020.07.006.
30. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018. 67(1). 123-133. doi: 10.1002/hep.29466.
31. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., George J., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 Jan. 15(1). 11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
32. Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., Cholankeril G., Kim D., Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2017. 23(47). 8263-8276. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
33. Gruneau L., Kechagias S., Sandström P., Ekstedt M., Henriks-son M. Cost-effectiveness analysis of noninvasive tests to identify advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun.* 2023 Jun 22. 7(7). e00191. doi: 10.1097/H9C9.000000000000191.
34. Allen A.M., Van Houten H.K., Sangaralingham L.R., Talwalkar J.A., McCoy R.G. Healthcare Cost and Utilization in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Real-World Data From a Large U.S. Claims Database. *Hepatology.* 2018 Dec. 68(6). 2230-2238. doi: 10.1002/hep.30094.
35. Cusi K., Isaacs S., Barb D., Basu R., Caprio S., Garvey W.T., Kashyap S., et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr. Pract.* 2022 May. 28(5). 528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.
36. Yu E.L., Golshan S., Harlow K.E., Angeles J.E., Durelle J., Goyal N.P., Newton K.P., et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. *J. Pediatr.* 2019 Apr. 207. 64-70. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.021.
37. Yu E.L., Schwimmer J.B. Epidemiology of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2021 Apr 13. 17(3). 196-199. doi: 10.1002/cld.1027.
38. Parsa A.A., Azama K.A., Vawer M., Ona M.A., Seto T.B. Prevalence Study of MASLD in Adolescent and Young Adult Pacific Islanders and Asians Living in Hawai'i. *J. Endocr. Soc.* 2024. 8(3). bvad165. doi: 10.1210/jendso/bvad165.
39. Doycheva I., Zhang T., Amjad W., Thuluvath P.J. Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: Incidence Trends and Impact of Liver Disease Etiology. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2020. 10(4). 296-303. doi: 10.1016/j.jceh.2019.11.0048.
40. Vetrano E., Rinaldi L., Mormone A., Giorgione C., Galiero R., Caturano A., Nevola R., et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Type 2 Diabetes, and Non-viral Hepatocarcinoma: Pathophysiological Mechanisms and New Therapeutic Strategies. *Biomedicines.* 2023 Feb 6. 11(2). 468. doi: 10.3390/biomedicines11020468.
41. Alqahtani S.A., Paik J.M., Biswas R., Arshad T., Henry L., Younossi Z.M. Poor Awareness of Liver Disease Among Adults With NAFLD in the United States. *Hepatol. Commun.* 2021. 5(11). 1833-1847. doi: 10.1002/hep4.1765.
42. Abaturov A., Nikulina A. Role of genetic modification of the PNPLA3 gene in predicting metabolically unhealthy obesity and associated fatty liver disease in children. *Eur. J. Clin. Exp. Med.* 2023. 21(1). 5-13. doi: 10.15584/ejcem.2023.1.1.
43. Shi F., Zhao M., Zheng S., Zheng L., Wang H. Advances in genetic variation in metabolism-related fatty liver disease. *Front. Genet.* 2023 Sep 11. 14. 1213916. doi: 10.3389/fgene.2023.1213916.
44. Herranz J.M., López-Pascual A., Clavería-Cabello A., Uriarte I., Latasa M.U., Irigaray-Miramón A., Adán-Villaescusa E., et al. Comprehensive analysis of epigenetic and epitranscriptomic genes' expression in human NAFLD. *J. Physiol. Biochem.* 2023 Nov. 79(4). 901-924. doi: 10.1007/s13105-023-00976-y.
45. Valencia-Rodríguez A., Vera-Barajas A., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Looking into a new era for the approach of metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease. Looking into a new era for the approach of metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease. *Ann. Hepatol.* 2020. 19(3). 227-229. doi: 10.1016/j.aohp.2020.04.001.
46. Shiha G., Alswat K., Al Khatry M., Sharara A.I., Örmeci N., Waked I., Benazzouz M., et al. Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the Middle East and north Africa. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2021 Jan. 6(1). 57-64. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30213-2.
47. Flisiak-Jackiewicz M., Bobrus-Chociej A., Wasilewska N., Lebensztejn D.M. From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-New Terminology in Pediatric Patients as a Step in Good Scientific Direction? *J. Clin. Med.* 2021. 10(5). 924. doi: 10.3390/jcm10050924/.
48. Mantovani A., Lombardi R., Cattazzo F., Zusi C., Cappelli D., Dalbeni A. MAFLD and CKD: An Updated Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Jun 23. 23(13). 7007. doi: 10.3390/ijms23137007.
49. Bobrus-Chociej A., Wasilewska N., Harasim-Symbor E., Flisiak-Jackiewicz M., Wojtkowska M., Chabowski A., Lebensztejn D. Lack of change in serum sCD36 concentration in children with non-alcoholic fatty liver disease — A preliminary study. *Adv. Med. Sci.* 2021 Mar. 66(1). 35-40. doi: 10.1016/j.advms.2020.11.004.
50. Nyberg L.M., Cheetham T.C., Patton H.M., Yang S.J., Chiang K.M., Caparosa S.L., Stern J.A., et al. The Natural History of

NAFLD, a Community-Based Study at a Large Health Care Delivery System in the United States. *Hepatol. Commun.* 2020 Oct 24. 5(1). 83-96. doi: 10.1002/hep4.1625.

51. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut.* 2020. 69(9). 1691-1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622.

52. Huang T.D., Behary J., Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern. Med. J.* 2020. 50(9). 1038-1047. doi: 10.1111/imj.14709.

53. Kumar A., Singh A.K., Panda P.K., Nischal N., Soneja M. Non-alcoholic fatty liver disease diagnosis, grading and staging; a simplified tool for clinicians. *Journal of Advances in Medicine.* 2017. 6(1). 15-22. 10.5958/2319-4324.2017.00003.7.

54. Chen Y.H., Wu W.K., Wu M.S. Microbiota-Associated Therapy for Non-Alcoholic Steatohepatitis-Induced Liver Cancer: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(17). 5999. doi: 10.3390/ijms21175999.

55. Ding Y., Deng Q., Yang M., Niu H., Wang Z., Xia S. Clinical Classification of Obesity and Implications for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Treatment. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2023 Oct 25. 16. 3303-3329. doi: 10.2147/DMSO.S431251.

56. Kuchay M.S., Martínez-Montoro J.I., Choudhary N.S., Fernández-García J.C., Ramos-Molina B. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Lean and Non-Obese Individuals: Current and Future Challenges. *Biomedicines.* 2021 Sep 28. 9(10). 1346. doi: 10.3390/biomedicines9101346.

57. Ye Q., Zou B., Yeo Y.H., Li J., Huang D.Q., Wu Y., Yang H., Liu C., et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020 Aug. 5(8). 739-752. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30077-7.

58. Zhang C., Lin R., Li Z., Yang S., Bi X., Wang H., Aini A., et al. Immune exhaustion of T cells in alveolar echinococcosis patients and its reversal by blocking checkpoint receptor TIGIT in a murine model. *Hepatology.* 2020 Apr. 71(4). 1297-315.

59. Fracanzani A.L., Petta S., Lombardi R., Pisano G., Russello M., Consonni D., Di Marco V., et al. Liver and Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Oct. 15(10). 1604-1611.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.045.

60. Shah P., Rathil P., Mandot A., Pal A., Ahire D. Study and Comparison of Metabolic Profile of Lean and Obese Subjects with Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *J. Assoc. Physicians India.* 2020 Aug. 68(8). 51-54. PMID: 32738842.

61. Goya T., Imoto K., Tashiro S., Aoyagi T., Takahashi M., Kurokawa M., Suzuki H., et al. The Efficacy of Tofogliflozin on Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology Insights.* 2022. 13(1). 20-26. doi.org/10.3390/gastroent13010003.

62. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1. 45(Suppl. 1). 83-96. doi: 10.2337/dc22-S006.

63. Santaliestra-Pasias A.M., González-Gil E.M., Pala V., Intemann T., Hebestreit A., Russo P., Van Aart C., Rise P., Veidebaum T., Molnar D., Tornaritis M., Eiben G., Moreno L.A.; IDEFICS Consortium. Predictive associations between lifestyle behaviours and dairy consumption: The IDEFICS study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020 Mar 9. 30(3). 514-522. doi: 10.1016/j.numecd.2019.10.006.

64. Tagi V.M., Samvelyan S., Chiarelli F. An update of the consensus statement on insulin resistance in children 2010. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022. 16(13). 1061524. doi: 10.3389/fendo.2022.1061524.

65. Elkins C., Fruh S., Jones L., Bydalek K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *J. Pediatr. Health Care.* 2019 Jul-Aug. 33(4). 494-504. doi: 10.1016/j.pedhc.2019.02.009.

66. Godoy-Matos A.F., Valério C.M., Silva Júnior W.S., de Araujo-Neto J.M., Bertoluci M.C. 2024 UPDATE: the Brazilian Diabetes Society position on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with prediabetes or type 2 diabetes [published correction appears in *Diabetol. Metab. Syndr.* 2024 Feb 28. 16(1). 54]. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2024. 16(1). 23. doi: 10.1186/s13098-024-01259-2.

67. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., et al; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017. 140(3). e20171904. *Pediatrics.* 2018 Sep. 142(3). e20181739. doi: 10.1542/peds.2018-1739.

68. Ahrens W., Moreno L.A., Mårild S, Molnár D., Siani A., De Henauw S., Böhm J, et al.; IDEFICS consortium. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int. J. Obes. (Lond).* 2014 Sep. 38 Suppl. 2. S4-14. doi: 10.1038/ijo.2014.130.

69. Наказ МОЗ України від 24 вересня 2022 р. № 1732 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дітей». Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-24092022--1732-pro-zatverdzhennja-standartiv--medichnoi-dopomogi-ozhirinnja-u-ditej>. Дата звернення: 7 березня 2024 р.

70. Nikulina A. Genetic variants of the glucagon-like receptor-1 in obesity. *Eur. J. Clin. Exp. Med.* 2023. 21(4). 682-691. doi: 10.15584/iejcem.2023.4.16.

71. Filipovic B., Marjanovic-Haljilji M., Mijac D., Lukic S., Kapor S., Kapor S., Starcevic A., et al. Molecular Aspects of MAFLD-New Insights on Pathogenesis and Treatment. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023 Nov 15. 45(11). 9132-9148. doi: 10.3390/cimb45110573.

72. Lubrecht J., van Giesen Guusje H.J., Jańczyk W., Zavorodnia O., Zavorodnia N., Socha P., Lev H. et al. Pediatricians' practices and knowledge of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: An international survey. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2024. 1-10. doi: 10.1002/jpn3.12124.

Отримано/Received 03.02.2024

Рецензовано/Revised 11.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 14.03.2024 ■

#### Information about authors

Oleksandr Abaturon, MD, DSc, PhD, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna Nikulina, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: [anna.nikulina.201381@gmail.com](mailto:anna.nikulina.201381@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

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

---

O.E. Abaturov, A.O. Nikulina  
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

### **Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease/metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: general provisions**

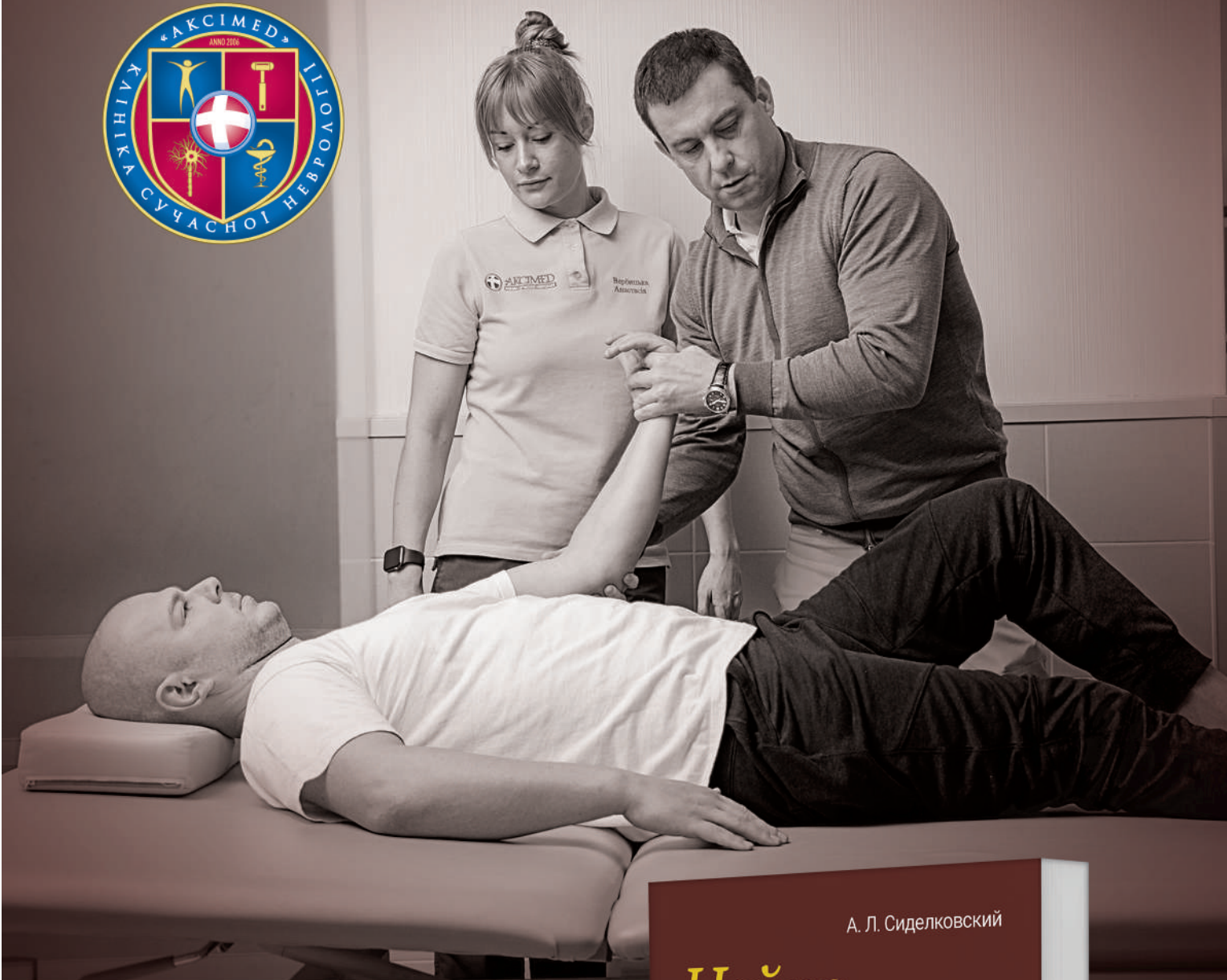
**Abstract.** The literature review deals with the problem of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease that is poorly studied in pediatric gastroenterology. Until recently, primary hepatic steatosis not associated with alcohol intake was defined as non-alcoholic fatty liver disease. Given the unity of the pathogenetic mechanisms underlying primary steatosis, associated steatohepatitis, liver fibrosis with metabolic disorders, such as visceral obesity, insulin resistance, meta-inflammation of adipose tissue, it was proposed to change the terminology. The authors present data on modern nomenclature definitions, etiological factors, prevalence, criteria of metabolic disorders and meta-inflammation associated with this nosology and specific to childhood. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and nonalcoholic fatty liver disease

are characterized by the development of hepatosteatosis. However, a distinguishing feature of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is the presence of metabolic disorders in a patient. It is believed that the use of the term “metabolic dysfunction-associated fatty liver disease” in clinical practice allows doctors to make a diagnosis more reliably and more accurately modify the patient’s lifestyle. Much attention is paid to the description of the heterogeneity of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in clinical practice, and a concise list of therapeutic options for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in childhood is presented.

**Keywords:** metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; non-alcoholic fatty liver disease; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; obesity; children; review

**Для нотаток**





А. Л. Сиделковский

# Нейро реабілітація



Основи теорії  
і практики

*Вже  
у продажі!*

AKSIMED.UA • 044 390 00 55

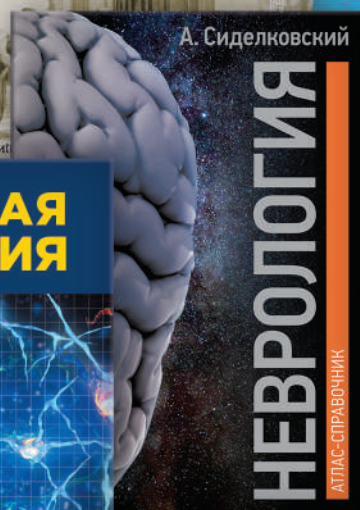
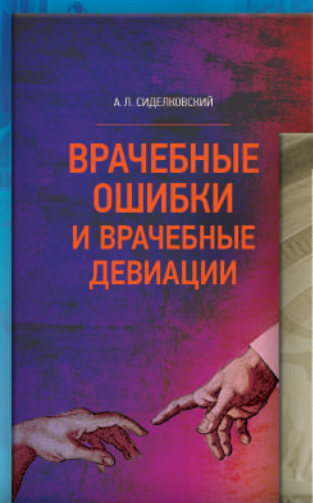




# АКСИМЕД

## НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Лицензия МОЗ України, серія АГ, № 5990564 від 21.11.2011 р.



**АКСИМЕД**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ