

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 19, № 7, 2024

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY
Publishing house

Том 19, № 7, 2024

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSIME D
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSIMED.UA

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 19, № 7, 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, № 7, 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
+38 (067) 325-10-26

**З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби** v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових ви-
дань України, в яких можуть публікуватися резуль-
тати дисертаційних робіт на здобуття наукових сту-
пенів 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 22.11.2024 р., протокол № 6

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04853. Рішення На-
ціональної ради України з питань телебачення та радіо-
мовлення № 1718 від 23.05.2024

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 8,83
Зам. 2024-ch-141. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

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

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Больбот Ю.К. (Дніпро, Україна)
Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (Львів, Україна)
Дегтяр В.А. (Дніпро, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Карімджанов І.А. (Узбекістан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
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
Бабич 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, № 7, 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 22.11.2024, Protocol № 6

Registration: Media identifier R30-04853. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No 1718 dated 23.05.2024

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 8.83.

Order 2024-ch-141. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Child's Health Journal)

Tel.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

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)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

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

У комплексному лікуванні
грипу та інших вірусних
захворювань **

Показання *

- Гострі та хронічні
інфекційні захворювання
вірусного походження:

- гепатит
- цитомегаловірусна
інфекція
- герпес
- бронхіт
- пневмонія
- коклюш
- грип, ГРВІ

Дія *

- Імунокоригуюча
(непряма протівірусна)
- Протизапальна
- Дезінтоксикаційна



Інформація про лікарські засоби призначена для медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарські засоби, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

* Енгістол, розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/2053/01/01 від 02.10.2019. Склад: діючі речовини: 1,1 мл розчину містить: Sulfur D4 – 3,3 мкл, Sulfur D10 – 3,3 мкл, Vincetoxicum hirundinaria D6 – 6,6 мкл, Vincetoxicum hirundinaria D10 – 6,6 мкл, Vincetoxicum hirundinaria D30 – 6,6 мкл; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. У поодиноких випадках можуть виникати висипання на шкірі, свербіж, кропив'янка. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

** Енгістол, таблетки. Р.П. UA/2053/02/01 від 20.02.2018. Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить: Sulfur D4 – 37,5 мг, Sulfur D10 – 37,5 мг, Vincetoxicum hirundinaria D6 – 75 мг, Vincetoxicum hirundinaria D10 – 75 мг, Vincetoxicum hirundinaria D30 – 75 мг; допоміжні речовини: магнію стеарат; лактоза, моногідрат. Побічні реакції. В окремих випадках можливі реакції гіперчутливості. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 12.03.2024 р.

Зміст

Оригінальні дослідження

- Ichromy U.R., Cahyadi A., Husada D.*
Порівняльне дослідження кількості еозинофілів та смертності в дітей з інфекцією COVID-19 і злоякісними новоутвореннями 6
- Паньків В.І.*
Коморбідні автоімунні захворювання в підлітків з автоімунним тиреоїдитом 12
- Мітюряєва-Корнійко І.О., Бурлака Є.А., Клець Т.Д., Панченко О.А., Кабанцева А.В., Суходольська Е.С.*
Синергія реабілітації стрес-асоційованих розладів та ГРІ у дітей шкільного віку в умовах воєнного стану в Україні 17
- Пипа Л.В., Кренюв К.Ю., Дудікова Л.В., Зимак Н.О., Лисиця Ю.М., Руда В.І., Дем'яник К.А.*
Аналіз випадків тяжкої стрептококової інфекції в дітей та дорослих на Хмельниччині 28
- Yusra Zaher Salman, Jasim Mohammed Hashim, Alaa Jumaah Manji Nasrawi*
Уміст еозинофілів при тяжкій неонатальній гіпербілірубінемії під час лікування фототерапією 34
- Бекетова Г.В., Койро О.О., Богданова С.С., Булгакова М.С., Георгіца К.М., Ільків О.Б., Кавка О.Р., Кміть О.З., Кухар О.В., Любецька В.І., Малейко В.В., Матюхіна І.А., Медведська К.О., Павчак Н.Б., Перчеклій К.А., Семечук В.В., Сотніченко Я.О., Томащук У.М., Цвинда Н.І., Шаліманова М.Є.*
Ефективність *Bacillus clausii* UBBC-07 у профілактиці антибіотик-асоційованої діареї в дітей 37

Лікарю, що практикує

- Gabriella Iannuzzo, Angelo Campanozzi, Viola Trevisani, Irene Rutigliano, Veronica Abate, Domenico Rendina, Gianpaolo De Filippo*
Потреба в йоді в педіатрії: від внутрішньоутробного життя до підліткового віку 49
- Пантازی А.*
Біорегуляційний підхід у лікуванні вірусних інфекцій: ефективність і безпека, перевірені часом 55
- Березенко В.С., Прощенко Ю.І., Михайлюк Х.З., Дибя М.Б., Ткалик О.М., Савенко Ю.О.*
Первинна екзокринна недостатність підшлункової залози в дітей (клінічний випадок синдрому Швахмана — Даймонда) 59

Огляд літератури

- Шварацька О.В., Калічевська М.В., Клименко О.В., Таран О.М., Клімова О.В., Віленський Я.В., Плеханова Т.М., Мавропуло Т.К.*
Автозапальні захворювання. Частина 1: концепт, класифікація, імунобіологія, діагностика 65

Contents

Original Researches

- U.R. Ichromy, A. Cahyadi, D. Husada*
Comparative study of eosinophil count and mortality outcome in children with COVID-19 infection and malignancy 6
- V.I. Pankiv*
Coexistence of accompanying autoimmune diseases in adolescents with autoimmune thyroiditis 12
- I.O. Mityuryayeva-Kornijko, Ie.A. Burlaka, T.D. Klets, O.A. Panchenko, A.V. Kabantseva, E.S. Sukhodolska*
Synergy of rehabilitation for stress-related disorders and ARIs in school-age children under the war condition in Ukraine 17
- L.V. Pyra, K.Yu. Kreniov, L.V. Dudikova, N.O. Zymak, Yu.M. Lysytsia, V.I. Ruda, K.A. Demyanyk*
Analysis of cases of severe streptococcal infection in children and adults in Khmelnytskyi region 28
- Yusra Zaher Salman, Jasim Mohammed Hashim, Alaa Jumaah Manji Nasrawi*
Eosinophil count in blood with neonatal hyperbilirubinemia treated with phototherapy 34
- H.V. Beketova, O.O. Koiro, S.S. Bohdanova, M.S. Bulhakova, K.M. Heorhitsa, O.B. Il'kiv, O.R. Kavka, O.Z. Kmit', O.V. Kukhar, V.I. Liubetska, V.V. Maleiko, I.A. Matiukhina, K.O. Medvedska, N.B. Pavchak, K.A. Percheklii, V.V. Semenchuk, Y.O. Sotnichenko, U.M. Tomashiuk, N.I. Tsvynda, M.Y. Shalimanova*
Efficacy of *Bacillus clausii* UBBC-07 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children 37

Practicing Physician

- Gabriella Iannuzzo, Angelo Campanozzi, Viola Trevisani, Irene Rutigliano, Veronica Abate, Domenico Rendina, Gianpaolo De Filippo*
Iodine requirements in pediatrics: from fetal life to adolescence 49
- A. Pantazi*
Bioregulatory approach to the treatment of viral infections: time-tested effectiveness and safety 55
- V.S. Berezenko, Yu.I. Proshchenko, Kh.Z. Mykhayluk, M.B. Dyba, O.M. Tkalik, Yu.O. Savenko*
Primary exocrine pancreatic insufficiency in children (a clinical case of Shwachman-Diamond syndrome) 59

Review of Literature

- O.V. Shvaratska, M.V. Kalichevska, O.V. Klymenko, O.M. Taran, O.V. Klimova, Y.V. Vilenskyi, T.M. Plekhanova, T.K. Mavropulo*
Autoinflammatory diseases. Part 1: concept, classification, immunobiology, diagnosis 65

U.R. Ichromy^{1,2}, A. Cahyadi^{1,2}, D. Husada^{1,2}¹Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia²Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Comparative study of eosinophil count and mortality outcome in children with COVID-19 infection and malignancy

Abstract. Background. Low eosinophile count is associated with higher mortality outcome in COVID-19 patients. Malignancy comorbidity is also associated with higher mortality. While the role of eosinophils in this case remains unclear, it is interesting to study them in COVID-19 with comorbid malignancy. This research analyzes the difference between eosinophils and mortality outcome in children with COVID-19 infection and comorbid malignancy. **Materials and methods.** We conducted a cross-sectional study using medical record data on all paediatric patients aged 1 month to 18 years who had confirmed COVID-19 infections and were hospitalized from January to December 2021. The study cannot include patients for whom complete blood data is not available. **Results.** We obtained a total of 152 medical records of patients confirmed to have COVID-19. Eighty-eight patients were male, 63 patients had comorbid malignancies (41.4%), and 17 patients died (11.2 %). The most common complications found were acute lymphoblastic leukaemia (19.1 %) and carcinomas (17 %). The percentage and absolute eosinophils significantly influenced the patient's outcome. We then distinguished between blood malignancy and carcinoma. There were significant differences between eosinophil count in patients with comorbid carcinoma regarding survival and death outcomes. **Conclusions.** The percentage and the absolute number of eosinophils have a difference in the outcome of life or death in children with COVID-19 infection and malignancies.

Keywords: percentage; absolute count; eosinophils; COVID-19; outcome; malignancy; carcinoma

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an extraordinary event that has occurred in the world in the last few years. The world first discovered it in 2019, and it became a global pandemic in Wuhan, China, in February 2022. COVID-19 is said to be a virus related to pneumonia outbreaks and was designated by the World Health Organization as the official name of the virus [1].

Malignancy in COVID-19 patients is associated with a high mortality rate, specifically 67 %. Both blood malignancy and solid carcinoma can increase mortality in COVID-19 patients [2]. In a study of paediatric patients with COVID-19 in India at a tertiary hospital, 20 % had comorbid tuberculosis, 15 % acute lymphoblastic leukaemia (ALL), 6 % liver abscess and 4 % had dengue. Death rate in ALL children with COVID was found to be 36 % [3]. Comorbidities great-

ly influence the COVID mortality in children, and it is necessary to know more about their distribution.

In recent years, eosinophils have been associated with the host immune response to fungi, bacteria, and viruses [4]. The COVID-19 virus has been linked to its role in changing eosinophils. Eosinophils in the respiratory tract act as antigen-presenting cells, presenting viral antigens to trigger a specific immune response [5]. In COVID-19 infection, eosinopenia is associated with more severe patient clinical conditions and a higher mortality rate than others [6]. Eosinophils also experience changes in number when compared in malignant and normal children. In solid malignancies, there is a decrease in eosinophil levels in the blood associated with infiltration into the tissues [7]. However, in blood malignancies, eosinophils increase in number, both due to the primary effect of multiplying the eosinophil pro-

genitor cells themselves and the secondary effects of exposure of the bone marrow to cytokines from malignant cells, which trigger replication of blood cell progenitors [8].

The relationship between malignancy and COVID-19 has been widely studied. Researchers have also extensively explored the relationship between eosinophils and mortality and morbidity in COVID-19 patients. However, there is currently no research examining specific eosinophils for malignancy in COVID-19 patients. Given the existing studies on eosinopenia in COVID-19 patients and the impact of malignancy on eosinophils, we need to conduct additional research to understand the eosinophil response in patients with both COVID-19 and malignancy. Therefore, it is important to carry out research regarding eosinophils in paediatric patients with COVID-19 in general and in children who have comorbid malignancies.

Materials and methods

This research is a cross-sectional study using medical records of paediatric patients with COVID-19 infection detected by swab polymerase chain reaction who were treated at the Children’s Inpatient Installation, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Data collection was carried out for 2 months, namely February-March 2023, from medical records of children with COVID-19 in the paediatric inpatient department of the Children’s Health Sciences, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

The population in this study were children treated in the paediatric inpatient ward, Department/SMF of Children’s Health Sciences, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. The samples were all medical records of children with COVID-19 who were treated at RSUD Dr. Soetomo between January 1,

2021, and December 31, 2021, and have met the inclusion criteria. The latter were as follows: medical records of children aged 1 month to 18 years with COVID-19 infection treated at RSUD Dr. Soetomo, positive polymerase chain reaction data for COVID-19. The exclusion criteria were complete blood laboratory data being absent or eosinophils not being found. The withdrawal criteria for this study are that the patient is forced to go home so that the outcome of life or death is unknown.

Data taken from medical records included basic patient data, comorbid malignancies, their types, percentage of eosinophils and absolute eosinophils. The data is collected by the researcher and entered in a special data sheet. The research data is presented in written and tabulated form, then the data is entered into the SPSS program for statistical analysis. Normality of the distribution was studied using Kolmogorov-Smirnov test, two group distribution test if normal using unpaired T test, if not normal using Mann-Whitney U test; test of more than two groups if they are normal using ANOVA, if not normal using the Kruskal-Wallis test. All studies were carried out at a significance level of $p < 0.05$ for two-tailed tests.

This research has received a certificate of ethical suitability from the Health Research Ethics Committee of RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, with ethical certificate number 1259/LOE/301.4.2/III/2023.

Results

In total, there are 152 children being treated with a diagnosis of COVID-19 from January to December 2021. Among the patients, there were 63 children (41.4 %) who

Table 1. Basic characteristics of research subjects

Variable	Eosinophils, %		Eosinophils, abs. (/mm ³)	
	Median (min-max)	p	Median (min-max)	p
<i>Gender</i>				
Male	0.400 (0–7.1)	0.287 ^a	30 (0–2120)	0.339 ^a
Female	0.550 (0–13)		550 (0–1230)	
<i>Age, years</i>				
< 1	1.200 (0–13)	0.069 ^b	200 (0–2120)	0.046 ^{*b}
1–5	0.200 (0–10.7)		25 (0–670)	
6–10	0.450 (0–6.5)		35 (0–630)	
11–18	0.400 (0–7.1)		30 (0–700)	
<i>Pneumonia</i>				
Yes	0.200 (0–7.1)	0.032 ^{*a}	20 (0–2120)	0.178 ^a
No	0.500 (0–13)		40 (0–1230)	
<i>Malignancy</i>				
Blood	0.1 (0–6.1)	< 0.001 ^{*b}	10 (0–560)	0.008 ^{*b}
Carcinoma	0.45 (0–10.7)		25 (0–700)	
No	0.6 (0–13)		60 (0–2120)	
<i>Outcome</i>				
Alive	1.374 (2.241)	–	0.151 (0.272)	–
Death	0.329 (0.481)		0.032 (0.047)	

Notes: * – significant result ($p < 0.05$); ^a – tested using Mann-Whitney; ^b – tested using Kruskal-Wallis.

had a malignant condition, while 89 children (58.6 %) were without comorbid malignancies (Table 1).

Most hospitalized children are male — 57.9 %. The majority of patients treated (78.3 %) did not experience pneumonia. The death rate reached 11.2 %. There were no significant differences between gender groups in terms of the outcomes. The analysis shows that children under 1 year of age have the highest median percentage of eosinophils, namely 1.200 %, compared to other age groups, although this difference is not statistically significant ($p = 0.069$). However, the absolute number of eosinophils in these children was statistically higher than in other age groups with a median of $200/\text{mm}^3$ ($0\text{--}2120/\text{mm}^3$) and $p = 0.046$. In general, malignancies showed significant differences in outcomes ($p = 0.032$ and $p = 0.008$).

More than 90 % of treated patients have comorbid conditions. The most common comorbidity found was ALL in 29 children (19.1 %). There was a significant difference between patients with and without comorbidities in terms of percentage of eosinophils ($p = 0.009$) and absolute eosino-

phils ($p = 0.006$). The median percentage of eosinophils in patients without comorbidities was 0.8 % with an absolute value of 150, which was higher than in patients with comorbidities. Patients with ALL had a low median eosinophil percentage of 0.1 % and an absolute value of only 10. Eosinophils in other comorbidities such as other blood malignancies, abdominal carcinoma, and lupus nephritis also tended to be low (Table 2).

We performed the Mann-Whitney test to assess the influence of differences in percentage and absolute eosinophils in patients with malignancy on patient outcomes (Table 3). For the group with comorbid malignancies, absolute eosinophils showed a significant difference, with children who died having a lower median value of $10/\text{mm}^3$ ($p = 0.026$). When assessed by subgroup, significant differences were found in children with carcinoma, with lower median and absolute percentage of eosinophils ($p = 0.002$ and $p = 0.005$, respectively).

We conducted further analysis using the ROC curve, specifically focusing on the carcinoma group. The results

Table 2. Characteristics of comorbidities in hospitalized COVID-19 patients

Diagnosis	N (%)	Eosinophils, %		Eosinophils, abs.	
		Median	p	Median	p
Without comorbidities	10 (6.6)	0.8	0.009	150	0.006
Acute lymphoblastic leukemia	29 (19.1)	0.1		10	
Other blood malignancy	6 (3.9)	0.2		35	
Abdominal carcinoma	7 (4.6)	0.1		10	
Intracranial carcinoma	3 (1.9)	0.6		40	
Osteosarcoma	2 (1.3)	0.35		20	
Other carcinoma	16 (10.5)	0.6		20	
Diabetes mellitus	3 (1.9)	0.2		10	
Lupus nephritis	7 (4.6)	0.1		10	
Surgery	14 (9.2)	1.35		110	
Other	55 (36.2)	0.7		60	

Table 3. The impact of different eosinophil profiles on outcomes in children with COVID-19

Variable	Outcome, median (min-max)		p
	Alive	Death	
Without comorbid malignancy (n = 89)			
Eosinophils, %	0.6 (0–13)	0.7 (0–1.4)	0.353
Eosinophils, abs. (/mm ³)	55 (0–2120)	90 (0–150)	0.411
Malignancy (total, n = 63)			
Eosinophils, %	0.2 (0–10.7)	0.1 (0–1.1)	0.052
Eosinophils, abs. (/mm ³)	30 (0–700)	10 (0–90)	0.026*
Blood malignancy (n = 35)			
Eosinophils, %	0.1 (0–6.1)	0.1 (0–1.1)	0.856
Eosinophils, abs. (/mm ³)	10 (0–560)	10 (0–90)	0.654
Carcinoma (n = 28)			
Eosinophils, %	0.6 (0–10.7)	0.05 (0–0.10)	0.002*
Eosinophils, abs. (/mm ³)	60 (0–700)	5 (0–20)	0.005*

Note: * — significant result ($p < 0.05$).

indicate that both the eosinophil percentage and absolute values are of high quality. The eosinophil percentage was more effective for clinical use (AUC 0.841 vs. 0.791).

Discussion

This research obtained sample results of 152 data from medical records of paediatric patients with COVID-19 who were hospitalized in the children's room at Dr. Soetomo Hospital from January 2021 to December 2021. It was found that 12.5 % were < 1 year old, 27.6 % aged 1–5 years, 26.3 % aged 6–10 years, and 33.6 % aged over 10 years. This research is slightly different from data on Indonesian COVID-19 paediatric patients reported in 2020, namely that there were 38 % children aged < 1 year, 23 % of 1–5 years old, 13.6 % of 6–10 years old, and 26 % of patients aged 10–18 years. In 2020, reports indicated that children aged less than 1 year made up most patients [9]. This can occur because the data reported by Indonesia for 2020 is total and not divided based on hospitalized patients. However, this study focused on inpatient data, which may lead to variations in patient distribution. For gender, 57.9 % of hospitalized paediatric COVID-19 patients were male. This aligns with the data from Medan, which showed that most patients were boys, accounting for 57.3 % [10]. In general, the gender ratio of patients receiving treatment remains consistent. This study determined the diagnosis of pneumonia based on clinical and chest radiograph results. Among all hospitalized paediatric COVID-19 patients, 21.7 % had pneumonia. There was a difference from other studies reported that 56 % of chest scans of hospitalized patients with COVID-19 were abnormal [11].

The study results show the percentage and total number of eosinophils according to their specific characteristics. There were significant differences in the percentage and ab-

solute eosinophils between patients with comorbidities. We described children without comorbidities and those undergoing surgery as having higher levels. This study yielded a significant difference between eosinophils and outcomes. It hypothesized that there would be differences in the percentage and absolute eosinophils based on the outcome of life and death. The percentage and absolute eosinophils were lower in dead outcomes compared to live ones. This is in accordance with 3 previous studies, which found a relationship between decreased eosinophils and outcomes [12–14]. In other studies, the number of eosinophils was associated not only with mortality, but also with disease severity. Researchers found a correlation between the severity of hospitalized COVID-19 patients and eosinopenia [15]. Another study tracked the eosinophil value on daily clinical conditions and found a correlation between an increase in eosinophils and the patient's clinical improvement [16]. Apart from COVID-19, a decrease in eosinophils is also detected in pneumonia in general. It was found that pneumonia patients who had eosinopenia were more likely to have C-reactive protein levels > 50 than those without eosinopenia. The association with mortality was also greater, with an odds ratio of 2.2 (1.1–4.3) [17]. Persistent eosinopenia in pneumonia patients was also associated with an increased risk of death in another study with hazard ratio of 8.9, confidence interval of 3.46–22.9 [18].

Further analysis revealed that eosinophils significantly influenced the outcomes in both the solid malignancy and COVID-19 groups. There was no previous studies that specifically assessed the relationship between eosinophils and the outcome of COVID-19 infection in malignancy. There is available research on eosinophils in solid malignancies. Lower eosinophils in blood are associated with their infiltration in carcinoma [8]. From the ROC analysis result, it shown that eosinophil percentage has an AUC greater than 0.8. It was clinically useful to predict the outcome in the carcinoma group [19].

The role of eosinophils in COVID-19 infection is not yet known with certainty, but the effect appears to be multifactorial. In general, eosinophils can recognize viruses and act as cells that present antigens to the mucosa [20]. In mouse studies, it was found that the virus activates airway eosinophils, increases degranulation, and upregulates antigen-presenting cell markers [21]. Eosinophils appear to play a protective role, with a decrease in their number indicating their use in overcoming infection. However, the autopsy examination of COVID-19 patients revealed no eosinophil infiltration in the lung tissue [22]. Therefore, the precise role of eosinophils in COVID-19 infection remains unproven. Eosinopenia itself is mostly not found in malignancies but most often occurs in allergies and reactions to drugs [23].

Found in the blood malignancy group, eosinophils were not significant for outcome. There was no specific research on this topic. However, in blood malignancies, eosinophil levels vary, from eosinophilia > 500 to low numbers reaching 0 [24]. In leukaemia patients who had completed treatment, there was a decrease in eosinophil levels in the relapse group compared to the remission group [25]. This variation is thought to cause insignificant eosinophil values in the blood malignancy group.

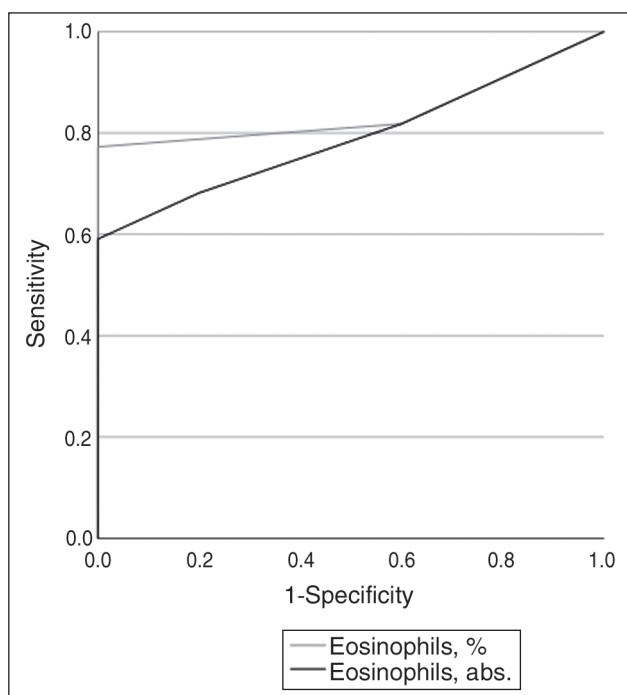


Figure 1. The ROC analysis of eosinophil percentage and eosinophil absolute in the carcinoma group

As mentioned, there have been many studies examining eosinopenia impact on mortality. However, specific research assessing the eosinophil profile effect on mortality in paediatric COVID-19 patients has not yet been obtained. We hope that this research can bridge this gap.

Our study revealed several limitations. First, data was not taken from laboratory measurements, which were not carried out regularly until the patient went home. The data collected was only taken once when pneumonia was diagnosed with COVID-19, there was no data on the day of illness. The number of samples collected remains relatively small.

Conclusions

In children with COVID-19 and comorbid malignancies, there were differences in percentage and absolute eosinophils based on survival and death outcomes. Further research needs to be carried out with non-COVID-19 control samples. In addition, it is necessary to measure eosinophils on specified days of illness, periodically until discharge and compare it with the patient's clinical improvement. Finally, it is necessary to carry out research regarding eosinophils in respiratory tract infections other than pneumonia.

References

1. Weekly epidemiological update on COVID-19 — 24 August 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--24-august-2022>.
2. Curr A, Seğmen F, Uysal E, Kılıçarslan G, Erdem D. The effect of malignancy on prognosis in ICU patients with COVID-19. *Anatolian Current Medical Journal*. 2022 Jul 26;4(3):284-9.
3. Singh S, Singh J, Paul D, Jain K. Treatment of Acute Leukemia During COVID-19: Focused Review of Evidence. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 May 1;21(5):289-94.
4. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021 Oct 1;31(3).
5. Zhong P, Agosto LM, Munro JB, Mothes W. Cell-to-cell transmission of viruses. *Curr Opin Virol*. 2013;3(1):44-50.
6. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1372-9.
7. Grisarú-Tal S, Itan M, Klion AD, Munitz A. A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer*. 2020 Jul 16;20(10):594-607.
8. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):704-14.
9. Pudjiadi AH, Putri ND, Sjakti HA, Yanuarso PB, Gunardi H, et al. Pediatric COVID-19: Report From Indonesian Pediatric Society Data Registry. *Front Pediatr*. 2021 Sep 23;9:716898.
10. Purwati NH, Noprida D, Agustia W, Imroatun T, Sarini S, Sahariah S, Polapa D. Impact of Age and Gender on the Incidence of COVID-19 in Children at Pasar Rebo Hospital, Jakarta. *KnE Life Sciences*. 2022 Feb 7;7(2):460-466.
11. Ali HA, Mohammad SA. Pediatric COVID-19: Correlations between Clinical and Imaging Perspectives. *Pulm Med*. 2023 Jan 1.
12. Cortés-Vieyra R, Gutiérrez-Castellanos S, Álvarez-Aguilar C, Baizabal-Aguirre VM, Nuñez-Anita RE, Rocha-López AG, Gómez-García A. Behavior of eosinophil counts in recovered and deceased COVID-19 patients over the course of the disease. *Viruses*. 2021 Sep 1;13(9):1675.
13. Georgakopoulou VE, Garmpis N, Damaskos C, Valsami S, Dimitroulis D, et al. The Impact of Peripheral Eosinophil Counts and Eosinophil to Lymphocyte Ratio (ELR) in the Clinical Course of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *In Vivo (Brooklyn)*. 2021 Jan 1;35(1):641-8.
14. Yan PD, Markovic D, Hixson RY, Shover CM, Buhr RG, et al. Eosinophil Recovery in Hospitalized COVID-19 Patients is Associated with Lower Rates of ICU Admission and In-Hospital Mortality: An Observational Cohort Analysis. *Respir Med Res*. 2023 Nov 1;84.
15. Huang R, Xie L, He J, Dong H, Liu T. Association between the peripheral blood eosinophil counts and COVID-19 a meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2021 Apr 2;100(23).
16. Atalay A, Sinaci S, Besimoglu B, Ozkavak O, Kaya E, Kara O, Sahin D. The role of eosinophil as a diagnostic, differential, and prognostic marker for COVID-19 during pregnancy: Case-control study from tertiary center. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2023 Aug 1;49(8):2063-72.
17. Echevarria C, Hartley T, Nagarajan T, Tedd H, Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. 30 day mortality and eosinopenia in patients with pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2014;44(Suppl 58).
18. Partouche B, Pepin M, de Farcy PM, Kahn JE, Sawczynski B, et al. Persistent eosinopenia is associated with in-hospital mortality among older patients: unexpected prognostic value of a revisited biomarker. *BMC Geriatr*. 2021 Dec 1;21(1):1-9.
19. Çorbacıoğlu ŞK, Aksel G. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turk J Emerg Med*. 2023 Oct 1;23(4):195.
20. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol*. 2014;5(SEP):461.
21. Samarasinghe AE, Melo RCN, Duan S, LeMessurier KS, Liedmann S, et al. Eosinophils Promote Antiviral Immunity in Mice Infected with Influenza A Virus. *J Immunol*. 2017 Apr 15;198(8):3214-26.
22. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020 May 1;15(5):700-4.
23. Ness TE, Erickson TA, Diaz V, Grimes AB, Rochat R, et al. Pediatric Eosinophilia: A Review and Multiyear Investigation into Etiologies. *J Pediatr*. 2023 Feb 1;253:232-237.e1.
24. Morales-Camacho RM, Caballero-Velázquez T, Borrero JJ, Bernal R, Prats-Martín C. Hematological Neoplasms with Eosinophilia. *Cancers*. 2024 Jan 12;16(2):337.
25. Nurue NI, Muhadi D, Arif M. Analysis of eosinophil count as a predictor of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Indonesia Journal of Biomedical Science*. 2023 Jun 8;17(1):100-3.

Received 06.09.2024

Revised 13.10.2024

Accepted 24.10.2024

Information about authors

Ulfi Rifki Ichromy, MD, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; e-mail: ulfi.rifki.ichromy-2019@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0009-0001-9500-7736>

Andi Cahyadi, MD, Paediatric Haematology-Oncology Consultant, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; e-mail: andimblitar@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-4523-3663>

Dr. Dominicus Husada, MD, Paediatric Infectious and Tropical Diseases Consultant, Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; e-mail: dominicus.husada@fk.unair.ac.id; <https://orcid.org/0000-0001-9191-9546>

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

Ichromy U.R.^{1,2}, Cahyadi A.^{1,2}, Husada D.^{1,2}

¹Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

²Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Порівняльне дослідження кількості еозинофілів та смертності в дітей з інфекцією COVID-19 і злоякісними новоутвореннями

Резюме. Актуальність. Низька кількість еозинофілів пов'язана з вищою смертністю пацієнтів із COVID-19. Супутні злоякісні новоутворення також асоціюються зі зростанням смертності. Хоча роль еозинофілів у цьому випадку залишається незрозумілою, цікаво вивчити їх при COVID-19 на тлі коморбідних злоякісних новоутворень. У цій роботі проаналізовано рівень еозинофілів та смертність у дітей з інфекцією COVID-19 та супутніми злоякісними новоутвореннями. **Матеріали та методи.** Проведено перехресне дослідження з використанням даних медичної документації всіх педіатричних пацієнтів віком від 1 місяця до 18 років, які мали підтверджену інфекцію COVID-19 і були госпіталізовані в період з січня по грудень 2021 року. Виключено пацієнтів, повні дані аналізу крові яких були відсутні. **Результати.** Загалом отримано 152 медичні карти

осіб, у яких підтверджено COVID-19. Вісімдесят вісім були чоловічої статі, 63 пацієнти мали коморбідні злоякісні новоутворення (41,4 %), 17 хворих померли (11,2 %). Найпоширенішими ускладненнями були гострий лімфобластний лейкоз (19,1 %) та карциноми (17 %). Процентний і абсолютний вміст еозинофілів суттєво вплинув на результати. Розрізняли злоякісні захворювання кровотворної системи й карциному. Існували значні відмінності між кількістю еозинофілів у пацієнтів із супутньою карциномою щодо результатів виживання та смерті. **Висновки.** Відсоток та абсолютна кількість еозинофілів впливають на результат (виживання або смерть) у дітей з інфекцією COVID-19 та злоякісними новоутвореннями.

Ключові слова: відсоток; абсолютна кількість; еозинофіли; COVID-19; результат; злоякісне новоутворення; карцинома

Coexistence of accompanying autoimmune diseases in adolescents with autoimmune thyroiditis

Abstract. Background. Autoimmune thyroiditis (AIT) is the most common cause of goiter and acquired hypothyroidism in children and adolescents living in iodine-sufficient regions. Most studies, which investigated the coexistence of AIT and other autoimmune diseases, were conducted in the adult patient population, and examined the prevalence of AIT in nonthyroid autoimmune diseases. The purpose of the study was to investigate the coexistence of other accompanying autoimmune diseases in adolescents aged 14–18 years who were diagnosed and followed up at the Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine. **Materials and methods.** A total of 110 patients aged 14–18 years diagnosed with AIT were examined. Their age at admission, sex, family history, complaints at admission, comorbidities, physical examination and laboratory findings, clinical follow-up information were retrospectively reviewed. **Results.** Of the 110 patients, 74.6 % were female and 25.4 % were male, with a mean age of 15.9 ± 2.1 years. A total of 9 (8.2 %) of the patients had overt hypothyroidism, 29 (26.4 %) had subclinical hypothyroidism, and 72 (65.4 %) had euthyroidism. High level of thyroid peroxidase antibodies was detected in 108 (98.2 %) patients, and 81 (73.6 %) had high thyroglobulin antibody levels (Tg-Ab). There was a family history of autoimmune disease in 43.6 % of cases. Autoimmune diseases accompanying AIT were present in 29 (26.4 %) of patients. The most common of them were type 1 diabetes (17.3 %), celiac disease (2.7 %), skin diseases (8.2 %), and rheumatologic diseases (2.7 %). The mean age of AIT patients with and without concomitant autoimmune disease was similar. In both groups, female sex was dominant. The rate of subclinical hypothyroidism was statistically significantly elevated in the group without accompanying autoimmune disease ($p < 0.001$). A statistically significant relationship was found between elevated Tg-Ab and concomitant autoimmune disease. The prevalence of accompanying autoimmune disease was increased 2.34 times in patients with elevated Tg-Ab levels. **Conclusions.** Autoimmune diseases, especially T1DM and skin diseases, are associated with AIT. There is an increased risk of autoimmune disease in AIT that affects both sexes. Regular follow-up of AIT patients with elevated Tg-Ab levels for autoimmune disease development is important in terms of earlier diagnosis of diseases.

Keywords: autoimmune thyroiditis; autoimmune diseases; type 1 diabetes mellitus; adolescents; anti-thyroid peroxidase antibody; anti-thyroglobulin antibody

Introduction

Autoimmune thyroiditis (AIT) is the most frequent cause of acquired thyroid dysfunction. AIT is characterized by the presence of thyroid-specific autoantibodies, more commonly anti-thyroperoxidase antibodies (TPO-Ab) in the serum and the typical inhomogeneous echotexture of the thyroid on a thyroid ultrasound examination. AIT can for a long time be accompanied by normal

thyroid function and hypothyroidism can only progressively be established [1].

After the onset of puberty, AIT affects females with a higher incidence than males, while during the prepubertal period there is not such a clear preponderance of affected females [2]. AIT can occur either isolated or in the context of other autoimmune disorders, such as type 1 diabetes mellitus (T1DM), celiac disease, alopecia areata, vitiligo, etc. [3].

Especially at the pediatric age, a higher incidence of AIT is also observed in the context of specific genetic syndromes, such as trisomy 21 (Down syndrome), Klinefelter syndrome, Turner syndrome, or 22q11.2 deletion syndrome. Nevertheless, although thyroid dysfunction may also be observed in other genetic syndromes, such as Prader-Willi or Williams syndrome, the thyroid dysfunction in these syndromes is not the result of thyroid autoimmunity [1].

Although autoimmunity plays roles in the pathogenesis, genetic predisposition and environmental factors are also important [4]. AIT is an autoimmune disorder that presents with or without signs or symptoms of hypothyroidism, often with a painless goiter, and is associated with elevated TPO-Ab. Patients with AIT and overt hypothyroidism are generally treated with lifelong thyroid hormone therapy. The application to a physician may be because of clinical findings based on decreased thyroid functions, e.g. goiter, weakness, dry skin, constipation, decreased academic performance or non-thyroid causes, e.g. alopecia, vitiligo, atopy, and depression [5]. In AIT, clinical manifestation may range from euthyroidism to overt hypothyroidism and hyperthyroidism [6]. It is already known that cellular and humoral immune response play roles in the pathogenesis of AIT, and in its association with other autoimmune diseases [7]. There are few studies reporting that AIT may be associated with non-thyroid autoimmune diseases. Most studies, which investigated the coexistence of AIT and other autoimmune diseases, were conducted in the adult patient population, and examined the prevalence of AIT in nonthyroid autoimmune diseases [8].

The purpose of the present study was to investigate the coexistence of other accompanying autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis.

Materials and methods

A total of 110 patients who were aged 14–18 years, diagnosed with AIT in the Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, were included in the study. The age at admission, sex, family history, complaints at admission, co-morbidity, physical examination, laboratory findings, and clinical follow-up data of patients were reviewed retrospectively in their files.

The study was approved by the Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine Ethics Committee on January 17, 2024.

Inclusion criteria. The autoimmune disease symptoms and laboratory findings in patients with AIT were recorded as T1DM, celiac disease, arthropathies, connective tissue diseases, skin diseases, Addison disease, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, pernicious anemia, and autoimmune hepatitis. Patients with missing file data and those with chromosomal abnormalities were not included in the study. The diagnosis of AIT was made with TPO-Ab and/or thyroglobulin (Tg-Ab) positivity; and free thyroxine (fT₄), thyroid-stimulating hormone (TSH), and hemogram, fasting blood glucose, AST, ALT, and lactate dehydrogenase (LDH) values were examined in all cases. Thyroid ultrasonography (US) results of all patients were evaluated.

The positivity and numerical values of the TPO-Ab (> 34 IU/ml) and Tg-Ab (> 115 IU/ml) antibodies of the patients were also recorded. The positivity of one of the two antibodies was sought for the diagnosis of HT. Clinically, according to the thyroid hormone levels, euthyroidism was classified as fT₄ normal (0.75–1.27 ng/dl), TSH (0.27–4.3 mU/l), subclinical hypothyroidism (fT₄ 0.75–1.27 ng/dl, increased TSH > 4.3 mU/l), overt hypothyroidism (fT₄ < 0.75 ng/ml, TSH > 4.3 mU/l), and hyperthyroidism (fT₄ increased > 1.27 ng/dl, TSH suppressed < 0.27 mU/l).

Those who had signs of thyroiditis on thyroid US (increased thyroid gland size or atrophy, hypoechogenicity, nodularity separated with echogenic septa in the parenchyma, pseudonodules with lymphocytic infiltration and irregularity in gland contours, increased or decreased vascularization) were recorded.

Statistical analysis. The data analysis was performed with the SPSS (Statistic Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) 22.0 package program. Descriptive statistics were presented as mean ± standard deviation for continuous variables, and numbers and percentages for categorical variables. Whether the distribution of the continuous variables complied with the normal distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. When there was a normal distribution, the means were evaluated with the Independent Samples T-test, and the chi-square test or Fisher’s exact test was used to compare the categorical variables. Factors associated with autoimmune disease were analyzed with the logistic regression analysis, and the results were considered statistically significant at p < 0.05.

Results

Among the 110 patients who were included in the study, 82 (74.6 %) were female, and 28 (25.4 %) were male, and had a mean age of 15.9 ± 2.1 years. There was a family history of autoimmune disease in 48 (43.6 %) of the patients. It was found that 72 (65.4 %) of the patients were euthyroidism. Thyroiditis findings in thyroid ultrasonography were present in all (100 %) patients. High level of thyroid peroxidase antibodies (TPO-Ab) was detected in 108 (98.2 %) of the patients, and high thyroglobulin antibody levels (Tg-Ab) were detected in 81 (73.6 %). The mean TPO-Ab antibody level was found to be 483.1 ± 179.3 IU/ml, and the mean Tg-Ab level was 518.4 ± 176.7 IU/ml. The demographic, clinical, and laboratory characteristics of the patients are given in Table 1.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with AIT (n = 110)

Age (years), mean ± SD (min-max)	15.9 ± 2.1 (14–18)
Sex, n (%)	
Male	29 (26.4)
Female	81 (73.6)
Presence of family history, n (%)	48 (43.6)
Function status, n (%)	
Euthyroidism	72 (65.4)
Hypothyroidism	9 (8.2)
Subclinical hypothyroidism	29 (26.4)
Tg-Ab (IU/ml), mean ± SD	518.4 ± 176.7
TPO-Ab (IU/ml), mean ± SD	483.1 ± 179.3

A total of 9 (8.2 %) of the patients had overt hypothyroidism (elevated TSH, low fT₄), 29 (26.4 %) had subclinical hypothyroidism (elevated TSH, normal fT₄), and 72 (65.4 %) had euthyroidism (normal TSH and fT₄).

The most common complaint of the patients was swelling in the neck at a rate of 16.6 %, weakness 13.9 %, weight gain 10.1 %, paleness 10.1 %, tremor 6.7 %, chest pain 6.1 %, loss of appetite 5.5 %, palpitation 5.5 %, irregular menstruation 26.4 %, hair loss 13.6 %, headache 24.6 %, shortness of breath 3.6 %, constipation 3.6 %, and short stature 7.3 %, respectively. There were no complaints in 18 patients (16.4 %), and they were diagnosed during routine screening tests.

Autoimmune diseases accompanying AIT were present in 29 (26.4 %) of the 110 patients. The most common autoimmune disease (T1DM) in the patients was with 17.3 %, celiac disease with 2.7 %, skin diseases with 8.2 %, and rheumatologic diseases with 2.7 %.

The mean age of the group with and without concomitant autoimmune disease was similar ($p = 0.621$). Female sex was dominant in both groups. However, the number of male patients (27.6 %) was statistically significantly elevated in the group with accompanying autoimmune disease than in the group without (24.7 %) ($p = 0.032$) (Table 2).

The thyroid function status of the patients was similarly euthyroidism in the group with and without concomitant autoimmune disease.

However, although 69 % of patients with accompanying autoimmune disease were found to be euthyroidism, 64.2 % of them without concomitant autoimmune disease were euthyroidism ($p < 0.001$). The rate of subclinical hypothyroidism was elevated at a statistically significant level in the group without accompanying autoimmune disease ($p < 0.001$).

Significant relations were detected between elevated TPO-Ab and presence of concomitant autoimmune disease. Statistically significant relations also were detected between elevated Tg-Ab and accompanying autoimmune disease (OR = 2.34, 95% CI; 1.18–4.58). The prevalence of concomitant autoimmune disease increased 2.34 times in patients with elevated Tg-Ab levels (Table 2).

Among the patients who had accompanying autoimmune disease, 27.6 % were male, and 72.4 % were female.

Discussion

It was shown in the present study that approximately 25 % of the patients aged 14–18 years who were diagnosed with AIT had concomitant autoimmune diseases (most commonly T1DM and skin diseases) accompanied by celiac disease. It was also found that male and female patients are at risk in the development of concomitant autoimmune disease, and its prevalence increased 2.34 times especially in patients with elevated Tg-Ab levels.

There are few studies which show the association of AIT with non-thyroid autoimmune diseases [9–11].

R.M. Ruggeri et al. compared the data of 1053 patients of whom 500 adult and 553 child/adolescent patients who had newly diagnosed AIT, and showed that female sex was dominant in both groups; however, this was significantly more in adults. Hypothyroidism had an elevated percentage in adults when compared to children/adolescents who had comorbidities (41.5 vs. 26.9 %). It was also found that euthyroidism is present in approximately half of the patients [4].

In the study of N. Shigeshi et al., 10–20 % of patients who were diagnosed with chronic autoimmune thyroiditis and positive anti-thyroid antibodies in the general population were female, and 1–2 % were male [12]. Similarly, a female predominance was detected in the present study, and 65.4 % of the patients were euthyroidism at the time of diagnosis. The study supports our article.

Autoimmune diseases represent a family consisting of different diseases, which share a common pathogenesis, in which the immune system attacks its own body organs [13]. In the study that was conducted by E. Özsu et al., other accompanying autoimmune diseases in the families of 106 patients that were followed up for AIT were examined and it was found that 35.8 % of them had autoimmune thyroid disease [14].

In the study of S. Gopalakrishnan et al., a family history of autoimmune thyroid disease was detected in 18 (18.4 %) of 98 patients who had AIT, 16 had family history of hypothyroidism, and 2 had hyperthyroidism. There was a family history of rheumatoid arthritis in 3 patients (3.1 %) [15]. In the present study, when the family history of 110 patients with AIT was examined, it was found that there was a positive family history of autoimmune disease in 43.6 % of the

Table 2. Concomitant autoimmune diseases in patients with AIT

Parameters	No concomitant autoimmune disease (n = 81)	Concomitant autoimmune disease (n = 29)	P
Age (years), mean ± SD (min-max)	16.1 ± 1.8 (14–18)	15.7 ± 1.9 (14–18)	0.621
Sex, n (%)			
Male	20 (24.7)	8 (27.6)	0.032
Female	61 (75.3)	21 (72.4)	
Function status, n (%)			
Hypothyroidism	6 (7.4)	3 (10.3)	0.054
Subclinical hypothyroidism	23 (28.4)	6 (20.7)	< 0.001
Euthyroidism	52 (64.2)	20 (69.0)	< 0.001
TSH (mU/l), mean ± SD	7.6 ± 3.8	7.9 ± 4.1	0.827
TPO-Ab (IU/l), mean ± SD	592.3 ± 186.8	309.4 ± 167.6	0.024
Tg-Ab (IU/l), mean ± SD	319.4 ± 162.3	723.8 ± 193.1	0.019

patients. This percentage was elevated than in other studies. Similarly, the most common autoimmune disease in the families of our patients was autoimmune thyroid disease.

The circulating TPO-Ab are considered the best serological markers for diagnosing AIT, and are found in 98.2 % of AIT patients and are rare in healthy controls. TPO-Ab titer correlates well with the number of autoreactive lymphocytes that infiltrate the thyroid and the degree of sonographic hypoechogenicity [16]. The Tg-Ab, which is the most abundant protein of the thyroid gland, are less sensitive and less specific than TPO-Ab [17].

In the present study, TPO-Ab was found in 98.2 % of patients, and Tg-Ab was positive in 73.6 %, which means, TPO-Ab antibodies were more common and at elevated levels. Also in the present study, a statistically significant relation was detected between elevated Tg-Ab and the presence of concomitant autoimmune disease the prevalence of which was increased by 2.34 times in patients with elevated anti-Tg levels.

The clinical characteristics of AIT include local and systemic symptoms. When the profound and wide-ranging effects of thyroid hormones on most organs and tissues are considered, the symptoms of hypothyroidism are many and varied [18]. In the study conducted by H. Demirbilek et al. with 162 children and adolescents who had AIT, the most common complaint was found to be goiter (54.9 %) [19]. In the present study of ours, similar to other studies, the most common complaint of patients was goiter with a rate of 38.2 %.

Sex and age may be significant risk factors for the development of autoimmune diseases [20]. In the present study, the mean age of the group with and without autoimmune diseases as well as AIT was similar. Female sex was dominant in both groups.

Regular follow-up of AIT patients (especially male sex with elevated Tg-Ab levels) must be performed in terms of the development of autoimmune diseases.

Conclusions

Autoimmune diseases, especially T1DM and skin diseases, are associated with AIT. There is an increased risk of autoimmune disease in AIT that affects both sexes. Regular follow-up of AIT patients with elevated Tg-Ab levels in terms of autoimmune disease development is important in terms of earlier diagnosis of diseases.

References

1. Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 19;11:543. doi: 10.3389/fendo.2020.00543.
2. Ricci S, Sarli WM, Lodi L, Canessa C, Lippi F, Azzari C, Stagi S. Characterization of Autoimmune Thyroid Disease in a Cohort of 73 Paediatric Patients Affected by 22q11.2 Deletion Syndrome: Longitudinal Single-Centre Study. *Genes (Basel)*. 2022 Aug 28;13(9):1552. doi: 10.3390/genes13091552.
3. Casto C, Pepe G, Li Pomi A, Corica D, Aversa T, Wasniewska M. Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease in Genetic Syndromes in Pediatric Age. *Genes (Basel)*. 2021 Feb 4;12(2):222. doi: 10.3390/genes12020222.
4. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2017 Feb;176(2):133-141. doi: 10.1530/EJE-16-0737.
5. Martinez Quintero B, Yazbeck C, Sweeney LB. Thyroiditis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2021 Dec 1;104(6):609-617.
6. Tuhan H, Işık S, Abacı A, Şimşek E, Anık A, Anal Ö, Böber E. Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis. *Türk Pediatri Ars*. 2016 Jun 1;51(2):100-5. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.3566.
7. Dilek E, İscan B, Ekuklu G, Tutunculer F. A Retrospective Evaluation of the Cases Diagnosed as Hashimoto's Thyroiditis. *Journal of Child*. 2013;11(2):73-77. doi: 10.5222/j.child.2011.073.
8. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012;42(2):252-265. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2.
9. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenega S, Antonelli A. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev*. 2019 Mar;18(3):287-292. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.001.
10. Kelada M, Avari P, Farag S, Akishar R, Jain R, et al. Association of Other Autoimmune Diseases with Thyroid Eye Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 5;12:644200. doi: 10.3389/fendo.2021.644200.
11. Karakose M, Karbek B, Sahin M, Arslan MS, Topaloglu O, et al. The association of autoimmune thyroiditis and non-functional adrenal incidentalomas with insulin resistance. *Arch Endocrinol Metab*. 2015 Feb;59(1):42-6. doi: 10.1590/2359-3997000000008.
12. Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):486-503. doi: 10.1093/humupd/dmz014.
13. Rose NR. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. *Am J Epidemiol*. 2016;183(5):403-406. doi: 10.1093/aje/kwv292.
14. Özsü E, Yeşiltepe Mutlu RG, Çizmeçi F, Hatun Ş. Hashimoto tiroititli hastalarımızın özellikleri. *Türk Pediatr Arşivi*. 2011;46(3):252-255. doi: 10.4274/tpa.46.83 (in Turkish).
15. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, et al. Goitrous Autoimmune Thyroiditis in a Pediatric Population: A Longitudinal Study. *Pediatrics*. 2008;122(3):e670-e674. doi: 10.1542/peds.2008-0493.
16. Kamysheva I, Pavlovych L, Pankiv I, Pankiv V, Maslyanko V, Bytsko N, Kamysheva A. The complex influence of the combination of the BDNF (rs6265), VDR (rs2228570), and NMDA (rs4880213) genotypes on the development of cognitive disorders in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(1):9-15. doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1235.
17. Coronel-Restrepo N, Posso-Osorio I, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Autoimmune diseases and their relation with immunological, neurological and endocrinological axes. *Autoimmun Rev*. 2017;16(7):684-692. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.002.
18. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2022 Mar 30;132(3):16222. doi: 10.20452/pamw.16222.
19. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, et al. Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: A Retrospective Study on Clinical, Epidemiological and Laboratory Properties of the Disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(11):1199-1205. doi: 10.1515/JPEM.2007.20.11.1199.
20. Xing E, Billi AC, Gudjonsson JE. Sex Bias and Autoimmune Diseases. *J Invest Dermatol*. 2022 Mar;142(3 Pt B):857-866. doi: 10.1016/j.jid.2021.06.008.

Received 12.09.2024

Revised 16.10.2024

Accepted 21.10.2024

Information about author

Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

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.

Information about funding. Author received no financial support for the research of this article.

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Коморбідні автоімунні захворювання в підлітків з автоімунним тиреоїдитом

Резюме. Актуальність. Автоімунний тиреоїдит (АІТ) є найпоширенішою причиною зоба і набутого гіпотиреозу в дітей та підлітків, які проживають у йодозабезпечених регіонах. Більшість досліджень, у яких вивчали коморбідність АІТ та інших автоімунних захворювань, проводилися серед дорослих пацієнтів і встановлювали поширеність АІТ при нетиреоїдних автоімунних розладах. **Мета дослідження:** визначення наявності інших супутніх автоімунних захворювань у підлітків 14–18 років, які перебували під спостереженням в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. **Матеріали та методи.** Обстежено 110 пацієнтів віком 14–18 років із діагнозом АІТ. До уваги брали скарги, вік хворих на момент госпіталізації, стать, родинний анамнез, наявність супутніх захворювань, лабораторні параметри, а також дані клінічного огляду. **Результати.** Зі 110 пацієнтів 74,6 % були жіночої статі, 25,4 % — чоловічої, середній вік становив $15,9 \pm 2,1$ року. Загалом у 9 (8,2 %) пацієнтів був явний гіпотиреоз, у 29 (26,4 %) — субклінічний гіпотиреоз, у 72 (65,4 %) — еутиреоз. Високий рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази виявлено в 108 (98,2 %) осіб, високий рівень антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) — у 81 (73,6 %). Автоімунне захворювання

в родинному анамнезі було в 43,6 % пацієнтів. Автоімунні захворювання, що супроводжують АІТ, наявні в 29 (26,4 %) випадках. Найпоширенішими з них були цукровий діабет 1-го типу — 17,3 %, целиакія — 2,7 %, захворювання шкіри — 8,2 %, ревматологічні захворювання — 2,7 %. Середній вік пацієнтів з АІТ та супутнім автоімунним захворюванням і без нього не відрізнявся. В обох групах домінували пацієнтки жіночої статі. Частота субклінічного гіпотиреозу була статистично вірогідно вищою в групі без супутнього автоімунного захворювання ($p < 0,001$). Виявлено статистично значущий зв'язок між збільшеним рівнем АТ-ТГ і коморбідною автоімунною патологією. Поширеність супутнього автоімунного захворювання зростала в 2,34 раза в пацієнтів із підвищеним рівнем АТ-ТГ. **Висновки.** Автоімунні захворювання, особливо цукровий діабет 1-го типу і захворювання шкіри, пов'язані з АІТ. Існує підвищений ризик автоімунної патології при АІТ незалежно від статі. Важливе значення для ранньої діагностики має регулярне спостереження за особами з АІТ і підвищеним рівнем АТ-ТГ щодо розвитку інших автоімунних захворювань.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит; автоімунні захворювання; цукровий діабет 1-го типу; підлітки; антитіла до тиреоїдної пероксидази; антитіла до тиреоглобуліну

УДК 616.2-022.6-036.11-07-08-084

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.7.2024.1755>Мітюряєва-Корнійко І.О.¹, Бурлака Є.А.¹, Клець Т.Д.¹, Панченко О.А.², Кабанцева А.В.², Суходольська Е.С.¹¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²ДЗ «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України», м. Київ, Україна

Синергія реабілітації стрес-асоційованих розладів та ГРІ у дітей шкільного віку в умовах воєнного стану в Україні

Резюме. Актуальність. Значна частина дитячого населення України страждає від стрес-асоційованих розладів, що призводять до серйозних ускладнень і захворювань соматичного характеру, зокрема підвищення частоти захворюваності на гостру респіраторну патологію, та створюють глобальну економічну проблему у сфері охорони здоров'я. Це є викликом для педіатричної практики й потребує удосконалення та підвищення ефективності реабілітаційних заходів, розробки комплексних терапевтичних підходів. **Мета дослідження:** підвищити ефективність реабілітації стрес-асоційованих розладів та гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) у дітей шкільного віку в умовах воєнного стану в Україні шляхом синергічної фармакологічної корекції з включенням імунотропних та заспокійливих засобів. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 125 дітей віком 6–10 років, які протягом попереднього року постійно проживали на території України (Київ, Харків, Львів, Дніпро, Запоріжжя, Одеса, Кропивницький, Вінниця, Кривий Ріг, Житомир, Черкаси, Полтава, Суми, Бердичів, Ромни, Біла Церква). Дослідження виконане в рамках програми спостереження за дітьми в амбулаторних умовах з різними гострими проявами ГРІ на фоні стресового ураження нервової системи в умовах війни в Україні та прийому натуропатичних препаратів з імунотропними властивостями (схема (1)): 1) афінно очищені антитіла до гамма-інтерферону людини (6 мг), гістаміну (6 мг) та CD4 (6 мг) — суміш гомеопатичних розведень C12, C30 та C50; або в сукупності із засобом з заспокійливим ефектом (схема (1+2)): 1) афінно очищені антитіла до гамма-інтерферону людини (6 мг), гістаміну (6 мг) та CD4 (6 мг) — суміш гомеопатичних розведень C12, C30 та C50 та 2) афінно очищені антитіла до мозко-специфічного білка S-100 (3 мг) — суміш гомеопатичних розведень C12, C30 та C50. Статистична обробка результатів проводилась за допомогою програми GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA). **Результати.** Синергічний терапевтичний вплив схеми (1+2) показав вірогідно кращий вплив на стрес-асоційовані розлади — порушення сну, ПТСР, розлади стресового характеру, якість життя. Крім того, виявлено більш виражений корекційний та реабілітаційний ефект схеми (1+2) на показники лихоманки, тривалості субфебрилітету, болю в горлі, нежиті, на симптоми бронхіту, прояви респіраторної інфекції, оцінені за Вісконсінським опитувальником. Аналіз задоволеності отриманим ефектом лікування за міжнародною шкалою IMOS протягом періоду спостереження показав позитивні результати та високий рівень оцінки як лікарями, так і батьками. **Висновки.** Таким чином, синергія реабілітації стрес-асоційованих розладів та ГРІ у дітей шкільного віку в умовах воєнного стану в Україні з використанням імунотропних та заспокійливих засобів має виражений як ранній, так і відстрочений ефект, високий рівень оцінки як батьками, так і лікарями.

Ключові слова: діти молодшого шкільного віку; ГРІ; стресові розлади; війна в Україні; посттравматичний стресовий розлад; порушення сну; імункорекція; заспокійлива терапія; реабілітація; порівняння ефективності; безпечність лікування; мультицентрове дослідження

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Мітюряєва-Корнійко Інга Олександрівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 4, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: ingamk19@gmail.com; тел.: +38 (067) 321-13-10For correspondence: Inga Mituriyeva-Kornijko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: ingamk19@gmail.com; tel. +38 (067) 321-13-10

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

Вступ

Ситуація, у якій живе Україна протягом останніх двох років, супроводжується низкою надзвичайних та екстремальних подій, які травмували всі верстви населення. Однак діти, які пережили травматичні події, стикаються з унікальними проблемами, наслідки яких матимуть довгостроковий вплив на їх психічне здоров'я, поведінку та здатність формувати конструктивні соціальні стосунки, фізичне здоров'я [1]. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) — це відстрочена та/або тривала реакція на стресову подію чи ситуацію (короткострокову або тривалу), яка є загрозою чи катастрофічною та може викликати стрес у будь-кого, особливо у дітей. Однак симптоми у дітей спостерігаються довше, ніж у дорослих, і мають свої особливості прояву та відстрочені наслідки на усі органи та системи організму.

Стрес — це реакція організму на подразник, а подразник — це ситуація. Фізіологічні системи організму під впливом стресових факторів перенапружуються. Загалом кажучи, стрес визначається як «індивідуальна фізична та психічна реакція організму на будь-яку подію (приємну чи неприємну)» [1, 2]. Хоча багато людей вважають, що стрес викликає страждання, він не завжди шкідливий, а в деяких випадках навіть може надати користь, підвищуючи продуктивність і мотивацію для досягнення цілей. Наприклад, коли йдеться про радість від перемоги в грі, це «позитивний» стрес, або еустрес [1–3].

На жаль, зараз життя мешканців України знаходиться під впливом багатополарного стресу, тобто травмуючих факторів, які призводять до дезадаптації, нездатності нормалізувати емоційний і фізичний стан та травматичних наслідків у дорослих і дітей. Хоча більшість людей згодом оговтуються від початкових симптомів, але коли стресові фактори стають хронічними, у людей будь-якого віку це може призвести до розвитку ПТСР. Крім впливу на психологічну сферу, сон, поведінку, стрес має негативний вплив на усі внутрішні органи і системи дитячого організму, зокрема на імунну систему [2–4].

Діти молодшого шкільного віку мають певні особливості функціонування імунної системи, що визначає їх схильність до гострих респіраторних інфекцій (ГРІ). У цей період розширюється спектр соціальних контактів, що сприяє напруженості імунітету дитини. Саме в цей період у дитини формується пам'ять про несприйнятливості до хвороб, підвищується адаптивний імунітет. Набутий імунітет розпізнає широкий спектр мікробних і немікробних речовин і реагує на них [5].

Також у дітей молодшого шкільного віку фізіологічно визначається незрілість імунної системи, особливо клітинного імунітету, який має високу чутливість до інфекцій та алергічних реакцій [5, 6]. Більш того, часті вірусні респіраторні епізоди послаблюють імунний захист, внаслідок чого патологічний процес набуває рецидивуючого характеру і гірше піддається звичайним терапевтичним підходам.

Таким чином, сьогодення вимагає від лікарів-педіатрів удосконаленого, індивідуалізованого підходу

до лікування та реабілітації стрес-індукованих розладів, особливо на фоні розвитку ГРІ, з використанням комплексних терапевтичних стратегій.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування та реабілітації стрес-асоційованих розладів та ГРІ у дітей молодшого шкільного віку в умовах воєнного стану в Україні шляхом синергічної фармакологічної корекції з додаванням імунокоригуючих та заспокійливих засобів.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 125 дітей віком 6–10 років із ГРІ на основі плану великомасштабного багатоцентрового рандомізованого дослідження. Діти перебували в умовах безперервного проживання під час воєнного стану в Україні протягом останніх 2,5 року. У дослідження включені міста: Київ, Харків, Львів, Дніпро, Запоріжжя, Одеса, Кропивницький, Вінниця, Кривий Ріг, Житомир, Черкаси, Полтава, Суми, Бердичів, Ромни, Біла Церква.

Дослідження проводилося в рамках програми амбулаторного спостереження за дітьми з різними гострими проявами ГРІ на фоні стресового ураження нервової системи. Період спостереження становив жовтень — грудень 2023 року. Оцінка зміни кількості й характеру симптомів ГРІ та стресових розладів проводилась на фоні прийому засобів на 5-ту добу лікування та через 1 місяць спостереження.

Огляд дітей та бесіди з батьками, які підписали форми інформованої згоди, проводили місцеві лікарі-педіатри. Критеріями для включення в дослідження були діти з ГРІ легкого та середнього ступеня тяжкості, з негативним результатом тесту на COVID-19 та за умови постійного проживання на відповідних територіях під час воєнного стану.

Тяжкість проявів ГРІ визначали за допомогою Wisconsin State Questionnaire (включав оцінку виділень з носа, закладеність носа, чхання, біль у горлі, першіння у горлі, кашель, хриплисть голосу, відчуття тяжкості в голові, відчуття скупчення мокротиння в грудній клітці, підвищену втомлюваність). Наявність симптомів бронхіту оцінювали за міжнародною 5-бальною шкалою, яка включає оцінку: кашлю, виділення мокротиння, болю в грудній клітці при кашлі, задишки, хрипів при аускультції, втрати апетиту, головного болю, блювання та діареї. До фіксованих суб'єктивних та об'єктивних симптомів ГРІ належать: лихоманка, субфебрильна температура, нежить, біль у горлі.

Валідизована оцінка проявів стресових розладів та якості життя дітей віком 6–10 років включала аналіз проблем: з харчуванням, мовним розвитком, сном, нічними страхами; наявністю: тиків, смоктання пальців, повернення до попередньої поведінки, агресії, дратівливості, тривожності, неконтрольованого плачу, тремтіння, труднощів з перебуванням на самоті та ін.

Визначення ПТСР проводилося шляхом опитування батьків дітей за допомогою опитувальника PCL-5, який перекладений на українську мову і використовується у дослідженні Ukrainian Longitudinal Study (ULS, 2022).

Для виявлення різних розладів сну у дитини використовувалася анкета SDSC, призначена для батьків. Задоволеність ефективністю терапії з боку батьків і лікарів, а також оцінка переносимості лікування здійснювалися за міжнародною шкалою IMOS. Також оцінювалася якість життя дитини за даними анкети, яку заповнювали батьки.

Статистична обробка даних проводилася з використанням програми GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA). Для порівняння незалежних вибірок із ненормальним розподілом використовували тест Манна — Уїтні, а для залежних — Вілкоксона. Категоріальні величини порівнювали, застосовуючи χ^2 -тест, точний двосторонній критерій Фішера. Дані наведені як середнє значення $\pm$ стандартна помилка середнього значення (mean $\pm$ SEM), відсоткове співвідношення. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати

Аналіз симптомів порушення зі сторони нервової системи у дітей віком 6–10 років та порівняльна оцінка їх корекції з використанням схеми (1) та схеми (1+2)

Обстежено 125 дітей 6–10 років, серед яких було 62 (49,6 %) хлопчики та 63 (50,4 %) дівчинки ($p > 0,05$). Середній вік обстежених дітей становив $7,48 \pm 0,10$ року, у хлопчиків — $7,55 \pm 0,15$ року, у дівчаток — $7,00 \pm 0,11$

($p > 0,05$). До групи схеми (1) увійшли 60 дітей, до групи схеми (1+2) — 65 дітей ($p > 0,05$).

Для аналізу ефективності використання схем лікування проведено порівняльну оцінку ознак стресового розладу, якості життя, ПТСР та порушень сну.

Наявність стресового розладу виявлено у 63 % обстежених. При першому контакті рівень стресового розладу у дітей, які лікувались за схемою (1) та схемою (1+2), становив $1,85 \pm 0,10$ бала та $1,82 \pm 0,20$ бала відповідно ($p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу спостереження сумарний показник стресового розладу у групі дітей, які отримували схему (1), становив $1,19 \pm 0,10$ бала, а схему (1+2) — $0,74 \pm 0,06$ бала ($p < 0,05$), що доводить її вищу ефективність. Контрольне обстеження через 1 місяць продемонструвало, що показник стресового розладу у групі дітей, які отримували схему (1), становив $0,81 \pm 0,11$ бала, а схему (1+2) — $0,30 \pm 0,05$ бала ($p < 0,05$), що доводить її вищу ефективність у довготривалому аспекті (рис. 1А).

Ознаки ПТСР за опитувальником PCL-5 оцінено при першому контакті та через 1 місяць. Так, при першому контакті прояви ПТСР виявлено у 21 % дітей, які отримували схему (1), та такої ж кількості дітей (у 21 %), які лікувались за схемою (1+2) ($p > 0,05$). Через 1 місяць було встановлено, що ПТСР наявний у 5 % дітей, які використовували схему (1), та ознаки його були зовсім відсутні у хворих, які знаходились на лікуванні схемою (1+2) ($p < 0,05$), що доводить її вищу ефективність в довготривалому аспекті (рис. 1Б).

Розлади сну виявлено при першому контакті майже у половини (51 %) обстежених дітей віком 6–10 років, які отримували в подальшому схему (1), подібно до тих (52 %), які надалі лікувались за схемою (1+2) ($p > 0,05$). При оцінці через 1 місяць встановлено, що проблеми зі сном залишилися у 38 % дітей, які отримували схему (1). Лише 8 % дітей, які використовували схему (1+2) ($p < 0,001$), мали порушення сну, що доводить вищу ефективність останньої в довготривалому аспекті (рис. 2).

Рівень якості життя встановили під час першого контакту у дітей, які отримували схему (1), як незадовільний — 53 %, добрий — 24 %, відмінний — 23 %. У дітей, яким призначалась схема (1+2), розподіл відповідей був майже такий же: незадовільний — 53 %, добрий — 25 %, відмінний — 22 %. Вірогідної різниці між двома групами не виявлено ($p > 0,05$). Через 1 місяць спостереження оцінка показала, що в групі, яка отримувала схему (1), якість життя визначалась як незадовільна — 2 %, добра — 9 %, відмінна — 89 %, а у дітей, яким призначена схема (1+2), як незадовільна — 0 %, добре — 0 %, відмінно — 100 % ($p < 0,01$) (рис. 3).

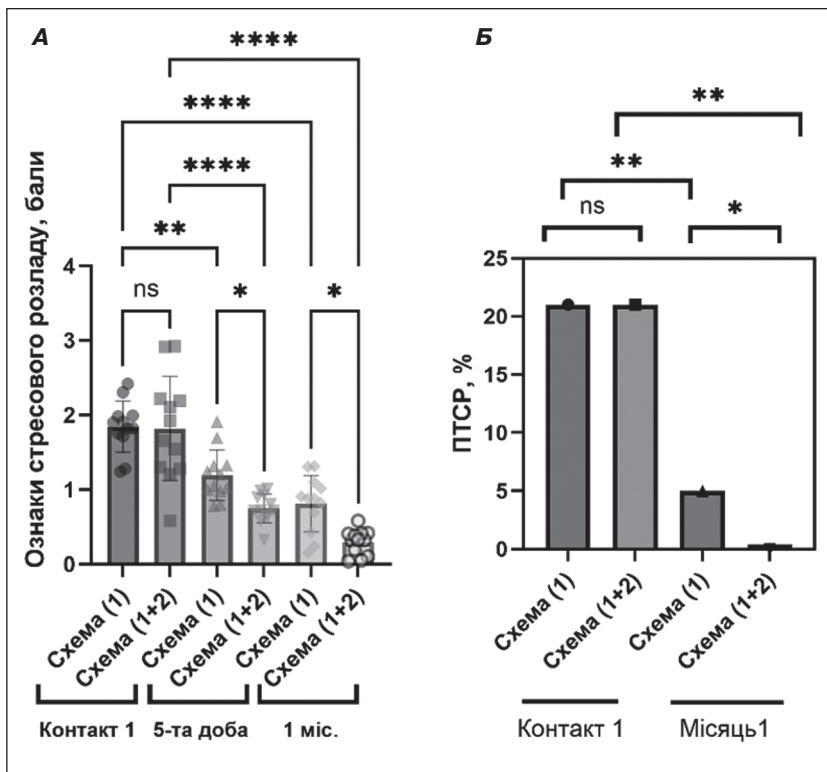


Рисунок 1. Динаміка ефективності терапії дітей віком 6–10 років за схемами (1) та (1+2) щодо симптомів стресового розладу (А) та ПТСР (Б)

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$, ns — різниця статистично не вірогідна.

Оцінка ефективності лікування дітей 6–10 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) та (1+2) за динамікою перебігу респіраторної патології

Виявлено, що при першому візиті діти, яким в подальшому призначали терапію з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали практично однаковий бал інтенсивності кашлю ($2,05 \pm 0,15$ та $2,02 \pm 0,15$, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування показник кашлю у групі дітей, які отримували схему (1), становив $1,19 \pm 0,11$ бала, а схему (1+2) — $0,74 \pm 0,09$ бала ($p < 0,01$), що доводить її вищу ефективність. Через 1 місяць після початку спостереження кашлю в групі схеми (1) показник становив $0,19 \pm 0,05$ бала, в групі схеми (1+2) кашель не виявлено ($p > 0,05$) (рис. 4А).

Виділення мокротиння оцінювали при першому візиті, на 5-ту добу та через 1 місяць. При першому візиті діти, які лікувались з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали схожий показник ($1,19 \pm 0,17$ та $1,14 \pm 0,14$ бала, $p > 0,05$). Під час контролю на 5-ту добу терапії виділення мокротиння у дітей, які отримували схему (1), становило $0,77 \pm 0,11$ бала, а схему (1+2) — $0,27 \pm 0,06$ бала ($p < 0,01$), що доводить її вищу ефективність. Через 1 місяць після початку спостереження виділення мокротиння в групі схеми (1) становило $0,05 \pm 0,03$ бала, в групі схеми (1+2) кашель не виявлено ($p > 0,05$) (рис. 4Б).

Дихальні хрипи реєстрували при першому візиті, на 5-ту добу та через 1 місяць. Так, результати обстеження показали, що при першому візиті діти, які в подаль-

шому отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали майже однаковий показник ($1,19 \pm 0,16$ та $1,21 \pm 0,18$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування наявність дихальних хрипів у дітей, які отримували схему (1), становила $0,63 \pm 0,10$ бала, а схему (1+2) — $0,07 \pm 0,05$ бала ($p < 0,05$). Через 1 місяць після початку спостереження дихальні хрипи в обох досліджуваних групах були відсутні (рис. 4В).

Наступним для оцінки симптомом бронхіту обрано диспное. При першому візиті діти, які в подальшому отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали подібний показник ($0,83 \pm 0,13$ та $0,83 \pm 0,14$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування симптом диспное у групі дітей, які отримували схему (1), становив $0,44 \pm 0,07$ бала, а схему (1+2) — $0,02 \pm 0,02$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,01$). Через 1 місяць після початку спостереження диспное в обох досліджуваних групах відсутнє (рис. 4Г).

Проведено оцінку динаміки показника болю у грудях при кашлі. При першому візиті діти, які надалі отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали практично однаковий показник ($1,16 \pm 0,18$ та $1,22 \pm 0,18$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування прояв болю у грудях при кашлі у дітей, яким запропонували схему (1), становив $0,61 \pm 0,11$ бала, а схему (1+2) — $0,04 \pm 0,04$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,01$). Через 1 місяць після початку спостереження в обох досліджуваних групах біль у грудях при кашлі не відмічався (рис. 4Д).

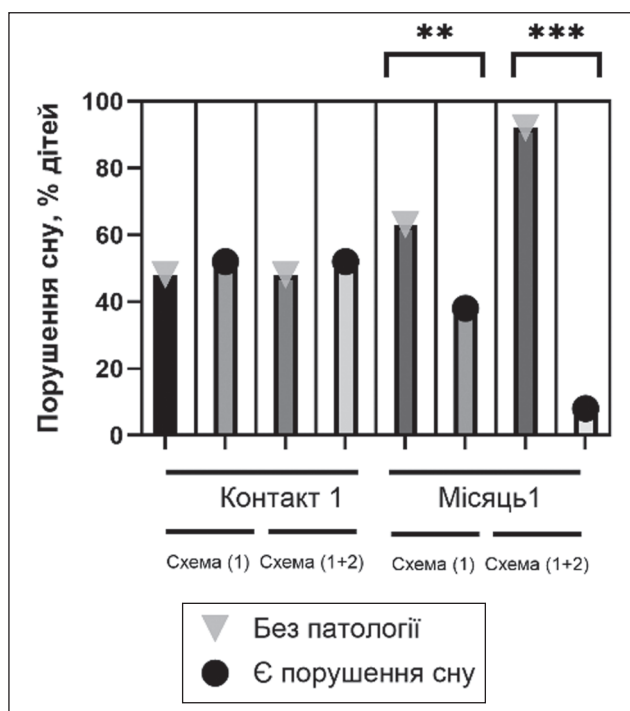


Рисунок 2. Динаміка ефективності терапії дітей 6–10 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) та (1+2) щодо наявності розладів сну

Примітки: ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

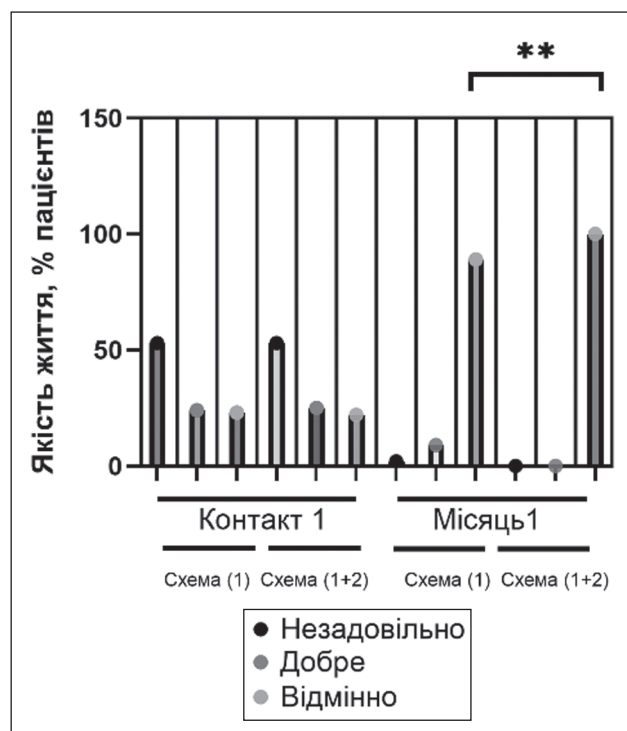


Рисунок 3. Динаміка ефективності терапії дітей віком 6–10 років за схемами (1) та (1+2) щодо оцінки якості життя

Примітка: ** — $p < 0,01$.

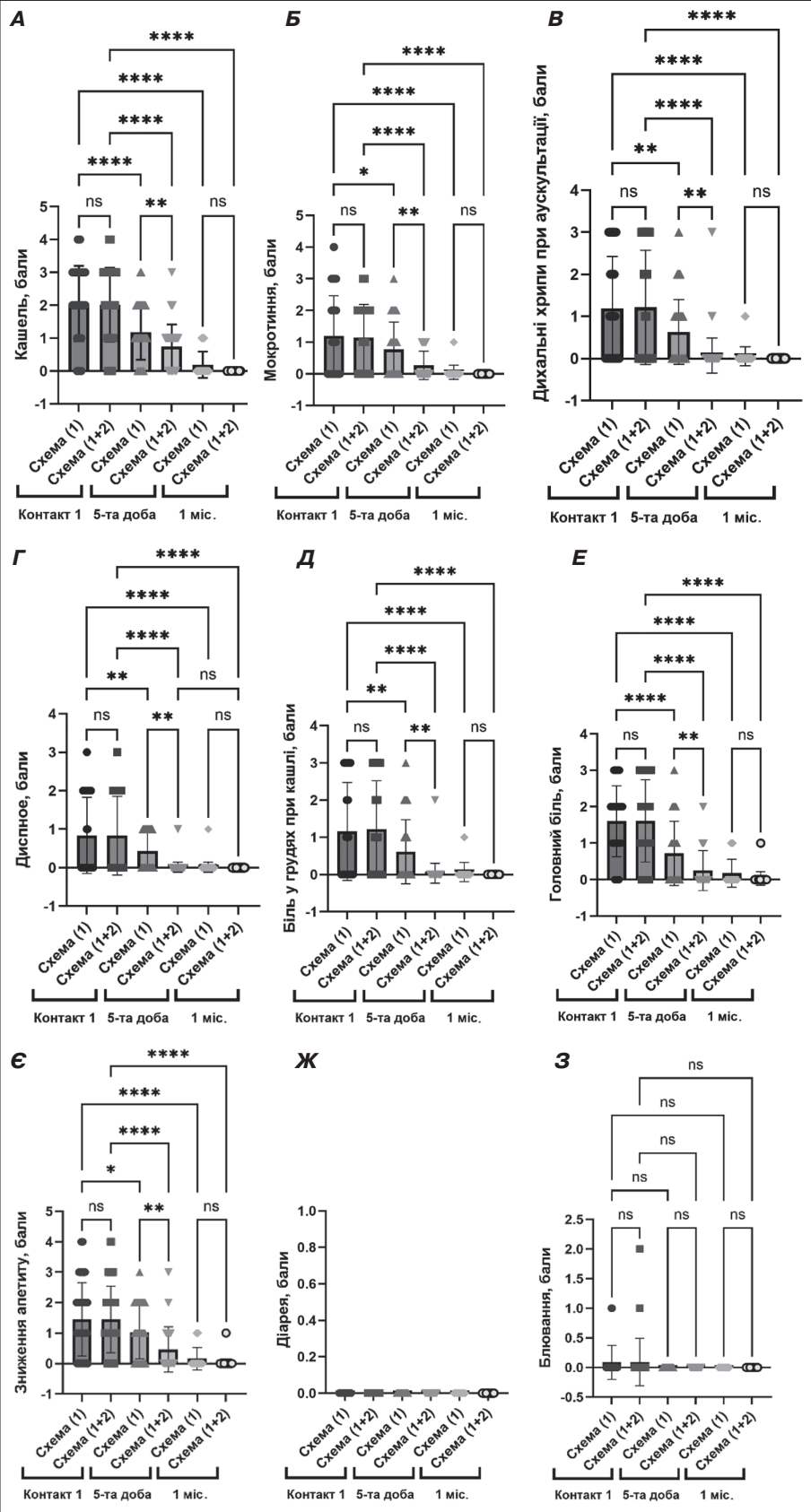


Рисунок 4. Динаміка ефективності лікування дітей віком 6–10 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) та (1+2) щодо симптомів бронхіту та розладів ШКТ

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$, ns — різниця статистично не вірогідна.

Головний біль при першому візиті у дітей, які використовували схему (1) або схему (1+2), мав приблизно рівні показники ($1,6 \pm 0,13$ та $1,6 \pm 0,15$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування показник головного болю у групі дітей, які отримували схему (1), становив $0,72 \pm 0,12$ бала, а в групі, що отримувала схему (1+2), — $0,25 \pm 0,07$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,01$). Цікаво, що через 1 місяць після початку спостереження у групі дітей, які отримували схему (1), показник становив $0,17 \pm 0,05$ бала, а в групі, що отримувала схему (1+2), — $0,04 \pm 0,02$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми, особливо в довгостроковій перспективі ($p < 0,05$) (рис. 4Е).

Зниження апетиту при першому візиті у дітей, які лікувались з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мало майже однаковий показник ($1,45 \pm 0,16$ та $1,45 \pm 0,15$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування цей симптом у дітей, які отримували схему (1), становив $1,02 \pm 0,11$ бала, а схему (1+2) — $0,46 \pm 0,10$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,01$). Важливо вказати, що через 1 місяць після початку спостереження у групі дітей, які отримували схему (1), показник становив $0,16 \pm 0,05$ бала, а в групі, що отримувала схему (1+2), — $0,02 \pm 0,02$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми також в довгостроковій перспективі ($p < 0,05$) (рис. 4Є).

Оцінено динаміку проявів діареї та блювання. При першому візиті діти, які отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), не мали проявів діареї, як і на 5-ту добу лікування та через 1 місяць вона в усіх обстежуваних не була виявлена (рис. 4Ж).

При оцінці блювання при першому візиті діти, які в подальшому отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали

однаковий показник ($0,09 \pm 0,04$ та $0,09 \pm 0,05$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування та через 1 місяць блювання в усіх обстежуваних не виявлене (рис. 43).

Оцінка динаміки респіраторних симптомів проведена з використанням Віконсінського опитувальника на 5-ту добу лікування. Категоризація проведена за групами: «без змін», «трохи краще», «помітно краще», «значно краще». Виявлено позитивну динаміку відсоткового співвідношення при порівнянні дітей, які отримували схему (1) та схему (1+2): «без змін» — 12 проти 2 % ($p < 0,01$), «трохи краще» — 35 проти 9 % ($p < 0,01$), «помітно краще» — 30 проти 19 % ($p < 0,01$), «значно краще» — 23 проти 70 % ($p < 0,01$) відповідно (рис. 5).

Аналіз ефективності застосованих схем терапії за симптомами, як-от лихоманка, субфебрилітет, нежить, біль у горлі, показав наступне. При першому контакті лихоманку мали 74 % дітей, які отримували схему (1), та 74 %, які лікувались за схемою (1+2) ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що лихоманку мали 36 % дітей, які отримували схему (1), та 5 % — схему (1+2) ($p < 0,01$). У всіх обстежуваних через 1 місяць після початку спостереження лихоманка не відмічалась (рис. 6А).

При першому контакті субфебрилітет відмічався у 30 % дітей, які отримували схему (1), та 30 % — схему (1+2) ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що цей симптом мали 6 % дітей, які лікувались за схемою (1), та 0 % — за схемою (1+2) ($p < 0,01$). Через 1 місяць після початку спостереження лихоманка не відмічалась у всіх дітей (рис. 6Б).

До скарг, які було оцінено на фоні проведеної терапії, включено нежить та біль у горлі. При першому контакті нежить мали 54 % дітей, яких лікували за схемою (1) та схемою (1+2) ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що нежить мали 25 % дітей, які знахо-

дилися на схемі (1), та 15 % — на схемі (1+2) ($p < 0,01$). Через 1 місяць після початку лікування нежить зберігалась у 2 % дітей, які отримували схему (1), та 0 % — схему (1+2) ($p < 0,05$) (рис. 6В).

При першому контакті біль у горлі відмічався у 43 % дітей, яким використовували схему (1), та 43 % — схему (1+2) ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що цей симптом мали 22 % дітей, які отримували схему (1), та 9 %, які отримували схему (1+2) ($p < 0,01$). В усіх обстежуваних через 1 місяць після початку спостереження біль у горлі не відмічався (рис. 6Г).

Як схема (1), так і схема (1+2) показала високу ефективність у запобіганні ускладненням, які можуть призвести до необхідності призначення антибіотикотерапії у випадках клінічного та лабораторного її обґрунтування. Під час обстеження при першому контакті частота застосування антибактеріальних препаратів була майже однаковою (2,5 %) у дітей, що отримували обидві схеми. На 5-ту добу кількість хворих на ГРІ дітей, у яких виникла необхідність використовувати антибіотики, підвищилась до 5,1 % для тих, хто отримував схему (1), та до 5 % — схему (1+2). Таким чином, незалежно від схеми лікування тільки у 2 % ($p < 0,05$, рис. 7) пацієнтів виникали під час лікування ускладнення, які потребували додаткового призначення антибіотиків.

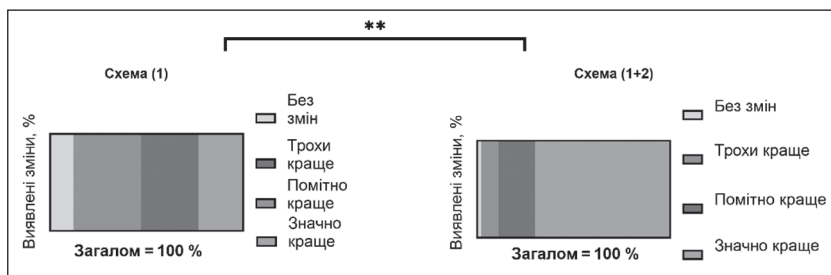


Рисунок 5. Динаміка ефективності терапії дітей віком 6–10 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) та (1+2) за Віконсінським опитувальником щодо оцінки респіраторних симптомів на 5-ту добу спостереження

Примітка: ** — $p < 0,01$.

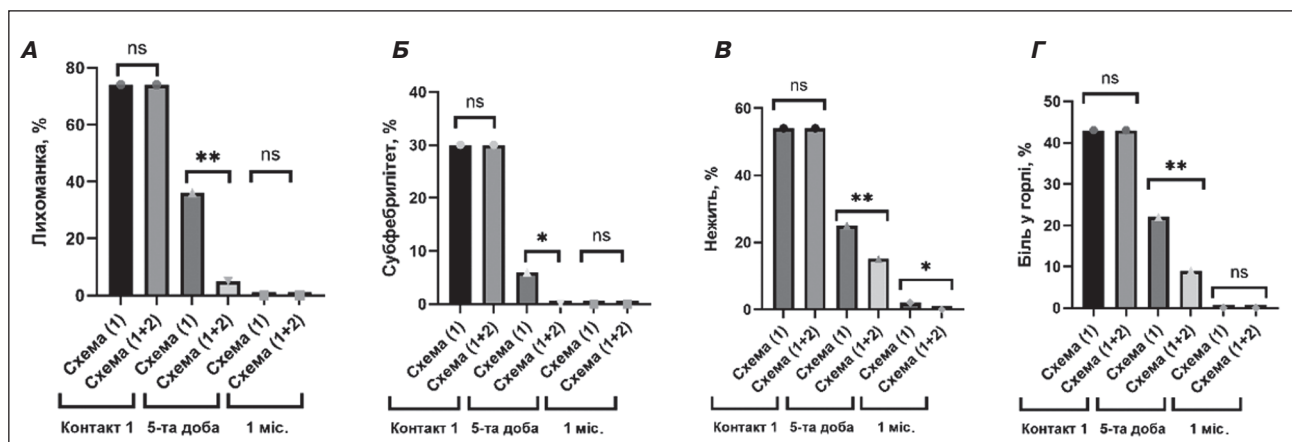


Рисунок 6. Динаміка ефективності лікування дітей віком 6–10 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) та (1+2) щодо показників загальноінтоксикаційного синдрому (лихоманка, субфебрилітет), нежиті, болю у горлі

Примітка: ** — $p < 0,01$.

Порівняльна оцінка переносимості та задоволеності результатами лікування лікарями і батьками дітей віком 6–10 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемою (1) та схемою (1+2)

Аналіз переносимості прийому препаратів за оцінкою батьків згідно з міжнародною шкалою IMOS проведено на 5-ту добу лікування та оцінено ними у їх дітей на рівні: 5 балів — 59 %, 4 бали — 35 %, 3 бали — 6 % у групі схеми (1), а у дітей, які отримували схему (1+2), результати були дещо кращі, тобто на рівні: 5 балів — 70 %, 4 бали — 28 %, 3 бали — 2 % ($p < 0,05$). Через 1 місяць встановлено, що в групі, яка отримувала схему (1), переносимість лікування більше поліпшилась та оцінена батьками на рівні: 5 балів — 78 %, 4 бали — 17 %, 3 бали — 5 % у групі схеми (1); у дітей, яким призначена схема (1+2), — 5 балів — 92 %, 4 бали — 8 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,01$). Показники груп схеми (1) та схеми (1+2) на 5-ту добу та через 1 місяць вірогідно різняться ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно) (рис. 8А).

Проведена також оцінка за міжнародною шкалою IMOS задоволеності лікування з боку лікарів. Так, на 5-ту добу терапії встановлено, що у хворих дітей, які

отримували схему (1), оцінка задоволеності ефективністю терапії була на рівні: 5 балів — 63 %, 4 бали — 34 %, 3 бали — 3 %; у дітей, яким призначали схему (1+2), були вищі бали: 5 балів — 74 %, 4 бали — 26 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,05$). При оцінці через 1 місяць встановлено, що в групі, яка отримувала схему (1), задоволеність ефективністю терапії така: 5 балів — 77 %, 4 бали — 21 %, 3 бали — 2 %; а у дітей, яким призначена схема (1+2), більше високих балів: 5 балів — 94 %, 4 бали — 6 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,01$). Показники груп схеми (1) та схеми (1+2) на 5-ту добу та через 1 місяць вірогідно різняться ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно) (рис. 8Б).

Оцінка задоволеності результатами лікування з боку батьків за міжнародною шкалою IMOS наступна: на 5-ту добу лікування в групі, яка отримувала схему (1), зафіксовані показники на рівні: 5 балів — 62 %, 4 бали — 34 %, 3 бали — 4 %; у дітей, яким була призначена схема (1+2), дещо вищі: 5 балів — 75 %, 4 бали — 25 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,05$). При спостереженні через 1 місяць виявлено, що в групі, яка отримувала схему (1), результати терапії оцінені на рівні: 5 балів — 85 %, 4 бали — 15 %, 3 бали — 0 %; а в когорті дітей, яким призначена схема (1+2), значиме зрушення відповідей в бік вищих балів, а саме: 5 балів — 94 %, 4 бали — 6 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,01$). Показники груп схеми (1) та схеми (1+2) на 5-ту добу та через 1 місяць вірогідно різняться ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно) (рис. 8В).

Обговорення

Психологічний стрес пов'язаний з порушенням регуляції різних аспектів імунної системи людини, але ці наслідки можуть бути різними залежно від ситуації та мають розбіжності у популяції. Останні дослідження допомогли краще зрозуміти фактори ризику імунної дисрегуляції і з'ясувати причини виникнення цих ризиків [7].

Стрес являє собою широке поняття, яке включає як складні обставини (стресори), так і фізіологічні або психологічні реакції на ці обставини (стресові реакції). У людей, поряд з іншими видами, одна із систем, яка реагує на такі складні ситуації, це імунна система. У загальному розумінні імунна система складається з клітин, білків, органів і тканин, що працюють разом для захисту від захворювань і пошкоджень в організмі. Кілька аспектів людської імунної системи мають емпіричний зв'язок зі стресом. Під час гострого стресу, який триває кілька хвилин, певні типи клітин надходять у кров, готуючи організм до можливих травм чи інфекцій під час реакції «боротьби або втечі». Гострий стрес також спричиняє підвищення рівня прозапальних цитокінів у крові [8, 9].

Хронічний стрес, що триває від кількох днів до років, так само як і гострий, пов'язаний з підвищеними рівнями прозапальних цитокінів, але може мати інші наслідки для здоров'я. Запалення є необхідною короткочасною реакцією для усунення патогенів та початку загоєння, однак хронічне системне запалення свідчить про дисрегуляцію імунної системи й підвищує ризик хронічних захворювань. Ще один наслідок тривало-

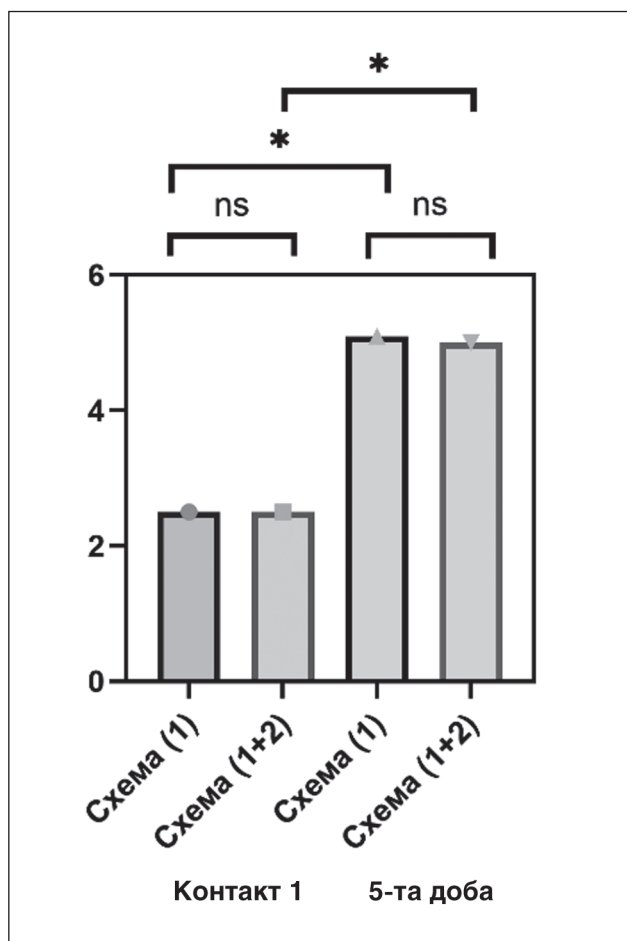


Рисунок 7. Частота призначення антибіотикотерапії дітям віком 6–10 років, хворим на ГРІ на фоні стресових розладів війни, які отримували схеми (1) та (1+2)

Примітка: * — $p < 0,05$.

го стресу — це активація латентних вірусів. Активація латентного вірусу може свідчити про втрату імунологічного контролю над вірусом, а часта активація може виснажувати імунну систему [10, 11].

Цікаво, що ці реакції мають певні відмінності у різних людей. Наприклад, ті, хто пережив ранні труднощі у дитинстві, можуть частіше відчувати посилені імунні відповіді на стрес. Наразі наука дедалі більше роз-

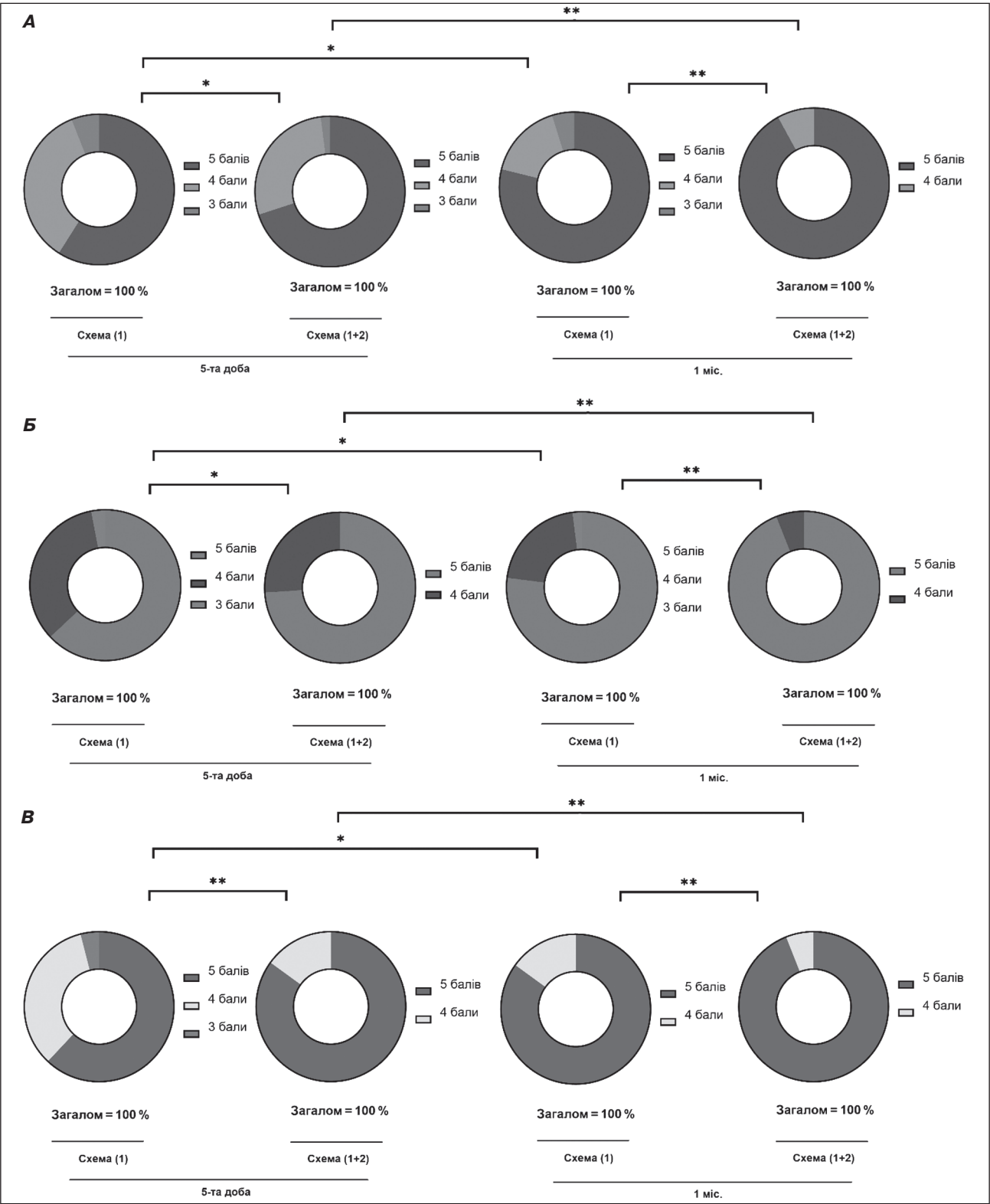


Рисунок 8. Оцінка за міжнародною шкалою IMOS батьками переносимості (А) препаратів та задоволеності лікарів (Б) і батьків (В) результатами їх призначення у дітей 6–10 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами лікування (1) та (1+2)
Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

криває, хто саме найбільш вразливий до хронічного запалення та інших видів імунологічної дисрегуляції і з яких причин. Це питання є важливим не лише для збереження здоров'я, але й для збільшення тривалості життя, оскільки дані свідчать, що імунологічні наслідки хронічного стресу можуть прискорювати старіння клітин і скорочувати довжину теломер [12].

Добре відомо, що якісний сон позитивно впливає на імунну систему, оскільки він допомагає підтримувати нормальне функціонування нашого внутрішнього біологічного годинника (циркадної системи). Під час сну імунна система виробляє білки, звані цитокінами, які відіграють важливу роль у боротьбі з інфекціями та запаленнями, а також зміцнюють реакцію на стрес.

Сьогодні, коли методи специфічної профілактики гострих респіраторних інфекцій обмежуються грипом А, В та вірусом SARS-CoV-2, важливо зосередитися на пошуку ефективних нетоксичних засобів для неспецифічної профілактики. Це включає підтримку імунітету та забезпечення антиоксидантного ефекту, що є особливо важливим в умовах війни в Україні [13].

Особливостями імунного реагування у дітей молодшого шкільного віку (6–10 років) є напруженість його клітинної та гуморальної ланок. Вищевказане є наслідком змін життя дітей цієї вікової групи — розширення соціальних контактів, що збільшує ризик антигенного навантаження на фоні характерного для цієї вікової групи початку фізіологічної інволюції тимуса [14, 15]. Крім того, психоінтелектуальне напруження в умовах навчання у молодшій школі створює додатковий стресовий вплив для дитини.

Дизайн дослідження побудований з метою оцінити ефективність імунокоригуючих та/або заспокійливих засобів у терапевтичній корекції та реабілітації стрес-асоційованих розладів та ГРІ у дітей шкільного віку в умовах воєнного стану в Україні.

Було проведено порівняльний аналіз ефективності лікування та реабілітації стрес-асоційованих розладів на фоні ГРІ за двома схемами: перша схема включала лише імунокоригуючий засіб, а друга схема комбінувала імунокоригуючий та заспокійливий засоби. Оцінка була проведена з включенням таких показників, як: прояви змін з боку нервової системи, зокрема ознаки ПТСР, розлади сну, оцінку якості життя, бронхіт, респіраторні симптоми, результати опитування батьків щодо переносимості препаратів їх дітьми та задоволеність отриманими результатами лікування. Динаміка ефективності обох схем терапії оцінювалася на 5-й день прийому препаратів і через 1 місяць.

Оцінка ефективності терапії як на 5-й день, так і через 1 місяць після початку лікування за схемами (1) та (1+2) у дітей віком 6–10 років показала поліпшення проявів стресових розладів, ознак ПТСР, порушень сну та якості життя. Однак порівняння цих схем виявило статистично значущу перевагу схеми (1+2), зумовлену її додатковим заспокійливим і протитривожним (анксиолітичним) ефектом, результатом останнього є позитивний опосередкований вплив на імунну регуляцію.

Результати опитування батьків і лікарів за міжнародною шкалою IMOS щодо переносимості та задоволенос-

ті лікуванням дітей, хворих на ГРІ під час війни, також показали високу оцінку на 5-й день і через 1 місяць після початку терапії, особливо при застосуванні схеми (1+2).

Отримано позитивні результати схеми (1) щодо симптомів бронхіту, як-от кашель, мокротиння, біль у грудях при кашлі, диспное, дихальні хрипи, втрата апетиту та головний біль. Ефективність схеми (1+2) вища за схему (1) на 5-ту добу щодо вищевказаних показників. Переважна частина дітей не мала симптомів бронхіту через місяць після початку лікування. Також схема (1+2) показала значно кращий вплив на респіраторні симптоми, оцінені за допомогою Віконсінського опитувальника на 5-ту добу. Крім того, було досягнуто сильнішого терапевтичного ефекту під час лікування за схемою (1+2) щодо лихоманки, субфебрилітету, болю в горлі та нежиті на 5-ту добу і через 1 місяць. Необхідно зазначити, що незалежно від схеми лікування клінічні ситуації, що вимагали додаткового призначення антибіотиків, виникали лише у близько 2 % пацієнтів.

Терапевтичний ефект схеми лікування ГРІ досягається завдяки прямій дії компонентів імунокоригуючого засобу [16–18].

Удосконалена схема лікування (1+2) відрізняється тим, що, окрім імунокоригуючого засобу, включає заспокійливий препарат. Компоненти цієї схеми інгібують процеси перекисного окиснення ліпідів, мають антиоксидантний ефект. Крім того, схема (1+2) забезпечує заспокійливий, анксиолітичний ефекти. Це синергічно підвищує ефективність лікування як стрес-індукованих розладів, так і ГРІ та, без сумніву, є вкрай необхідним для дитячого населення України в умовах війни.

Таким чином, синергія лікувальних схем реабілітації стрес-асоційованих розладів на фоні ГРІ у дітей молодшого шкільного віку в умовах воєнного стану в Україні з використанням імунокоригуючих та заспокійливих засобів має виражений як ранній, так і відстрочений ефекти, високий рівень оцінки зі сторони батьків та лікарів.

Висновки

1. Діти молодшого шкільного віку, які проживають в Україні в умовах воєнного стану, мають виражені порушення стрес-індукованого характеру — стресовий розлад (63 %), порушення сну (51 %), ПТСР (21 %), зниження якості життя (63 %). Вищевказані порушення є небезпечним підґрунтям для негативного впливу на імунну відповідь, тяжкості перебігу респіраторних захворювань та потребують патогенетично обґрунтованої корекції.

2. Запропоновано комплексне рішення щодо синергічної реабілітації стрес-індукованих порушень та ГРІ у дітей віком 6–10 років з використанням схеми (1), яка містить імунокоригуючий засіб, та схеми (1+2), яка додатково містить заспокійливий засіб. Порівняльна оцінка схеми (1) та схеми (1+2) показала статистично вірогідну різницю ефективності останньої в корекції ознак ПТСР (у 5 разів), зменшення проявів стресових розладів (у 2,7 раза), порушень сну (у 4,75 раза) та поліпшення якості життя до відмінної (у 4,5 раза), що підтверджено високим рівнем переносимості та задоволеності результатами лікування з боку батьків та лікарів.

3. Порівняльний аналіз лікувальних схем (1) та (1+2) показав більш виражений ранній ефект останньої на симптоми ГРІ вже на 5-ту добу, а саме на прояви: бронхіту (кашель, мокротиння, біль у грудях при кашлі, диспное, дихальні хрипи при аускультції, зникнення апетиту, головний біль); на респіраторні симптоми, оцінені за Вісконсінським опитувальником, а також на показники лихоманки, субфебрилітету, наявності болю в горлі.

4. Синергічний вплив лікувальної схеми (1+2), на відміну від схеми (1), показав віддалений позитивний терапевтичний та реабілітаційний результат через 1 місяць спостереження, особливо щодо динаміки таких проявів, як нежить, головний біль та зниження апетиту.

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

Інформація про фінансування. Фінансування відсутнє.

Внесок авторів. Мітюряєва-Корнійко І.О. — дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Бурлака Є.А. — аналіз отриманих даних, статистична обробка, написання статті, рецензування; Клець Т.Д., Суходольська Е.С. — пошук літератури, написання статті; Панченко О.А., Кабанцева А.В. — аналіз отриманих даних, написання статті.

Список літератури

- Seiler A, Fagundes CP, Christian LM. The Impact of Everyday Stressors on the Immune System and Health. In: Choukèr A (eds). *Stress Challenges and Immunity in Space*. Springer, Cham. 2020; https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1_6.
- Гозак С.В., Єлизарова О.Т., Станкевич Т.В., Парац А.М., Лебединець Н.В. Зв'язок способу життя і ментального здоров'я дітей міста Києва на другому році війни. *Довкілля та здоров'я*. 2024. № 1(110). С. 18-25.
- Danzy BA, Knowles EA, Kelly JT. Improving posttraumatic stress disorder assessment in young children: comparing measures and identifying clinically-relevant symptoms in children ages six and under. *Sci Rep*. 2024;14:19179. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69692-x>.
- Pfeiffer E, Garbade M, Sachser C. Traumatic events and post-traumatic stress symptoms in a treatment-seeking sample of Ukrainian children during the war. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2024 Feb 9;18(1):25. doi: 10.1186/s13034-024-00715-1.
- Bains JS, Sharkey KA. Stress and immunity — the circuit makes the difference. *Nat Immunol*. 2022;23:1137-1139. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01276-1>.
- Sly P, Blake T, Islam Z. Impact of prenatal and early life environmental exposures on normal human development. *Paediatr Respir Rev*. 2021;40:10-14. doi: 10.1016/j.prrv.2021.05.007.
- Bates RA, Militello L, Barker E, Villasanti HG, Schmeer K. Early childhood stress responses to psychosocial stressors: The state of the science. *Dev Psychobiol*. 2022;64(7):e22320. doi: 10.1002/dev.22320. PMID: 36282746; PMCID: PMC9543576.
- Rich, Robert R. *Clinical immunology: principles and practice*. (Fifth ed.). [St. Louis, Mo.] 2018-01-13. <https://shop.elsevier.com/books/clinical-immunology/rich/978-0-7020-8165-1>.
- Lu D. Children's immunity at risk. *New Sci*. 2021 May 1;250(3332):8-9. doi: 10.1016/S0262-4079(21)00716-8.
- Jin X, Ren J, Li R, Gao Y, Zhang H, Li J, Zhang J, Wang X, Wang G. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 28;37:100986. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100986.
- Alsaed G, Alsaed IG, Rizk TM. Upper Respiratory Tract Infections: Hidden Complications and Management Plan. *J Pediatr Neonatal Care*. 2017;7(1):00277. doi: 10.15406/jpnc.2017.07.00277.
- de Punder K, Heim C, Wadhwa PD, Entringer S. Stress and immunosenescence: The role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;101:87-100. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.019.
- Anjum G, Aziz M, Hamid HK. Life and mental health in limbo of the Ukraine war: How can helpers assist civilians, asylum seekers and refugees affected by the war? *Frontiers in Psychology*. 2023;14:1129299. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1129299>.
- Cheetham-Blake TJ, Turner-Cobb JM, Family HE, Turner JE. Resilience characteristics and prior life stress determine anticipatory response to acute social stress in children aged 7-11 years. *Br J Health Psychol*. 2019 May;24(2):282-297. doi: 10.1111/bjhp.12353.
- Bayramoğlu Z, Öztürk M, Çalıskan E, Ayyıldız H, Adaletli İ. Normative values of thymus in healthy children; stiffness by shear wave elastography. *Diagn Interv Radiol*. 2020 Mar;26(2):147-152. doi: 10.5152/dir.2019.19344.
- Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4). doi: 10.1016/j.waajou.2022.100684.
- Gepe NA, Blokhin BM, Shamsheva OV, Abdrakhmanova ST, Alikhanova KA, Myrzabekova GT. Efficacy and Safety of Ergoferon in Children from 6 Months to 6 Years Old with Acute Respiratory Viral Infections in Contemporary Outpatient Practice: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *Can Respir J*. 2021 Nov 15;2021:5570178. doi: 10.1155/2021/5570178.
- Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. 2017;46(3):350-363. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009.

Отримано/Received 30.09.2024

Рецензовано/Revised 26.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 01.11.2024

Information about authors

I.O. Mituriava-Kornijko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ingamk19@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6757-3415>

Ie.A. Burlaka, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: evgbur1982@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6043-7325>

T.D. Klets, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: t.klets@bigmir.net; <https://orcid.org/0000-0002-5556-9160>

O.A. Panchenko, MD, DSc, PhD, Doctor of Science in Public Administration, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Chief Researcher, General Director of the State Institution "Scientific and Practical Medical Rehabilitation and Diagnostic Centre of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: oap@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9673-6685>

A.V. Kabantseva, PhD in Psychology, Head of the Department of Clinical Psychology, Scientific Secretary, State Institution "Scientific and Practical Medical Rehabilitation and Diagnostic Centre of the Ministry of Health of Ukraine", Department of Clinical Psychology, Kyiv, Ukraine; e-mail: avk111-111@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7678-6052>

E.S. Sukhodolska, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: c-e-c@i.ua; <https://orcid.org/0000-0006-9967-150X>

I.O. Mityuryayeva-Kornijko¹, Ie.A. Burlaka¹, T.D. Kleis¹, O.A. Panchenko², A.V. Kabantseva², E.S. Sukhodolska¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²State Institution "Scientific and Practical Medical Rehabilitation and Diagnostic Centre of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Synergy of rehabilitation for stress-related disorders and ARIs in school-age children under the war condition in Ukraine

Abstract. Background. A significant part of the children's population of Ukraine suffers from stress-related disorders, which lead to serious complications and somatic diseases, including an increased incidence of acute respiratory pathology, and create a global economic problem in the field of health care. This is a challenge for pediatric practice and requires improvement and increasing the effectiveness of rehabilitation measures, development of comprehensive therapeutic approaches. The purpose of the study: to increase the effectiveness of the rehabilitation for stress-related disorders and acute respiratory infections (ARIs) in school-age children under the conditions of martial law in Ukraine by means of synergistic pharmacological correction with the inclusion of immunocorrective and sedative agents. **Materials and methods.** The study included 125 children aged 6–10 years who permanently lived in the territory of Ukraine (Kyiv, Kharkiv, Lviv, Dnipro, Zaporizhzhia, Odesa, Kropyvnytskyi, Vinnytsia, Kryvyi Rih, Zhytomyr, Cherkasy, Poltava, Sumy, Berdychiv, Romny, Bila Tserkva) during the previous year. The study was carried out as part of the program of outpatient observation of children with various acute manifestations of ARIs against the background of stress damage to the nervous system due to the war in Ukraine, and taking naturopathic drugs with immunocorrective properties (scheme (1)): 1) affinity-purified antibodies to human interferon gamma (6 mg), histamine (6 mg) and CD4 (6 mg) — a mixture of homeopathic dilutions C12, C30 and C50; or in combination with a drug with a sedative effect (scheme (1+2)): 1) affinity-purified antibodies to human gamma interferon

(6 mg), histamine (6 mg) and CD4 (6 mg) — a mixture of homeopathic dilutions C12, C30 and C50; 2) affinity-purified antibodies to brain-specific protein S100 (3 mg) — a mixture of homeopathic dilutions C12, C30 and C50. Statistical processing of the results was carried out using GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA). **Results.** The synergistic therapeutic effect of the scheme (1+2) showed a significantly better impact on stress-related disorders — sleep disorders, post-traumatic stress disorder, stress-related disorders, quality of life. In addition, there was a more pronounced corrective and rehabilitative effect of the scheme (1+2) on the indicators of fever, duration of low fever, sore throat, runny nose, symptoms of bronchitis, and manifestations of respiratory infection, assessed according to the Wisconsin Questionnaire. Analysis of satisfaction with the treatment effect on the IMOS international scale during the observation period showed positive results and a high level of assessment by both doctors and parents. **Conclusions.** Thus, the synergy of rehabilitation for stress-related disorders and ARIs in school-age children under martial law in Ukraine with the use of immunocorrective and sedative agents has pronounced effect, both early and delayed, a high level of assessment by doctors and parents of children aged 6–10 years.

Keywords: children of primary school age; acute respiratory infection; stress disorders; war in Ukraine; post-traumatic stress disorder; sleep disorders; immunocorrection; sedative therapy; rehabilitation; comparison of effectiveness; safety of treatment; multicenter study

L.V. Pyra¹, K.Yu. Kreniov^{1, 2}, L.V. Dudikova¹, N.O. Zymak³, Yu.M. Lysytsia¹, V.I. Ruda¹, K.A. Demyanyk³

¹Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsia, Ukraine

²Khmelnitskyi Regional Hospital, Khmelnytskyi, Ukraine

³Khmelnitskyi City Children's Hospital, Khmelnytskyi, Ukraine

Analysis of cases of severe streptococcal infection in children and adults in Khmelnytskyi region

Abstract. Background. Group A beta-hemolytic streptococcus (*Streptococcus pyogenes*) is a widespread bacterial pathogen that can cause many clinical variants of diseases in humans and be a trigger factor for the development of various autoimmune conditions. The purpose of the study was to show the current state of infection caused by group A beta-hemolytic streptococcus in adults and children using case studies. **Materials and methods.** The article describes 5 cases of streptococcal infection caused by *Str.pyogenes* with different clinical symptoms. The streptococcal etiology was confirmed by bacteriological method, the levels of ASLO antibodies were evaluated by biochemical method, clinical and biochemical studies were performed to determine markers of organ dysfunction. **Results.** The paper presents cases of severe streptococcal infection, which occurred in the form of phlegmon (single or multiple), multiple fasciitis of various localizations, development of destructive pneumonia, which was complicated by pneumothorax and pyopneumothorax, streptococcal septic shock, as well as epidermolysis syndrome ("scalded skin" syndrome). **Conclusions.** There has been a significant increase in the incidence of diseases caused by group A beta-hemolytic streptococcus. This outbreak is characterized by a severe course of infection with the development of various clinical forms with skin and soft tissue damage, destructive pneumonia, and septicemia. All cases are caused by antibiotic-resistant strains.

Keywords: children; adults; streptococcal infection; group A beta-hemolytic streptococcus; laboratory diagnosis; clinical forms

Introduction

Group A beta-hemolytic streptococcus (*Streptococcus pyogenes*) is a globally distributed and adapted bacterial pathogen that has developed a whole arsenal of evasion strategies to overcome the mechanisms of immune sanitation of the human body [7]. This pathogen can cause a variety of clinical variants of diseases from mild inflammatory processes in the throat (pharyngitis, sore throat) to severe generalized forms of infections with manifestations of septic shock [19, 21]. The group of streptococcal infections includes scarlet fever, which is a classic streptococcal infection, erysipelas, acute glomerulonephritis, and osteomyelitis. The role of streptococcus has been recognized in the development of rheumatism, infective endocarditis, myocarditis, and autoimmune processes [17].

Pyogenic streptococcus is characterized by the production of certain virulence factors, such as streptolysin-O, superantigens, bacterial wall proteins, including M-protein, fibronectin, and capsular polysaccharide, which is bound to hyaluronic acid [4, 17]. Epidemiologically, group A streptococci are categorized into 220 types, each of which is determined by the sequence of amino acids in the C-terminal region of the M-protein that determines the degree of virulence of the bacteria. Types 1 (18.3 %), 12 (11.1 %), 28 (8.5 %), 3 (6.9 %), and 4 (6.9 %) are responsible for 40 % of cases of streptococcal infection [19]. In the pathogenesis of the infection, an important role is played by the activation of T lymphocytes by streptococci superantigens, which is a trigger for the massive release of proinflammatory cytokines, in particular interferon-gamma, interleukin 1, tumor

necrosis factor α [7]. The overproduction of these cytokines causes severe tissue and organ effects, the development of shock, and depends on the expression of the Spea 1-Spea 3, *emm* 1 genes [13, 20]. One of the features of streptococcal strains is the ability to form biofilms [2]. Many strains of *Str. pyogenes* are coated with a polysaccharide capsule, which is known to contribute to the development of severe infections. The hyaluronic acid capsule of *Streptococcus pyogenes* prevents neutrophil-mediated clearance *in vivo* and is a key factor in the virulence of *Str.pyogenes* [7].

An increase in lung infection with invasive streptococcus after the development of seasonal influenza (pulmonary invasive group A streptococcal (PiGAS) infections), initially diagnosed in children, has also caused complications in adult patients. For example, Shihui Hou and colleagues (2023) noted the development of streptococcal nephritis and myocarditis, which had specific manifestations in the form of cardiorenal syndrome with symptoms of edema, hematuria, proteinuria, elevated levels of antibodies to streptolysin-O (ASLO), decreased levels of complement and corresponding manifestations in kidney biopsy [18]. The frequent development of glomerulonephritis after a streptococcal infection in children is indicated by Kate A. Worthing et al. (2019) [10] and Anjali A. Satoscar et al. (2020) [2]. Nobuo Okahashi and colleagues (2022) indicate that *Str.pyogenes* infection during seasonal influenza is often associated with pneumonia, septicemia, and the development of necrotizing fasciitis [14]. Zehra Nihan Coşkun and co-authors (2023) point to the frequent development of toxic shock syndrome, which resembles septic shock in clinical picture, frequent detection of *Streptococcus pyogenes* cultures in the pleural fluid of such patients, and initial antibiotic therapy with vancomycin, ceftriaxone, clindamycin [3, 22]. In the original study by Johannes Forster and colleagues (2024). *Str.pyogenes* was isolated in 20 % of children with pleural effusion and pleural empyema, and it should be noted that antibiotic regimens included aminopenicillins, macrolides, cefuroxime both in monotherapy and in combination with aminoglycosides when patients were in the Department of Anesthesiology and Intensive Care [8]. ASLO can be considered a marker of

patients' sensitization to streptococcus, the beginning of an increase in levels of which is observed by the end of the first week, reaches a maximum in 3–5 weeks and is maintained for up to 6 months [1].

The purpose of the study was to show the current state of streptococcal infection caused by group A beta-hemolytic streptococcus in adults and children using case studies.

Materials and methods

The clinical picture and laboratory parameters were analyzed in the patients admitted for treatment to the emergency department, the department of anesthesiology of Khmelnytsky Regional Hospital and the department of anesthesiology and intensive care of the Khmelnytsky City Children's Hospital during 2023 and 6 months of 2024, in which the streptococcal etiology of the disease, namely *Str. pyogenes*, was verified. There were 7 pediatric patients and 10 adults. Their distribution by age is shown in Table 1.

Table 1 shows that among children with streptococcal infection, patients aged 6–14 years predominated, while among adults, those aged 30–50. No gender difference was found.

All patients underwent clinical blood and urine tests, an extended blood chemistry test to determine lactate, detect markers of organ dysfunction, bacteriological tests of the skin, mucous membranes, blood, urine, pharynx, gastrointestinal tract, cerebrospinal fluid (if necessary), and an immunochromatographic test to determine serum procalcitonin.

Group A beta-hemolytic streptococcus (*Str.pyogenes*) was isolated from all patients. Among them, it was identified by bacteriological method in 12 cases, and 5 patients had high ASLO values (from 400 to 1200 U/ml with an acceptable value of 150 U/ml). In 52.8 % of cases, *Str.pyogenes* was antibiotic-resistant, retaining only sensitivity to glycopeptides, rifampicin and oxazolidinones. In rare cases, resistance to glycopeptides was also observed.

Results

The clinical picture of streptococcal infection caused by *Str.pyogenes* was characterized by an acute onset in all age groups. Patients reported hyperthermia, sore throat when

Table 1. Age distribution of patients with streptococcal infection

Age (years old)	Adults	Children	Female	Male
0–1		1	0	1
2–5		1	1	0
6–14		4*	1	3
15–18		1	1	0
19–29	1		0	1
30–40	2		1	1
41–50	3		1	3
51–60	1		1	0
61–70	1		1	0
71–80	1		1	0
Total	10	7	8	9

Note: * – probability of difference in the frequency of streptococcal infection in children aged 6–14 and other age groups ($p < 0.05$).

swallowing, arthralgias and myalgias, and general weakness. At the initial examination, catarrhal phenomena in the form of pharyngitis and tonsillopharyngitis were noted in 85.0 % of the patients. A patchy papular rash resembling a scarlet fever was detected from the first day of the disease in 2 pediatric patients, and from the third day in 3 adult patients. Pleuropneumonia was diagnosed in 7 pediatric patients and 10 adult patients, carditis — in 3 adults and 3 children, nephritis — in 4 adult patients, and 5 children had acute renal failure. Renal replacement therapy was required in 2 adult patients, and 4 pediatric and 4 adult patients were on mechanical ventilation. In 5 (71.4 %) children and 4 (40 %) adults, streptococcal sepsis occurred, according to the criteria of the Sepsis-3 Consensus (2016) [12]. Bullous changes in the skin, peeling of the palms and soles with epithelial desquamation were noted in 5 children and 6 adults. Multiple soft tissue phlegmon requiring surgical treatment was diagnosed in 5 adult patients and 2 children in this sample, multiple fasciitis and epidermolysis — in 2 children, and a widespread form of erysipelas in the other 2 children. The data are presented in Table 2.

In the clinical picture of patients with severe streptococcal infection, destructive pleuropneumonia most often occurred, accompanied by fever and combined with soft tissue necrosis, multiple phlegmon or fasciitis, which required careful noninvasive monitoring (ultrasound, radiography, computed tomography). Fig. 1 shows a destructive pneumonia with pneumothorax that developed on an outpatient basis in an 8-year-old child on the third day after the onset of the disease, and was verified upon admission to the pediatric hospital. The child was on a ventilator.

A widespread form of lower extremity erysipelas in a 6-year-old child with severe fever and a threat of phlegmon is shown in Fig. 2.

Fig. 3, 4 show bullous-necrotic changes in the elbow bends and area of the ankle joint with the development of interfascial phlegmon.

Similar changes were observed in adult patients with the development of phlegmon of both forearms and ulcerative-necrotic lesions at the site of bullous skin changes (Fig. 5), the peeling of the palms and soles was also a characteristic feature of the disease (Fig. 5, 6).

Almost every second patient with severe infection caused by group A beta-hemolytic streptococcus, confirmed by bacteriological methods, had ASLO antibodies below the reference values.

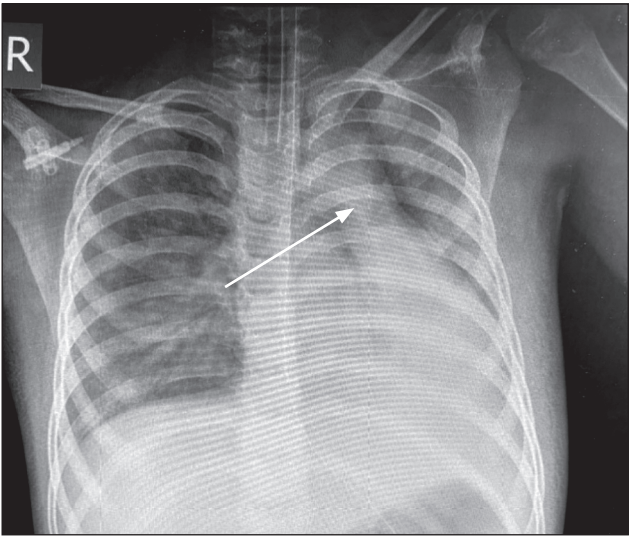


Figure 1. Streptococcal pneumonia with the development of left-sided total pneumothorax (marked with an arrow) in an 8-year-old child who was on mechanical ventilation

Table 2. Clinical symptoms and syndromes that characterized the course of streptococcal infection in the described groups of patients

Clinical manifestations	Children (n = 7)		Adults (n = 10)	
	Abs.	%	Abs.	%
Hyperthermia	7	100.0	10	100.0
Sore throat	4	57.1	2	20.0
Rash	6	85.7	3	30.0
Epidermolysis	2	28.6	2	20.0
Desquamation and peeling of skin of palms and soles	5	71.4	6	60.0
Septic shock	5	71.4	4	40.0
Destructive pleuropneumonia	7	100	10	100.0
Carditis	3	42.9	3	30.0
Nephritis	5	71.4	4	30.0
Erysipelas	2	28.6	0	0
Hemodialysis	0	0	2	20.0
Soft tissue phlegmon	2	28.6	5	50.0
Hemoculture/bacillus culture from the pharynx	5	71.4	10	100.0
ASLO ↑	4	57.1	4	40.0
Lactate > 2 mmol/l	7	100.0	10	100.0

Discussion

There is a significant increase in the infection of the European population with streptococcus, as well as the rapid formation of its resistance, in particular, to macrolides (30–40 % to erythromycin), causing nosocomial infections by streptococci, as indicated in the review by R. Creti and other scientists [8, 16]. In this clinical study, *Str.pyogenes* was antibiotic-resistant in every second case.

Maria José González-Abad and Mercedes Alonso Sanz (2020) reported an increase in the risk of severe streptococcal infections caused by pyogenic streptococcus after analyzing the epidemiological situation in Europe in 2011–2018 [11]. A similar trend was also highlighted by Eva Ramírez de Arellano and co-authors (2024) in their study of the clinical, microbiological, and molecular features of invasive infections in pediatric hospitals in Spain [5]. In the presented 5 cases, it was shown that 2 children and 2 adult patients (80 %) developed streptococcal shock with multiorgan failure and severe skin and soft tissue lesions, heart failure of varying degrees, as evidenced by a sharp decrease in the minute blood volume (ejection fraction).

Peter J.B. Davies and colleagues (2023) noted an increase in the number of destructive pneumonias caused by hemolytic streptococcus, in particular, with the development of pleural empyema in pediatric patients admitted to Scottish hospitals in winter [15]. Our data are in line with those of the authors.

The primary development of seasonal influenza infection or metapneumovirus infection was caused by the addition of streptococcal infection (PiGAS), which was not typical for the epidemiological situation, since most often *Str.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus* infection occurs [9, 22]. Giada Maria Di Pietro and co-authors in their 2024 review also point to a high potential for sensitization to this pathogen with the development of glomerulonephritis, as well as specific forms of the disease, such as necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome [6]. We observed these forms of streptococcal infection in our patients. Prior to this outbreak of streptococcal infection, necrotizing fasciitis and epidermolysis syndrome were not often observed in adults, and extremely rarely in children. Since the latter developed against the background of antibiotic therapy and during early convalescence, as well as the effect of local and systemic glucocorticosteroids, it is believed that this clinical form of infection caused by group A beta-hemolytic streptococcus is an example of an autoimmune complication.

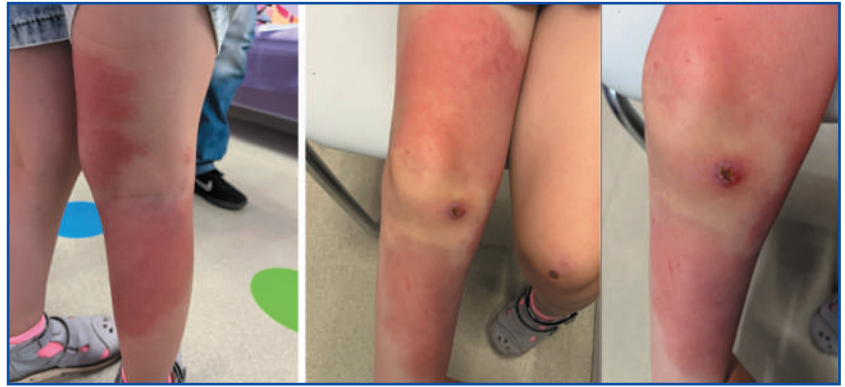


Figure 2. Widespread erysipelas on the thigh and lower leg of a 6-year-old child



Figure 3. Skin changes on the elbow joints in a 12-year-old child with epidermolysis (“scalded skin” syndrome)



Figure 4. Necrotic skin changes on the ankle and elbow joints in a 12-year-old child

Conclusions

1. An urgent issue of modern infectology is the significant increase in the population with highly virulent strains of group A beta-hemolytic streptococcus, which is characterized by the formation of antibacterial multidrug resistance, in Europe.

2. The characteristic features of these cases are the development of destructive forms of pneumonia with pleurisy, myocarditis, septic shock, as well as soft tissue and skin



Figure 5. Edema, skin necrosis and formation of interfascial phlegmon with characteristic fluctuation and ultrasound picture in a 61-year-old patient



Figure 6. Peeling and desquamation of the epidermis of the soles as a characteristic sign of the disease (day 12 of treatment)

damage in the form of erysipelas, phlegmon, multiple fasciitis, epidermolysis, which was rarely observed before.

3. Not all patients with bacteriologically confirmed streptococcal infection had an increase in ASLO, which requires repeated examinations, as these antibodies may not be synthesized for a long time in a severe condition. Particularly high titers of ASLO were observed in patients with carditis, nephritis, and epidermolysis.

References

1. Infectious diseases in children. Ed. by Prof. S.O. Kramarev. 3rd ed. Medicine; 2023. 439 p.
2. Anjali A. Satoscar et al. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nature reviews nephrology*. 2020;16:32–50. doi: 10.1038/s41581-019-0178-8.
3. Case Series With *Streptococcus pyogenes*-related Toxic Shock Syndrome in the Post COVID Period. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023;42(6):e217–e218. doi: 10.1097/INF.0000000000004152.
4. Cinthia Alves-Barroco, João Paquete-Ferreira, Teresa Santos-Silva, Alexandra R. Fernandes. Singularities of Pyogenic Streptococcal Biofilms — From Formation to Health Implication. *Front Microbiol*. 2020;11:584947. doi: 10.3389/fmicb.2020.584947.
5. Eva Ramirez de Arellano et al. Clinical, microbiological, and molecular characterization of pediatric invasive infections by *Streptococcus pyogenes* in Spain in a context of global outbreak. *mSphere*. 2024;9(3). doi: 10.1128/msphere.00729-23.
6. Giada Maria Di Pietro, Paola Marchisio, Pietro Bosi, Massimo Luca Castellazzi, Paul Lemieux. Group A Streptococcal Infections in Pediatric Age: Updates about a Re-Emerging Pathogen. *Pathogens*. 2024;13:350. doi: 10.3390/pathogens13050350.
7. Jacklyn R. Hurst, Blake A. Shannon, Heather C. Craig, Aanchal Rishi, Stephen W. Tuffs, John K. McCormick. The *Streptococcus pyogenes* hyaluronic acid capsule promotes experimental nasal and skin infection by preventing neutrophil-mediated clearance. *PLOS Pathogens*. 2022 Nov 30. doi: 10.1371/journal.ppat.1011013.
8. Johannes Forster, Giuseppina Piazza, David Goettler, Eva-Lotta Tanzberger, Simone Kennntner, et al. Empiric Antibiotic Therapy in 1402 Children With Parapneumonic Effusion/Pleural Empyema in Germany. A Long-term Surveillance Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2024;43(7):651–656. doi: 10.1097/INF.0000000000004359.
9. Katarzyna Krenke, Ewa Sadowy, Edyta Podsiadly, Waleria Hryniewicz, Urszula Demkow, Marek Kulus. Etiology of parapneumonic effusion and pleural empyema in children. The role of conventional and molecular microbiological tests. *Respiratory Medicine*. 2016;116:28–33. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.009.
10. Kate A. Worthing et al. Systematic Review of Group A Streptococcal emm Types Associated With Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis. *The American Journal of Tropical Medicine And Hygiene*. 2019;100(5):1066–1070. doi: 10.4269/ajtmh.18-0827.
11. María José González-Abad, Mercedes Alonso Sanz. Infecciones invasoras por *Streptococcus pyogenes* (2011–2018): serotipos y presentación clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92(6):351–358. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.10.014.
12. Mervyn Singer et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
13. Nina Schöbi, Andrea Duppenhaler, Matthias Horn et al. Preadmission course and management of severe pediatric group A streptococcal infections during the 2022–2023 outbreak: a single center experience. *Infection*. 2024 Aug;52(4):1397–1405. doi: 10.1007/s15010-024-02198-w.
14. Nobuo Okahashi, Tomoko Sumitomo, Masanobu Nakata, Shigetada Kawabata. Secondary streptococcal infection following influenza. *Microbiol Immunol*. 2022;66:253–263. doi: 10.1111/1348-0421.12965.
15. Peter J.B. Davies, Clark D. Russell, Anna-Rose Morgan, Surabhi K. Taori, Diane Lindsay et al. Increase of Severe Pulmonary Infections in Adults Caused by M1UK *Streptococcus pyogenes*, Central Scotland, UK. *Emerging Infectious Diseases*. 2023;29(8). doi: 10.3201/eid2908.230569.
16. Creti R. Have group A and B streptococcal infections become neglected diseases in Europe? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1063–1064. doi: 10.3389/fpubh.2018.00059.
17. Sejal Makvana Bhavsar. Group A streptococcus infections. *Pediatr Rev*. 2024;45(3):145–151. doi: 10.1542/pir.2023-005976.
18. Shihui Hou, Jie Yang, Fei Xiao, Huanzi Dai. A novel case of acute glomerulonephritis with concurrent acute non-rheumatic myocarditis following group a streptococcal infection. *Journal of International Medical Research*. 2023;51(12):1–8. doi: 10.1177/03000605231173275.

19. Stephan Brouwer et al. Pathogenesis, epidemiology and control of group A *Streptococcus* infection. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Jul;21(7):431-447. doi: 10.1038/s41579-023-00865-7.

20. Stefania Mercadante, Andrea Ficari, Lorenza Romani, Maia De Luca, Costanza Tripiciano et al. The Thousand Faces of Invasive Group A *Streptococcal* Infections: Update on Epidemiology, Symptoms, and Therapy. *Children.* 2024;11:383. doi: 10.3390/children11040383.

21. Stephen B. Beres, Randall J. Olsen, S. Wesley Long et al. Increase in invasive *Streptococcus pyogenes* M1 infections with close evolutionary genetic relationship, Iceland and Scotland, 2022 to 2023.

Euro Surveill. 2024 Mar 28;29(13):2400129. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.13.2400129.

22. Holdstock V., Twynam-Perkins J., Bradnock T., Dickson E.M., Harvey-Wood K. et al. National case series of group A streptococcus pleural empyema in children: clinical and microbiological features. *Lancet Infect Dis.* 2023 Feb;23(2):154-156. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00008-7.

Received 02.09.2024

Revised 13.09.2024

Accepted 21.09.2024

Information about authors

Larysa V. Pyra, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: pipa_l_v@ukr.net; fax: +380 (432) 66-13-93; phone: +380 (96) 372-94-95; <https://orcid.org/0000-0002-4448-5308>

Kostiantyn Kreniov, PhD in Medicine, Assistant, Department of Surgery with a Stomatology Course, Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: anest1976k@gmail.com; phone: +380 (67) 771-31-20; Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Khmelnytskyi Regional Hospital, Khmelnytskyi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0654-9726>

Larysa Dudikova, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Head of the Department of Foreign Languages, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: ira-vlad@ukr.net; phone: +380 (97) 187-29-82; <https://orcid.org/0000-0002-5841-0147>

Nataliia Zymak (Zymak-Zakutnia), Director of the Khmelnytskyi City Children's Hospital, Khmelnytskyi, Ukraine; e-mail: Zymakn@gmail.com; phone: +380 (63) 600-01-31; <https://orcid.org/0009-0006-8973-1054>

Yuliia Lysytsia, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Care of Sick Children, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: 777uliya@gmail.com; phone: +380 (96) 260-02-00; <https://orcid.org/0000-0003-0248-0338>

Vira Ruda, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: vera-rudaya@ukr.net; phone: +380 (96) 535-19-33; <https://orcid.org/0000-0002-3736-3572>

Kateryna Demyanyk, Pediatrician-Neonatologist at the Department of Neonatal Pathology, Medical Director of the Khmelnytskyi City Children's Hospital, Khmelnytskyi, Ukraine; e-mail: hmdl.md.demianyk@gmail.com; phone: +380 (97) 915-05-71; <https://orcid.org/0009-0009-5005-8423>

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.

Піпа Л.В.¹, Креньов К.Ю.^{1,2}, Дудікова Л.В.¹, Зима́к Н.О.³, Лиси́ця Ю.М.¹, Руда В.І.¹, Дем'я́ник К.А.³

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²Хмельницька обласна лікарня, м. Хмельницький, Україна

³Хмельницька міська дитяча лікарня, м. Хмельницький, Україна

Аналіз випадків тяжкої стрептококової інфекції в дітей та дорослих на Хмельниччині

Резюме. Актуальність. Бета-гемолітичний стрептокок групи А (*Streptococcus pyogenes*) — значно поширений бактеріальний патоген, здатний спричиняти різноманітні клінічні варіанти захворювань у людей та бути тригером розвитку різних аутоімунних станів. **Мета дослідження:** показати сучасний стан інфекції, викликаной бета-гемолітичним стрептококом групи А, у дорослих осіб та дітей на прикладі випадків із практики. **Матеріали та методи.** У статті відображено 5 випадків стрептококової інфекції, викликаной *Str.pyogenes*, із різною клінічною симптоматикою. Стрептококову етіологію підтверджували бактеріологічним методом та визначали рівні антитіл АСЛ-О біохімічним методом, проводили клінічні й біохімічні дослідження з метою оцінки маркерів органної дисфункції. **Результати.** У роботі представлено випадки тяжкого пере-

бігу стрептококової інфекції у вигляді флегмони (одиночної або множинної), множинних фасциїтів різної локалізації, деструктивної пневмонії, яка ускладнювалася пневмотораксом та піопневмотораксом, стрептококового септичного шоку, а також епідермолізу (синдрому «ошпареної шкіри»). **Висновки.** Спостерігається значне зростання частоти захворювань, викликаних бета-гемолітичним стрептококом групи А. Для цього спалаху характерним є тяжкий перебіг інфекції з розвитком різноманітних клінічних форм з ураженням шкіри і м'яких тканин, розвитком деструктивної пневмонії, септичного стану. Усі випадки викликані антибіотикорезистентними штамми.

Ключові слова: діти; дорослі; стрептококова інфекція; бета-гемолітичний стрептокок групи А; лабораторна діагностика; клінічні форми

Yusra Zaher Salman¹, Jasim Mohammed Hashim², Alaa Jumaah Manji Nasrawi²¹Al Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq²College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

Eosinophil count in blood with neonatal hyperbilirubinemia treated with phototherapy

Abstract. *Background.* Neonatal hyperbilirubinemia is one of the most common causes of hospital admissions in the first two weeks of life. Phototherapy is one of the routine methods for managing hyperbilirubinemia but it has many complications, and one of them is an increase in the eosinophilic count. Those who develop eosinophilia are at risk for asthma later on. The purpose was to assess the effect of phototherapy on blood eosinophilic count in term newborns with severe indirect hyperbilirubinemia. **Materials and methods.** A retrospective (case-control) analytic study was done at the neonatal intensive care unit at Al-Zahraa Teaching Hospital from January 2022 to December 2023. It involved 102 neonates with severe hyperbilirubinemia with gestational age ≥ 37 weeks (test group A) and 150 control normal newborns (group B). Total serum bilirubin (TSB) level, hemoglobin concentration, and eosinophil count before and after phototherapy were analyzed from medical records. **Results.** Before phototherapy, patients in group A had lower levels of Hb and higher levels of TSB compared to the controls (group B); however, there was no significant difference in eosinophilic count ($p = 0.06$). The neonates in group A had a lower level of TSB ($p = 0.001$) and a higher eosinophil count ($p = 0.001$) after phototherapy. **Conclusions.** There is a significant increase in eosinophilic count after phototherapy.

Keywords: neonatal hyperbilirubinemia; eosinophils; phototherapy; neonates

Introduction

Neonatal jaundice is a yellowish discoloration of a newborn's skin and other tissues that usually starts in the first week of life in approximately 60 % of term infants and 80 % of pre-term infants [1]. The unconjugated bilirubin is produced from heme destruction in the reticuloendothelial cells [2]. It represents a toxic metabolite that may cause irreversible brain damage when it reaches more than 25 mg/dl [1].

The mainstay of care for infants with unconjugated hyperbilirubinemia is phototherapy. Phototherapy reduces total serum bilirubin (TSB) concentrations by photoisomerizing the unconjugated bilirubin to the nonpolar and water-soluble molecule. About 80 % of bilirubin is eliminated by this photoisomerization pathway [3].

Phototherapy is generally considered safe but can have adverse effects such as skin rash, loose bowel motion, overheating, and dehydration. Rarely, neonates may develop "bronze baby" syndrome if they have direct hyperbilirubinemia. Phototherapy can induce hemolysis due to its effect

on red blood cell membrane damage and lipid peroxidation [3]. Phototherapy in extremely low-birth-weight infants has been linked to the patency of the ileus and ductus arteriosus. Because phototherapy can cause corneal damage, infants' eyes should be well-protected [5].

Eosinophils are granulocytes that develop in bone marrow in response to cytokines. Its role is linked to defense against helminths and immediate hypersensitivity reactions such as asthma [6]. The normal value of eosinophil is 1–3 % of total white blood cell differentiation [7], eosinophilia occurs in allergic disorders like acute urticaria, dermatitis, parasitic infections (amebiasis), gastrointestinal disorders (eosinophilic gastroenteritis and food allergy), neoplasms (acute lymphoblastic leukemia) and rheumatic disorders (polyarteritis nodosa) [8].

Phototherapy increases cytokines, which increases eosinophilic count [9]. This study was designed to assess the effect of phototherapy on blood eosinophilic levels in newborns with hyperbilirubinemia.

Materials and methods

In 102 infants with severe indirect hyperbilirubinemia admitted to the neonatal care unit at Al-Zahraa Teaching Hospital in Al-Najaf Al-Ashraf City, a retrospective (case-control) analytical research was carried out from January 2022 to the end of December 2023. The study patients (group A) were treated with phototherapy according to the American Academy of Pediatrics recommendations. In contrast, the control group consisted of 150 age- and gender-matched babies who were tested for bilirubin levels but did not receive phototherapy (group B). The cut value for the definition of eosinophilia is more than 1–3 % of total white blood count. Infants with gestational age < 37 weeks, TSB levels > 20 mg/dl, those who need exchange transfusion, children with pathology other than jaundice, the existence of gestational diabetes and pre-eclampsia in the mothers, the presence of allergic disease in the family were excluded from the study.

Procedure. Oral consent was taken from the parents, after which a complete history and physical examination were carried out; the investigation included complete blood count, blood group and Rh typing of neonates and mothers, reticulocyte count, and serum bilirubin level (total and direct), where 2 ml of venous blood was drawn and 1 ml was placed in EDTA tube for complete blood count using Ruby analyzer (USA), and other 1 ml was placed in gel tube for TSB measurement after centrifuging in Bilirubin meter (Japan).

All cases in group A receive intensive phototherapy by Mediprema Cradle 360 with eight blue TL 20W/52 fluorescent tubes (Germany). The study was designed to compare the mean of eosinophilic count and TSB before and 24–72 hours after phototherapy.

Statistical analysis. Data entry and analysis were performed using Microsoft Excel and SPSS (version 23). As part of the descriptive analysis, the mean and standard deviation were determined, and a Student’s t-test was performed

to compare the study and control groups. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 102 neonates with severe indirect hyperbilirubinemia were included in the study (group A); 61 (59.8 %) of these patients were male, 41 (40.2 %) were female, the patients were born at a mean age of 38.359 ± 1.013 weeks with a mean birth weight of 3.325 ± 0.441 kg, and a mean age at admission for both groups was 6.2 ± 2.8 days. No statistically significant difference was observed between groups A and B regarding demographic features, as shown in Table 1.

ABO incompatibility was the cause of jaundice in 63 (61.7 %) cases in group A, and all of them needed intensive phototherapy. All patients in group B have physiological jaundice and no need for phototherapy.

The blood test revealed that before receiving phototherapy, the patients in group A had lower levels of Hb ($p = 0.002$) and higher levels of TSB than those in group B ($p = 0.02$). However, no statistical differences were observed concerning eosinophils.

The patients in group A had a higher eosinophil level following phototherapy ($p = 0.001$) and a lower level of TSB ($p = 0.001$).

Discussion

Despite its benefits, phototherapy has some complications such as increased levels of eosinophils and the effect of these increments on the development of allergic diseases like asthma.

Table 2 of the current study demonstrates that newborns with severe hyperbilirubinemia had lower eosinophil levels before phototherapy than neonates in the control group. Still, this difference is not statistically significant, which agrees with the result obtained by Banu Aydin et al. [10].

As shown in Table 3, there is a significant increase in blood eosinophilic count after phototherapy. This agrees

Table 1. The demographic features of the patients, mean ± SD

Parameter	Group A (n = 102)	Group B (n = 150)	p-value
Gender (m/f), n	61/41	90/60	0.08
Weight at birth (kg)	3.325 ± 0.441	3.225 ± 0.384	0.21
Gestational age (weeks)	38.359 ± 1.013	38.359 ± 1.013	0.06
Age at admission (days)	6.2 ± 2.8	6.2 ± 2.8	0.14

Table 2. Comparison of total serum bilirubin, eosinophils, and Hb for groups A and B before phototherapy, mean ± SD

Parameter	Group A (n = 102)	Group B (n = 150)	p-value
TSB (mg/dl)	22.8 ± 2.1	11.2 ± 2.7	0.001
Eosinophils (/mm ³)	386 ± 220	420 ± 230	0.06
Hb (g/dl)	15.2 ± 2.3	17.6 ± 1.8	0.002

Table 3. Comparison of total serum bilirubin and eosinophils in group A before and after phototherapy

Parameter	Before phototherapy	After phototherapy	p-value
TSB (mg/dl)	22.8 ± 2.1	11.0 ± 2.5	0.001
Eosinophils (/mm ³)	386 ± 220	479 ± 180	0.001

Notes: odds ratio 1.14, 95% confidence interval 1.43–4.56.

with the result obtained by Sirota et al. who show that phototherapy increases cytokines, especially IL-10 and eosinophilic count [11], and with the study done by Saber M. et al. (2014) who demonstrate that in addition to the positive effect of phototherapy on neonatal blood eosinophil level, it also increases serum tumor necrosis factor [12].

These results are comparable with a study done by Asperg et al. (2010) who found that in the absence of other neonatal and maternal risk factors, newborns who had jaundice and received phototherapy had a 1.5 times higher risk of developing asthma later in life than newborns who did not have jaundice because eosinophilia may have developed in association with phototherapy [13].

In 2014, the study done by Beken et al. showed elevated levels of eosinophils after phototherapy, and this is similar to the results of the current research and mentioned allergic disease (asthma) in later life according to high levels of eosinophil in the neonatal period [14].

Also, Maisels and McDonagh (2008) show an increased level of cytokines following phototherapy exposure, which will increase immunological cells [9].

Table 1 shows no effect of gender, gestational age, weight, and age of admission on the eosinophil level, similar to the study done in Ankara, Turkey, in 2014 by Aydin Banu et al. [10].

Conclusions

An increase in eosinophilic count after phototherapy is noted in neonates with hyperbilirubinemia, which may put them at risk for asthma and other allergic diseases in the future. We found no significant association between eosinophilic count and gender, age, and weight of the neonates.

References

1. Akhil Maheshwari, Waldemar A. Carlo. *Digestive System Disorders*. In: Nelson textbook of pediatrics. Saunders Elsevier, 20th ed. Philadelphia: Saunders; 2016. 871.

2. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*. 2001;344:581.

3. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol*. 2004;28:326-333.

4. Wong RJ, DeSandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. Philadelphia, Pa: Mosby; 2006. 1419-1452.

5. Barefield ES, Dwyer MD, Cassady G. Association of patent ductus arteriosus and phototherapy in infants weighing less than 1000 grams. *J Perinatol*. 1993;13:376-380.

6. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Ann Rev Immunol*. 2006;24:147-174.

7. Robert M. Kliegman. *Reference Intervals for laboratory Tests and Procedures*. In: Nelson's Textbook of Pediatrics. 20th ed. 2015;2:3466.

8. Wagelie-Steffen A, Aceves SS. Eosinophilic disorders in children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6(6):475-482.

9. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med*. 2008;358.

10. Aydin B, Beken S, Zenciroglu A, et al. Blood eosinophilic level in the neonate, treated with phototherapy. *Iran J Pediatr*. 2014 Jun;24(3):267-72.

11. Sirota L, Straussberg R, Gurary N, Aloni D, Bessler H. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Pediatr*. 1999;158:910-3.

12. Saber M, Abd El Naby S, Helwa M, Deghedy R. The influence of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia on tumor necrosis factor. *Menoufia Med J*. 2014;27:4.

13. Asperg S, Dahlquist G, Kahan T, Kallen B. Is neonatal phototherapy associated with an increased risk for hospitalized childhood bronchial asthma? *Allergy Immunol*. 2007;18(4):313-9.

14. Beken S, Aydin B, Zenciroglu A, Dilli D, Ozkan E, et al. The effect of phototherapy on eosinophil and eosinophilic cationic protein in newborns with hyperbilirubinemia. *Fetal Pediatr Pathol*. 2014;151:33-6.

Received 12.09.2024

Revised 01.10.2024

Accepted 06.10.2024

Information about authors

Yusra Zaher Salman, Senior Pediatrician, Al Najaf Health Directorate, Iraq
Jasim Mohammed Hashim, Professor, Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq
Alaa Jumaah Manji Nasrawi, Professor, Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq; e-mail: alaa.jnasrawi@uokufa.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-7638-2055>

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.

Yusra Zaher Salman¹, Jasim Mohammed Hashim², Alaa Jumaah Manji Nasrawi²

¹Al Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

²College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

Уміст еозинофілів при тяжкій неонатальній гіпербілірубінемії під час лікування фототерапією

Резюме. Актуальність. Неонатальна гіпербілірубінемія є однією з найчастіших причин госпіталізації в перші два тижні життя. Фототерапія є одним із рутинних методів лікування гіпербілірубінемії, але вона має багато ускладнень, як-от підвищення рівня еозинофілів. Ті, у кого розвивається еозинофілія, мають підвищений ризик астми в майбутньому. **Мета:** оцінити вплив фототерапії на кількість еозинофілів крові в доношених новонароджених із тяжкою непрямою гіпербілірубінемією. **Матеріали та методи.** Ретроспективне аналітичне дослідження (випадок — контроль) було проведено у відділенні інтенсивної терапії новонароджених навчальної лікарні Al-Zahraa з січня 2022 року по грудень 2023 року. Обстежено 102 новонароджених із тяжкою гіпербілірубінемією з гестаційним віком ≥ 37 тижнів

(дослідна група А) та 150 дітей без патології (контрольна група Б). Рівень загального білірубіну сироватки крові, концентрація гемоглобіну та кількість еозинофілів до та після фототерапії були проаналізовані з медичних записів. **Результати.** До фототерапії хворі (група А) мали нижчі рівні гемоглобіну й вищі рівні загального білірубіну порівняно з контролем (група Б), однак суттєвої різниці щодо кількості еозинофілів не відмічено ($p = 0,06$). У новонароджених групи А після фототерапії був нижчий рівень загального білірубіну ($p = 0,001$) і вищий рівень еозинофілів ($p = 0,001$). **Висновки.** Після фототерапії спостерігається значне збільшення кількості еозинофілів.

Ключові слова: неонатальна гіпербілірубінемія; еозинофілія; фототерапія; новонароджені

УДК 615.06:615.33

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.7.2024.1758>

Бекетова Г.В.¹, Койро О.О.², Богданова С.С.³, Булгакова М.С.⁴, Георгіца К.М.⁵,
Ільків О.Б.⁶, Кавка О.Р.⁷, Кміть О.З.⁸, Кухар О.В.⁹, Любецька В.І.⁹, Малейко В.В.¹⁰,
Матюхіна І.А.¹¹, Медведська К.О.¹², Павчак Н.Б.¹³, Перчеклій К.А.¹⁴, Семенчук В.В.¹⁵,
Сотніченко Я.О.¹⁶, Томащук У.М.¹⁷, Цвинда Н.І.¹⁸, Шаліманова М.Є.¹⁹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

³КНП «Дитяча міська поліклініка № 6» Одеської міської ради, м. Одеса, Україна

⁴Медичний центр «Здорова нація», м. Дніпро, Україна

⁵Амбулаторія № 4 Дніпровського центру первинної медико-санітарної допомоги № 10, м. Дніпро, Україна

⁶Поліклініка Пустомитівської центральної районної лікарні, м. Пустомити, Львівська область, Україна

⁷КНП «2-а міська поліклініка», м. Львів, Україна

⁸Поліклініка Мостиської комунальної центральної районної лікарні, м. Мостиська, Львівська область, Україна

⁹Дитяча міська поліклініка № 5, м. Одеса, Україна

¹⁰Амбулаторія № 2 Центру первинної медико-санітарної допомоги № 3, м. Вінниця, Україна

¹¹КНП «Дитяча поліклініка Чорноморської лікарні», м. Чорноморськ, Одеська область, Україна

¹²Амбулаторія загальної практики — сімейної медицини, с. Стрижавка, Вінницька область, Україна

¹³Поліклініка Городенківської центральної районної лікарні, м. Городенка, Івано-Франківська обл., Україна

¹⁴Дитяча міська поліклініка № 6, м. Одеса, Україна

¹⁵Уланівська районна лікарня Хмельницької центральної районної лікарні, с. Уланів, Вінницька обл., Україна

¹⁶Чернігівська міська сімейна поліклініка № 2, м. Чернігів, Україна

¹⁷Філія Чернівецької міської дитячої поліклініки, м. Чернівці, Україна

¹⁸Поліклініка Уманської дитячої міської лікарні, м. Умань, Черкаська обл., Україна

¹⁹КНП «Перший Черкаський міський центр первинної медико-санітарної допомоги», м. Черкаси, Україна

Ефективність *Bacillus clausii* UBBC-07 у профілактиці антибіотик-асоційованої діареї в дітей

Резюме. Оцінено ефективність пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07, у профілактиці антибіотик-асоційованої діареї. Проаналізовано результати лікування 939 пацієнтів віком від 28 днів до 18 років з бактеріальними інфекціями різної локалізації, що отримували системну антибактеріальну терапію. Пацієнтів, які приймали *Bacillus clausii* UBBC-07 разом із антибіотиками (671 пацієнт), було віднесено до основної групи; пацієнтів, які не отримували пробіотик на фоні антибіотикотерапії (268 пацієнтів), — до контрольної групи. Результати лікування було оцінено в 794 пацієнтів (565 пацієнтів основної групи, 229 пацієнтів групи контролю), для яких був відомим призначений антибактеріальний засіб. В основній групі вірогідно рідше порівняно з контрольною відзначався розвиток порушень з боку травного тракту, а саме діареї (5,5 проти 14,0 %) і болю в животі (3,7 проти 7,4 %). Профілактичний прийом пробіотика зменшував частоту формування ААД загалом у 2,5 раза, а серед пацієнтів, які отримували пеніциліни, — у 2,5 раза, цефалоспорино — у 2,4 раза, макроліди — у 5,1 раза. Використання *Bacillus clausii* UBBC-07 також зменшувало тривалість рідких випорожнень у пацієнтів з діареєю (1,84 дня в основній групі проти 2,66 дня в контрольній групі) і середню кількість днів наявності болю в животі в пацієнтів зі скаргами на абдомінальний дискомфорт (1,25 дня проти

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Бекетова Галина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, кафедра педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: docbeketova59@gmail.com; tel.: +380 (97) 487-48-00
For correspondence: Halyna V. Beketova, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorogozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; phone: +380 (97) 487-48-00

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

1,71 дня відповідно). Отже, застосування *Bacillus clausii* UBBC-07 з першого дня антибактеріальної терапії в дітей сприяє ефективній профілактиці антибіотик-асоційованої діареї, що суттєво підвищує якість життя пацієнтів, прискорює їх відновлення і зменшує імовірність виникнення ускладнень.

Ключові слова: антибіотик-асоційована діарея; пробіотики-біоентеросептики; *Bacillus clausii* UBBC-07

Вступ

Антибіотики відіграють ключову роль у лікуванні бактеріальних інфекцій, значно знижуючи смертність від інфекційних захворювань [11]. Проте їх використання може призвести до тяжких негативних наслідків, зокрема антибіотик-асоційованої діареї (AAD) — стану, що спровокований безпосереднім впливом антибіотика на травний тракт, кількісними та якісними змінами кишкової мікробіоти, а також селекцією бактеріальних штамів, стійких до антибіотиків (*Clostridioides difficile*, рідше інших, включно з *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*) [16, 25, 26]. AAD виникає під час лікування антибактеріальними лікарськими засобами або в період до двох місяців після його завершення [16, 22, 23]. Тяжкість AAD може варіювати від легких форм до тяжких, включно з потенційно небезпечним для життя псевдомембранозним колітом, спричиненим спороутворюючою токсинпродукуючою анаеробною бактерією *Clostridioides difficile* [15, 23, 26, 29].

Частота AAD серед дітей коливається від 11 до 21 %, серед дорослих — від 5 до 70 % і залежить від типу антибіотика, базового стану здоров'я пацієнта і впливу патогенів [15, 31]. Найчастіше AAD асоціюється із застосуванням напівсинтетичних пеніцилінів з розширеним спектром дії (ампіцилін — 5–10 %, амоксицилін із клавулановою кислотою — 10–25 %), цефалоспоринів (5–10 %, зокрема цефіксим — 15–20 %), кліндаміцину (10–25 %) і фторхінолонів (1–2 %) [10, 14, 26, 29]. Проте розвиток AAD може бути спровокований будь-яким антибактеріальним засобом, включно з ванкоміцином і метронідазолом, що використовуються для лікування псевдомембранозного коліту. Під дією ванкоміцину і метронідазолу кишкова мікробіота і метаболізм людини зазнають значних змін, що можуть зберігатися протягом тривалого періоду часу і впливати на імунну регуляцію і метаболічну активність організму хазяїна. Застосування ванкоміцину, крім того, може супроводжуватися розмноженням ванкоміцин-резистентних ентерококів [17].

AAD не лише погіршує якість життя пацієнтів, але й збільшує тривалість їх перебування в стаціонарі, підвищує вартість лікування, ризик розвитку ускладнень і супутніх захворювань [8, 16]. Саме тому використання пробіотиків стає одним з перспективних підходів у профілактиці й лікуванні AAD [6, 16].

Згідно з консенсусною заявою Міжнародної наукової асоціації пробіотиків і пребіотиків (The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement), пробіотики — це «живі мікроорганізми, які при вживанні в адекватних кількостях приносять користь здоров'ю хазяїна» [9], у тому числі за рахунок впливу на мікробіом кишечника. Існує багато потенційних механізмів, за допомогою яких пробіоти-

ки сприяють підтриманню функціональної цілісності кишечника, наприклад підвищення імунітету, цілісності кишкового бар'єра, продукція антимікробних речовин, модуляція кишкового мікробіому, збільшення всмоктування води і зменшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів [13, 16, 24]. Клінічні дослідження показують, що застосування пробіотиків під час антибіотикотерапії може зменшити ризик розвитку AAD на 30–50 % [4, 7]. Ефективність конкретних пробіотичних штамів може варіювати залежно від багатьох факторів.

Останніми роками зростає інтерес до пробіотиків, що мають властивості біоентеросептиків. Ці інноваційні засоби поєднують переваги традиційних пробіотиків, але позбавлені їхніх основних недоліків [1]. У цьому аспекті привертають увагу пробіотичні штами *Bacillus clausii*, які показують багатообіцяючі результати в профілактиці AAD [12, 19, 20, 27]. Ефективність *Bacillus clausii* пов'язують з такими ключовими характеристиками [5, 28]:

- стійкість спор до агресивного середовища травного тракту, що забезпечує збереження великої кількості життєздатних бактерій у кишечнику;
- покращення бар'єрної функції кишечника, у тому числі за рахунок збільшення секреції муцину й зменшення кишкової проникності;
- синтез вітамінів, а також інші біохімічні й метаболічні властивості, що забезпечують створення сприятливих умов для росту індигенної флори кишечника;
- широкий спектр резистентності до антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів, тетрациклінів, макролідів, аміноглікозидів, хлорамфеніколу тощо) без можливості горизонтального переносу генів антибіотикорезистентності до представників мікробіому;
- пригнічення росту і розвитку ентеропатогенів, у тому числі за рахунок продукції лантобіотиків, активних проти грампозитивних бактерій, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* і *Clostridioides difficile*;
- нейтралізація ентеротоксинів, що продукуються сериновими протеазами;
- модуляція імунної системи шляхом впливу на рівень про- і проти запальних цитокінів, проліферацію CD4⁺ Т-клітин.

Пробіотичний штам *Bacillus clausii* UBBC-07 виявляє низку переваг над штамми O/C, N/R, SIN і T, а саме має вищу стійкість до пеніцилінів, цефалоспоринів і тетрациклінів, здатен синтезувати лантобіотик клаузин і нейтралізувати токсини, що продукує *Clostridioides difficile* [1].

Мета роботи: оцінити ефективність профілактики AAD при застосуванні пробіотичних спороутворюючих бактерій одночасно з прийомом антибіотика.

Матеріали та методи

Дослідження проведене за участі педіатрів і сімейних лікарів із Центрального, Західного, Північного і Південного регіонів України.

Дослідження охоплювало 939 пацієнтів віком від 28 днів до 18 років, які лікувалися з приводу бактеріально-асоційованих захворювань різних локалізацій. Усі пацієнти отримували системну антибактеріальну терапію. При цьому до основної групи було віднесено пацієнтів (671 особа; 71,4 %), які на тлі прийому антибіотика застосовували препарат, що містить 4 мільярди спор пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07. До контрольної групи увійшли 268 (29,6 %) хворих, які на фоні антибіотикотерапії не приймали жодних пробіотиків. Препарат призначався відповідно до вікових рекомендацій: дітям від 28 днів до 12 років — по 1 флакону 1 раз на добу, дітям від 12 років — по 1 флакону 1–2 рази на добу. Лікарі заповнювали розроблену нами анкету, що включала дані щодо стану пацієнтів у динаміці лікування. Після завершення курсу антибіотикотерапії було отримано 939 анкет, у яких містилася інформація про вік пацієнта, діагноз, призначений антибактеріальний засіб і його дозу, супутнє застосування пробіотика, кількість днів антибактеріальної терапії, тривалість стану з рідкими випорожненнями, болем у животі, небажані реакції. Ефективність застосування пробіотика оцінювали за такими показниками: частота виникнення ААД, кількість пацієнтів з болем в животі, тривалість стану з рідкими випорожненнями і днів з болем у животі.

Отримані результати обробляли за допомогою методів описової статистики з подальшим використанням непараметричних методів аналізу.

Критерії включення в дослідження:

1. Вік від 28 днів до 18 років.
2. Наявність захворювань, асоційованих з бактеріями.
3. Прийом антибіотика.
4. Прийом *Bacillus clausii* UBBC-07 і відсутність прийому іншого пробіотика.
5. Інформована згода батьків і пацієнтів віком понад 14 років.

Критерії виключення з дослідження:

1. Вік понад 18 років.
2. Наявність захворювання вірусної/грибкової етіології.
3. Прийом іншого пробіотика під час антибіотикотерапії.
4. Відсутність згоди батьків чи пацієнтів віком понад 14 років.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінку ефективності *Bacillus clausii* UBBC-07 у профілактиці ААД проводили ретроспективно на основі аналізу заповнених лікарями анкет. Було проаналізовано дані 939 пацієнтів віком від 28 днів до 18 років включно; середній вік — $6,2 \pm 3,1$ року, хлопчиків — 482 (51,3 %), дівчаток — 457 (48,7 %), які отримували антибактеріальну терапію з приводу інфекцій верхніх

дихальних шляхів і ЛОР-органів (488 (52,0 %) пацієнтів), нижніх дихальних шляхів (322 (34,3 %) пацієнтів), інших бактеріальних захворювань, що уражають респіраторну систему (55 (5,9 %) пацієнтів), нирок і сечовивідних шляхів (35 (3,7 %) пацієнтів), травного тракту (30 (3,2 %) пацієнтів) та шкіри і м'яких тканин (9 (1,0 %) пацієнтів). Детальна інформація про нозологічні форми захворювань наведена в табл. 1.

Найбільша кількість пацієнтів належала до вікової групи 4–12 років — 506 (53,9 %). Пацієнти інших вікових груп розподілялися таким чином: до 1 року — 50 (5,3 %), 1–3 роки — 161 (17,2 %), 13–18 років — 222 (23,6 %).

Антибактеріальну терапію проводили з використанням антибіотиків різних груп, серед яких переважали препарати групи бета-лактамів — 635 (67,9 %) випадків, з них на пеніциліни припадало 375 (39,9 %), цефалоспорины — 257 (27,1 %), макроліди — 145 (15,4 %), карбапенеми — 3 (0,3 %). Серед призначень також були тетрацикліни — 2 (0,2%) та інші антибактеріальні засоби (фторхінолони, амікацин, поліміксин, метронідазол — 11 (1,2 %)). Для 136 (15,4 %) пацієнтів інформація про призначений антибіотик не була деталізована в анкеті (табл. 2).

Переважа більшість пацієнтів отримувала лікування амоксациліном або його комбінацією з клавулановою кислотою — 173 (18,4 %) і 188 (20,0 %) відповідно, інші препарати пеніцилінового ряду використовувались менше ніж у 1,5 % пацієнтів (14 хворих). Цефалоспорины призначали у 258 (27,4 %) випадках, з них цефіксим — у 164 (17,4 %) випадках, цефуоксим — у 43 (4,6%), цефподоксим — у 21 (2,2 %), цефдинір — у 9 (1,0 %), цефтріаксон — у 7 (0,7 %), решта цефалоспоринов (цефазолін, цефалексин, цефепім, цефоперазон + сульбактам, цефотаксим, цефтріаксон + сульбактам) — у 14 (1,5 %). Антибактеріальні засоби застосовувалися в рекомендованих дозах, що коригувалися залежно від тяжкості захворювання і вікових характеристик пацієнтів. Інформація щодо тривалості застосування антибактеріальних засобів у днях зазначена в табл. 3.

Середня тривалість антибактеріальної терапії в основній групі становила $6,55 \pm 0,07$ дня, у контрольній — $6,11 \pm 0,11$ дня, статистично групи не відрізнялися.

Частоту формування ААД з'ясовували в пацієнтів, для яких в анкеті було вказано конкретний антибактеріальний засіб, отриманий під час лікування. Для цього із загальної групи обстежених ми виключили 145 (15,4 %) анкет, у яких не було вказано назву антибіотика.

Серед 794 пацієнтів, що залишилися, частота виникнення ААД становила 7,9 % (5,5 % в основній групі (31 з 565 пацієнтів) і 14,1 % у групі контролю (32 з 229 пацієнтів)) (табл. 4). Із цих випадків 4,8 % (3,5 % в основній групі та 7,9 % у групі контролю) були пов'язані із застосуванням пеніцилінів, 2,0 % (1,6 % в основній групі та 3,1 % у групі контролю) — із застосуванням цефалоспоринов і 2,2 % (0,4 і 3,1 % відповідно) — з використанням макролідів/азалідів. Серед пацієнтів, у яких застосовували тетрацикліни, фторхінолони, метронідазол, поліміксин та амікацин (загалом 14 хворих), випадків ААД зареєстровано не було.

Детальна інформація про розподіл випадків ААД за призначеними антибіотиками подана в табл. 4.

Отримані дані свідчать про те, що найчастіше ААД розвивалася при застосуванні амінопеніцилінів, особливо в комбінації з інгібітором β-лактамази, і значно рідше — при застосуванні інших антибактеріальних засобів, які використовували в дослідженні.

Для того, щоб оцінити ефективність профілактичного прийому пробіотика, нами було розраховано частоту формування ААД при застосуванні конкретних груп антибіотиків і препаратів в основній і контрольній групах.

У табл. 5 наведено дані лише щодо тих препаратів, для яких було можливо провести статистичну обробку результатів. Препарати і групи антибактеріальних засобів, частота використання яких не досягла необхідного порогу для проведення статистичного аналізу, у таблиці не деталізовані. Дані щодо частоти формування ААД

на тлі їхнього застосування включені до сумарного показника конкретної підгрупи β-лактамних антибіотиків чи макролідів/азалідів або наведені у графі «Інші антибактеріальні засоби».

Застосування *Bacillus clausii* UBBC-07 сприяло суттєвому зниженню частоти ААД, спричиненої застосуванням бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів — у 2,5 рази і цефалоспоринів — у 2,4 рази) і макролідів/азалідів (у 5,1 рази). Зокрема, на тлі застосування пробіотика частота формування ААД вірогідно ($p < 0,05$) знижувалась у пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням комбінації амоксициліну з клавуловою кислотою, у 2,4 рази (9,8 проти 23,2 %, $p < 0,05$), цефіксиму — у 4,4 рази (3,9 проти 17,1 %, $p < 0,05$). Ефективність щодо запобігання формуванню ААД була високою порівняно з контрольною групою і в пацієнтів, які застосовували амоксицилін (зниження частоти ААД відповідно у 2,7 рази: 4,5 проти 12,2 %),

Таблиця 1. Захворювання в пацієнтів основної та контрольної груп, які отримували антибактеріальну терапію (n = 939), абс. число (%)

Назва нозології	Основна група (n = 671)	Група контролю (n = 268)	Усього
<i>Бактеріальні захворювання верхніх дихальних шляхів і ЛОР-органів</i>			
Ангіна	10 (1,5)	5 (1,8)	15 (1,6)
Гайморит	5 (0,8)	0 (0)	5 (0,5)
Ларингіт, ларинготрахеїт, трахеїт	43 (6,5)	19 (6,9)	62 (6,6)
Гострий отит	87 (13,1)*	49 (17,8)*	136 (14,5)
Синусит, риносинусит	36 (5,4)	24 (8,7)	60 (6,4)
Гострий тонзилофарингіт, тонзиліт	123 (18,6)	52 (18,8)	175 (18,6)
Гострий фарингіт	18 (2,7)	7 (2,5)	25 (2,7)
Інші запальні захворювання ЛОР-органів і прилеглих тканин (етмоїдит, аденоїдит, фронтит тощо)	6 (0,9)	4 (1,4)	10 (1,1)
<i>Бактеріальні захворювання нижніх дихальних шляхів</i>			
Гострий бронхіт	163 (24,6)	59 (21,4)	222 (23,6)
Пневмонія	77 (11,6)	23 (8,3)	100 (10,6)
<i>Інші бактеріальні захворювання, що уражають респіраторну систему</i>			
Дифтерія	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)
Кашлюк	11 (1,7)	2 (0,7)	13 (1,4)
Скарлатина	36 (5,4)*	5 (1,8)*	41 (4,4)
<i>Захворювання сечових шляхів</i>			
Інфекція сечових шляхів	7 (1,1)	3 (1,1)	10 (1,1)
Гострий цистит	6 (0,9)	2 (0,7)	8 (0,9)
Гострий пієлонефрит	8 (1,2)	4 (1,4)	12 (1,3)
<i>Захворювання травного тракту</i>			
Кишкова бактеріальна інфекція	27 (4,1)	8 (2,9)	35 (3,7)
<i>Ураження шкіри та м'яких тканин</i>			
Фурункул	2 (0,3)	1 (0,4)	3 (0,3)
Імпетиго	4 (0,6)	1 (0,4)	5 (0,5)
Абсцес	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)

Примітка: * — різниця вірогідна між показниками в основній групі та групі контролю, $p < 0,05$.

азитроміцин (зниження у 3,7 раза: 2,4 проти 9,1 %), цефіксим (зниження у 4,4 раза: 3,9 проти 17,1 %), цефподоксим (зниження у 2,5 раза: 6,7 проти 16,7 %), проте відмінності не досягли рівня статистичної значущості. Щодо інших антибактеріальних засобів, як зазначалося вище, статистично оброблені дані стосовно міжгрупових відмінностей у розвитку ААД не можуть бути надані через обмежену кількість спостережень для окремих препаратів/груп препаратів.

Оцінка впливу лікування на функціональний стан травного тракту показала, що в пацієнтів контрольної групи на тлі антибіотикотерапії значно частіше відзначався розвиток діареї, у тому числі з болями в животі.

У пацієнтів, які з першого дня антибіотикотерапії застосовували *Bacillus clausii* UBBC-07, частота виникнення ААД була у 2,5 раза меншою, ніж у пацієнтів контрольної групи. На біль у животі скаржився 21

Таблиця 2. Частота використання антибіотиків різних груп в обстежених пацієнтів (n = 939), абс. число (%)

Назва антибіотика	Основна група (n = 671)	Група контролю (n = 268)	Усього (n = 939)
Бета-лактамі антибіотики			
<i>Пеніциліни</i>			
Амоксицилін	132 (19,7)	41 (15,3)	173 (18,4)
Амоксицилін + клавуланова кислота	132 (19,7)	56 (20,9)	188 (20,0)
Ампіцилін	5 (0,7)	0 (0)	5 (0,5)
Бензилпеніцилін	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)
Пеніцилін	1 (0,1)	2 (0,7)	3 (0,3)
Феноксиметилпеніцилін	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,2)
Флуклоксацилін	3 (0,4)	0 (0)	3 (0,3)
<i>Цефалоспорины</i>			
Цефазолін	2 (0,3)	1 (0,4)	3 (0,3)
Цефалексин	1 (0,1)	1 (0,4)	2 (0,2)
Цефдинір	5 (0,7)	4 (1,5)	9 (1,0)
Цефепім	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)
Цефіксим	128 (19,1)*	35 (13,1)*	163 (17,4)
Цефоперазон + сульбактам	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)
Цефотаксим	3(0,4)	3 (1,1)	6 (0,6)
Цефподоксим	15 (2,2)	6 (2,2)	21 (2,2)
Цефтріаксон	7 (1,0)	0 (0)	7 (0,7)
Цефтріаксон + сульбактам	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)
Цефуроксим	30 (4,5)	13 (4,9)	43 (4,6)
<i>Карбапенеми</i>			
Меропенем	2 (0,3)	1 (0,4)	3 (0,3)
Макроліди/азаліди			
Азитроміцин	82 (12,2)*	55 (20,5)*	137 (14,6)
Кларитроміцин	4 (0,6)	4 (1,5)	8 (0,9)
<i>Інші групи</i>			
Амікацин	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)
Поліміксин	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)
Доксициклін	0 (0,0)	2 (0,7)	2 (0,2)
Левовфлоксацин	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)
Моксифлоксацин	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,2)
Ципрофлоксацин	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,2)
Метронідазол	0 (0)*	5 (1,9)*	5 (0,5)
Недеталізована інформація	106 (15,8)	39 (14,6)	145 (15,4)

Примітка: * — різниця вірогідна між показниками в основній групі та групі контролю, $p < 0,05$.

(3,7 %) пацієнт в основній групі проти 17 (7,4 %) хворих у групі контролю (табл. 6).

Крім того, на тлі застосування пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07 пацієнти мали вірогідно меншу тривалість стану з діареєю порівняно з хворими контрольної групи. Середня тривалість стану з рідкими випорожненнями серед пацієнтів із діареєю, які на фоні антибіотикотерапії приймали *Bacillus clausii* UBBC-07, становила $1,84 \pm 0,12$ дня, тоді як у контрольній групі — $2,66 \pm 0,12$ дня ($p < 0,05$). При розрахунку показника на

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів залежно від тривалості антибактеріальної терапії (n = 939), абс. число (%)

Тривалість антибактеріальної терапії	Основна група (n = 671)	Група контролю (n = 268)
До 3 днів	29 (4,3)	23 (8,6)
4–5 днів	247 (36,8)	110 (41,0)
6–7 днів	261 (38,9)	99 (36,9)
8–10 днів	134 (20,0)	36 (13,4)

Таблиця 4. Розподіл частоти ААД в обстежених пацієнтів залежно від призначеного антибактеріального засобу, абс. число (%)

Назва антибіотика	Основна група (n = 565)	Група контролю (n = 229)	Усього (n = 794)
Усі антибіотики (сумарно)	31 (5,5)*	32 (14,0)*	63 (7,9)
β-лактамі антибіотики, у тому числі:	29 (5,1)*	25 (10,9)*	54 (6,8)
Пеніциліни, зокрема:	20 (3,5)*	18 (7,9)*	38 (4,8)
Амоксицилін	6 (1,1)	5 (2,2)	11 (1,4)
Амоксицилін + клавуланова кислота	13 (2,3)*	13 (5,7)*	26 (3,3)
Ампіцилін	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)
Бензилпеніцилін	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Пеніцилін	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Феноксиметилпеніцилін	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Флуклоксацилін	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефалоспорины, зокрема:	9 (1,6)	7 (3,1)	16 (2,0)
Цефазолін	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефалексин	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефдинір	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)
Цефепім	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефіксим	5 (0,9)	6 (2,6)	11 (1,4)
Цефоперазон + сульбактам	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефотаксим	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефподоксим	1 (0,2)	1 (0,4)	2 (0,3)
Цефтріаксон	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)
Цефтріаксон + сульбактам	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефуросим	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)
Карбапенеми, зокрема:	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Меропенем	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Макроліди/азаліди, зокрема:	2 (0,4)*	7 (3,1)*	9 (2,2)
Азитроміцин	2 (0,4)*	5 (2,2)*	7 (0,9)
Кларитроміцин	0 (0)	2 (0,9)	2 (0,25)
Інші антибактеріальні засоби**	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примітки: * — різниця вірогідна між показниками в основній групі та групі контролю, $p < 0,05$; ** — графа «Інші антибактеріальні засоби» включає тетрацикліни, фторхінолони, метронідазол, поліміксин та амікацин.

всю групу (з урахуванням пацієнтів без діареї) даний показник становив $0,10 \pm 0,02$ дня і $0,37 \pm 0,06$ дня відповідно ($p < 0,05$).

Прийом пробіотики також зменшував середню тривалість стану з болем у животі ($1,25 \pm 0,10$ дня в основній групі проти $1,71 \pm 0,19$ дня в контрольній групі, $p < 0,05$). При перерахунку на всіх пацієнтів групи даний показник дорівнював відповідно $0,04 \pm 0,01$ дня проти $0,13 \pm 0,03$ дня, $p < 0,05$.

Побічних реакцій при застосуванні пробіотики не реєстрували.

Bacillus clausii є спороутворюючим мікроорганізмом. Більш висока гідрофобність спор порівняно з вегетативними клітинами є перевагою для колонізації та їх персистенції в муциновому шарі кишечника [5,

18, 27]. Наявність F_0F_1 АТФ-синтази, декарбоксилази амінокислот, симпортера жовчних кислот, білків, що зв'язують муцин, колаген, фібронектин, білків теплового і холодового шоку, а також універсальних білків стресу свідчить про високу здатність штаму до адаптації під час хімічного стресу, що забезпечує його стабільність і виживання в несприятливих умовах травного тракту [3]. На відміну від класичних пробіотиків на основі *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp., певні штами яких мають низьку стійкість до антибактеріальних засобів, штам *Bacillus clausii* UBBC-07 є полірезистентним, що дозволяє використовувати його для профілактики ААД з першого дня антибактеріальної терапії без втрати ефективності [2, 5]. Гени резистентності до антибіотиків у *Bacillus clausii* локалізовані в

Таблиця 5. Частота формування ААД у дітей, які отримували певні антибіотики (n = 794), % (абс. чис. з ААД/усього)

Група/назва антибіотики	Основна група (n = 565)	Група контролю (n = 229)	Усього (n = 794)
β-лактамі антибіотики, у тому числі:	6,1 (29/472)*	15,3 (25/163)*	8,5 (54/635)
Пеніциліни, зокрема:	7,2 (20/276)*	18,2 (18/99)*	10,1 (38/375)
Амоксицилін	4,5 (6/132)	12,2 (5/41)	6,4 (11/173)
Амоксицилін + клавуланова кислота	9,8 (13/132)*	23,2 (13/56)*	13,8 (26/188)
Цефалоспорины, зокрема:	4,6 (9/194)	11,1 (7/63)	6,2 (16/257)
Цефіксим	3,9 (5/128)*	17,1 (6/35)*	6,8 (11/163)
Цефподоксим	6,7 (1/15)	16,7 (1/6)	9,5 (2/21)
Цефуросим	3,3 (1/30)	0 (0/13)	2,3 (1/43)
Макроліди/азаліди, зокрема:	2,3 (2/86)*	11,9 (7/59)*	6,2 (9/145)
Азитроміцин	2,4 (2/82)	9,1 (5/55)	5,1 (7/137)
Інші антибактеріальні засоби	0 (0/7)	0 (0/7)	0 (0/14)

Примітка: * — різниця вірогідна між показниками в основній групі та групі контролю, $p < 0,05$; ** — графа «Інші антибактеріальні засоби» включає тетрацикліни, фторхінолони, метронідазол, поліміксин та амінолітин — на тлі їх застосування випадків ААД зареєстровано не було; у дужках вказано відношення абсолютної кількості пацієнтів із ААД до загальної кількості пацієнтів, які отримували конкретний антибіотик чи групу антибіотиків, у кожній групі.

Таблиця 6. Вплив застосування *Bacillus clausii* UBBC-07 на виникнення та перебіг антибіотик-асоційованої діареї (n = 794)

Показник		Основна група (n = 565) (Пробіс® DUO)	Контрольна група (n = 229) (без пробіотики)
Тривалість стану з рідкими випорожненнями, днів	Серед пацієнтів з діареєю	$1,84 \pm 0,12^*$	$2,66 \pm 0,12$
	Загалом у групі	$0,10 \pm 0,02^*$	$0,37 \pm 0,06$
Кількість пацієнтів з болем у животі, n (%)		21 (3,7)*	17 (7,4)
Тривалість стану з болем у животі, днів	Серед пацієнтів з болем у животі	$1,25 \pm 0,10$	$1,71 \pm 0,19$
	Загалом у групі	$0,04 \pm 0,01^*$	$0,13 \pm 0,03$

Примітка: * — вірогідні відмінності від контрольної групи, $p < 0,05$.

хромосомній ДНК, що унеможливило їх горизонтальну передачу іншим мікроорганізмам, у тому числі потенційно патогенним і патогенним [18]. Указане свідчить про мінімізацію ризику поширення бактеріальної резистентності, що є ще однією суттєвою перевагою даного штаму перед пробіотиками на основі лакто- і біфідобактерій [2, 5].

Запобігання розвитку ААД зумовлене й низкою метаболічних особливостей штаму *Bacillus clausii* UBBC-07, зокрема, його біоентеросептичними властивостями, що пов'язані з продукцією лантобіотика клаузіну, який пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів, включно з *Clostridioides difficile*, основним збудником ААД [3]. На сьогодні доведено, що клаустріди синтезують ентеротоксини, які уражують травний шлях і можуть бути причиною формування життєзагрозливого ускладнення — псевдомембранозного коліту. *Bacillus clausii* UBBC-07 мають підтверджену здатність до нейтралізації ентеротоксинів збудника за рахунок продукції серинових протеаз [21, 30].

Bacillus clausii не лише проявляє антагонізм до патогенів, але й сприяє збільшенню видового розмаїття мікробіоти кишечника і відновленню індигенної флори, що відрізняє її від пробіотиків на основі лікувальних дріжджів *Saccharomyces boulardii* [1]. Така особливість зумовлена продукцією субтиліну і каталази, які створюють сприятливі умови для подальшої адекватної колонізації кишечника індигенними мікроорганізмами [1, 2, 5].

Крім того, пробіотичний штам *Bacillus clausii* здатний покращувати бар'єрну функцію кишечника, підвищуючи вироблення муцину і синтез білків міжклітинних контактів, що сприяє зниженню проникності органа для патогенів і токсинів [1, 5].

Не менш важливою є тривалість пробіотичного ефекту *Bacillus clausii*. На відміну від пробіотиків на основі *Saccharomyces boulardii* та *Lactobacillus* spp., ефект яких обмежується одним тижнем, дія *Bacillus clausii* може тривати до 30 днів [1]. Тому застосування пробіотичних засобів на їх основі може не лише зменшити частоту виникнення ААД та її тяжкість, але й прискорити відновлення пацієнтів, знизивши ймовірність виникнення ускладнень і рецидивів [2, 5].

Отже, пробіотичний штам *Bacillus clausii* UBBC-07 може ефективно запобігти розвитку ААД, скорочуючи тривалість симптомів і покращуючи якість життя пацієнтів, що може сприяти зменшенню витрат на охорону здоров'я, пов'язаних з лікуванням ААД.

Висновки

Антибіотикотерапія бактеріально-асоційованих захворювань у дітей може супроводжуватись розвитком серйозних ускладнень, зокрема ААД, частота якої залежить перш за все від групи антибактеріального препарату: при використанні пеніцилінів вона становить близько 10,1 % (амоксициліну — 6,4 %, амоксициліну клавуланату — 13,8 %), цефалоспоринів — 6,2 % (цефіксиму — 6,8 %), макролідів/азалідів — 6,2 % (азитроміцину — 5,1 %) тощо.

Застосування пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07 з першого дня антибактеріальної терапії продемонструвало високу ефективність у профілактиці ААД. При його використанні частота формування ААД зменшилася загалом у 2,5 раза, а серед пацієнтів, які отримували пеніциліни, — у 2,5 раза, цефалоспорино — у 2,4 раза, макроліди — у 5,1 раза. Зокрема, в основній групі порівняно з групою контролю цей показник становив при застосуванні амоксициліну 4,5 проти 12,2 %, амоксициліну клавуланату — 9,8 проти 23,2 %, цефіксиму — 3,9 проти 17,1 %, азитроміцину — 2,4 проти 9,1 %.

Пробіотик зменшував частоту болю в животі у 2 рази, а також скорочував тривалість діареї та абдомінального болю в пацієнтів у 1,5 і 1,4 раза відповідно. При проведенні розрахунку тривалості проявів з урахуванням всіх пацієнтів групи час збереження зазначених симптомів зменшувався в 3,7 і 3,3 раза відповідно, що суттєво підвищувало якість життя пацієнтів і сприяло їх швидшому відновленню.

Завдяки стійкості до антибіотиків та агресивно-го середовища травного тракту, а також біоентеросептичним властивостям, здатності нейтралізувати ентеротоксини, тривалому пробіотичному ефекту спороутворюючий штам *Bacillus clausii* UBBC-07 має значний потенціал для ефективного використання в клінічній практиці з метою профілактики та лікування ААД.

Список літератури

1. Бекетова Г.В., Брюханова Т.О., Литкін Д.В. Біоентеросептики — наступний виток еволюції засобів для підтримки нормальної мікрофлори кишечника. *Здоров'я дитини*. 2023. Т. 18. № 6. С. 64-73.
2. Acosta-Rodriguez-Bueno CP, Abreu Y, Abreu AT et al. *Bacillus clausii* for Gastrointestinal Disorders: A Narrative Literature Review. *Adv Ther*. 2022;39(11):4854-4874.
3. Ahire JJ, Kashikar MS, Madempudi RS. Survival and Germination of *Bacillus clausii* UBBC07 Spores in in vitro Human Gastrointestinal Tract Simulation Model and Evaluation of Clausin Production. *Front Microbiol*. 2020;11:1010.
4. Blaahjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients — A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4):21.
5. Ghelardi E, Abreu Y, Abreu AT et al. Current Progress and Future Perspectives on the Use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms*. 2022;10(6):1246.
6. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;12:CD004827.
7. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(8):e043054.
8. Gupta A, Ananthakrishnan AN. Economic burden and cost-effectiveness of therapies for *Clostridioides difficile* infection: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211018654.
9. Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-514.

10. Huang H, Li L, Wu M et al. Antibiotics and antibiotic-associated diarrhea: a real-world disproportionality study of the FDA adverse event reporting system from 2004 to 2022. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2023;24(1):73.
11. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:72-80.
12. Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M et al. *Bacillus clausii* for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2018;10(8):1074.
13. Javanshir N, Hosseini GNG, Sadeghi M et al. Evaluation of the Function of Probiotics, Emphasizing the Role of their Binding to the Intestinal Epithelium in the Stability and their Effects on the Immune System. *Biol Proced Online.* 2021;23(1):23.
14. Kelly CP, Lamont JT. Antibiotic-Associated Diarrhea, Pseudo-membranous Enterocolitis, and Clostridium difficile-Associated Diarrhea and Colitis. *Slisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: 9th Edition.* Eds. M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. Philadelphia: W.B. Saunders, 2010:1889-1903.e5.
15. Kesavelu D, Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Ther Adv Infect Dis.* 2023;10:20499361231154443.
16. Kopacz K, Phadtare S. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Healthcare (Basel).* 2022;10(8):1450.
17. Krutova M, Wilcox M, Kuijper E. Clostridioides difficile infection: are the three currently used antibiotic treatment options equal from pharmacological and microbiological points of view? *Int J Infect. Dis.* 2022;124:118-123.
18. Lakshmi SG, Jayanthi N, Saravanan M et al. Safety assessment of *Bacillus clausii* UBBC07, a spore forming probiotic. *Toxicol Rep.* 2017;4:62-71.
19. Madempudi RS et al. *Bacillus clausii* UBBC-07 in the symptom management of upper respiratory tract infections in children: a double blind, placebo-controlled randomised study. *Beneficial Microbes.* 2022;13(4):331-339.
20. Maity C, Gupta AK. Therapeutic efficacy of probiotic *Alkalihalobacillus clausii* 088AE in antibiotic-associated diarrhea: a randomized controlled trial. *Heliyon.* 2021;7(9):e07993.
21. McFarlin BK, Henning AL, Bowman EM et al. Oral spore-based probiotic supplementation was associated with reduced incidence of post-prandial dietary endotoxin, triglycerides, and disease risk biomarkers. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology.* 2017;8(3):117.
22. Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM et al. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol.* 2020;61:226-234.
23. Motamedi H, Fathollahi M, Abiri R et al. A worldwide systematic review and meta-analysis of bacteria related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients. *PLoS One.* 2021;16(12):e0260667.
24. Petrariu OA, Barbu IC, Niculescu AG et al. Role of probiotics in managing various human diseases, from oral pathology to cancer and gastrointestinal diseases. *Front Microbiol.* 2024;14:1296447.
25. Rafey A, Jahan S, Farooq U et al. Antibiotics Associated With Clostridium difficile Infection. *Cureus.* 2023;15(5):e39029.
26. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:572912.
27. Sudha MR, Jayanthi N, Pandey DC et al. *Bacillus clausii* UBBC-07 reduces severity of diarrhoea in children under 5 years of age: a double blind placebo controlled study. *Benef Microbes.* 2019;10(2):149-154.
28. Urdaci MC, Bressollier P, Pinchuk I. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(6 Suppl):S86-90.
29. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(1):43-50.
30. Wong-Chew RM, de Castro JA, Morelli L et al. Gut immune homeostasis: the immunomodulatory role of *Bacillus clausii*, from basic to clinical evidence. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(7):717-729.
31. Zhang L, Zeng X, Guo D et al. Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (> 65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):562.

Отримано/Received 02.08.2024

Рецензовано/Revised 21.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.08.2024

Information about authors

Beketova H.V., MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

Koiro O.O., National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6190-4041>

Bohdanova S.S., Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's City Polyclinic 6" of Odesa City Council, Odesa, Ukraine

Bulhakova M.S., Medical Center "Healthy Nation", Dnipro, Ukraine

Heorhita K.M., Outpatient Clinic 4 of the Dnipro Primary Health Care Center 10, Dnipro, Ukraine

Il'kiv O.B., Polyclinic of the Pustomyty Central District Hospital, Pustomyty, Lviv Region, Ukraine

Kavka O.R., Municipal Non-Commercial Enterprise "City Polyclinic 2", Lviv, Ukraine

Kmit' O.Z., Polyclinic of the Mostysk Communal Central District Hospital, Mostysk, Lviv region, Ukraine

Kukhar O.V., Children's City Polyclinic 5, Odesa, Ukraine

Liubetska V.I., Children's City Polyclinic 5, Odesa, Ukraine

Maleiko V.V., Outpatient Clinic 2 of the Primary Health Care Center 3, Vinnytsia, Ukraine

Matiukhina I.A., Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's Polyclinic of the Chornomorsk Hospital", Chornomorsk, Odesa Region, Ukraine

Medvedska K.O., Outpatient Clinic of General Practice — Family Medicine, Stryzhavka, Vinnytsia Region, Ukraine

Pavchak N.B., Polyclinic of Horodenka Central District Hospital, Horodenka, Ivano-Frankivsk Region, Ukraine

Percheklii K.A., Children's City Polyclinic 6, Odesa, Ukraine

Semenchuk V.V., Ulaniv District Hospital of the Khmilnytskyi Central District Hospital, Ulaniv, Vinnytsia Region, Ukraine

Sotnichenko Y.O., Chernihiv City Family Polyclinic 2, Chernihiv, Ukraine

Tomashiuk U.M., Branch of Chernivtsi City Children's Polyclinic, Chernivtsi, Ukraine

Tsyvinda N.I., Polyclinic of the Uman Children's City Hospital, Uman, Cherkasy Region, Ukraine

Shalimanova M.Y., Municipal Non-Commercial Enterprise "Cherkasy Primary Health Care Center 1", Cherkasy, 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.

H.V. Beketova¹, O.O. Koiro², S.S. Bohdanova³, M.S. Bulhakova⁴, K.M. Heorhitsu⁵, O.B. Il'kiv⁶, O.R. Kavka⁷, O.Z. Kmit'⁸, O.V. Kukhar⁹, V.I. Liubetska⁹, V.V. Maleiko¹⁰, I.A. Matiukhina¹¹, K.O. Medvedska¹², N.B. Pavchak¹³, K.A. Percheklii¹⁴, V.V. Semenchuk¹⁵, Y.O. Sotnichenko¹⁶, U.M. Tomashiuk¹⁷, N.I. Tsvynda¹⁸, M.Y. Shalimanova¹⁹

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

³Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's City Polyclinic 6" of the Odesa City Council, Odesa, Ukraine

⁴Medical Center "Healthy Nation", Dnipro, Ukraine

⁵Outpatient Clinic 4 of the Dnipro Primary Health Care Center 10, Dnipro, Ukraine

⁶Polyclinic of the Pustomyty Central District Hospital, Pustomyty, Lviv Region, Ukraine

⁷Municipal Non-Commercial Enterprise "City Polyclinic 2", Lviv, Ukraine

⁸Polyclinic of the Mostyska Communal Central District Hospital, Mostyska, Lviv Region, Ukraine

⁹Children's City Polyclinic 5, Odesa, Ukraine

¹⁰Outpatient Clinic 2 of the Primary Health Care Center 3, Vinnytsia, Ukraine

¹¹Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's Polyclinic of the Chornomorsk Hospital", Chornomorsk, Odesa Region, Ukraine

¹²Outpatient Clinic of General Practice — Family Medicine, Stryzhavka, Vinnytsia Region, Ukraine

¹³Polyclinic of the Horodenka Central District Hospital, Horodenka, Ivano-Frankivsk Region, Ukraine

¹⁴Children's City Polyclinic 6, Odesa, Ukraine

¹⁵Ulaniv District Hospital of the Khmilnyk Central District Hospital, Ulaniv, Vinnytsia Region, Ukraine

¹⁶Chernihiv City Family Polyclinic 2, Chernihiv, Ukraine

¹⁷Branch of the Chernivtsi City Children's Polyclinic, Chernivtsi, Ukraine

¹⁸Polyclinic of the Uman Children's City Hospital, Uman, Cherkasy Region, Ukraine

¹⁹Municipal Non-Commercial Enterprise "Cherkasy Primary Health Care Center 1", Cherkasy, Ukraine

Efficacy of *Bacillus clausii* UBBC-07 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children

Abstract. The effectiveness of the probiotic strain *Bacillus clausii* UBBC-07, was evaluated in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. The study analyzed the treatment outcomes of 939 patients aged 28 days to 18 years with bacterial infections of various localizations, receiving systemic antibacterial therapy. Patients who took *Bacillus clausii* UBBC-07 simultaneously with antibiotics (n = 671) were assigned to the treatment group, while those who did not receive the probiotic on the background of antibiotic therapy (n = 268) were included in the control group. The treatment outcomes were evaluated in 794 patients (565 from the treatment group and 229 controls), for whom the prescribed antibacterial agent was known. In the treatment group, there was a significantly lower incidence of gastrointestinal disturbances compared to the control group, specifically diarrhea (5.5 vs. 14.0 %) and abdominal pain (3.7 vs. 7.4 %). Prophylactic use of the probiotic reduced the frequency

of developing antibiotic-associated diarrhea in general by 2.5 times, with a reduction of 2.5 times among patients receiving penicillins, of 2.4 times among those treated with cephalosporins, and of 5.1 times for those who took macrolides. *Bacillus clausii* UBBC-07 also decreased the duration of loose stools in patients with diarrhea (1.84 days in the treatment group vs. 2.66 days in the control one) and the average number of days with abdominal pain in those who reported discomfort (1.25 vs. 1.71 days, respectively). Thus, the use of *Bacillus clausii* UBBC-07 from the first day of antibacterial therapy in children contributes to the effective prevention of antibiotic-associated diarrhea, significantly improving patients' quality of life, accelerating their recovery, and reducing the likelihood of complications.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea; probiotics-bioenteroseptics; *Bacillus clausii* UBBC-07

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!



AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

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

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмалюгліколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також: фокальних та дифузних автономних вузлів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу

вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульдоза або туберозна йододерма, екзофоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інших знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100/Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3 років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

*За результатами роздільного аудиту Sale Out системи дослідження фармацевтичного ринку «Pharmxplore», продажі брендів з урахуванням маркетуючої організації за 2023 рік включно серед препаратів, які відносяться до АТС код (3) Н03С «ПРЕПАРАТИ ЙОДУ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ» в Україні, в натуральному вираженні (упаковки) та в грошовому вираженні (тис. грн). Згідно з «Базою даних «Pharmxplore» © ITOB «Проксіма Рісерч» 2009-2024». Доступні за посиланням: <https://pharmxplore.com.ua/>

UA-Jod-02-2024-VI-Press. Останній перегляд 26.01.2024.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Gabriella Iannuzzo¹, Angelo Campanozzi², Viola Trevisani^{3, 4}, Irene Rutigliano^{5, 6},
Veronica Abate¹, Domenico Rendina¹, Gianpaolo De Filippo^{3, 7}

¹Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Naples, Italy

²Pediatrics, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia, Foggia, Italy

³Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert-Debre, Service d'Endocrinologie-Diabetologie, Paris, France

⁴Post Graduate School of Pediatrics, Department of Medical and Surgical Sciences of the Mothers, Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

⁵Pediatrics, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy

⁶PhD Student, University of Foggia, Foggia, Italy

⁷French Clinical Research Group in Adolescent Medicine and Health, Paris, France

Потреба в йоді в педіатрії: від внутрішньоутробного життя до підліткового віку

Резюме. Метою цього мініогляду є подання поточних знань про потребу в йоді в період розвитку, від зачаття до підліткового віку. Він базується на аналізі оновлених національних і міжнародних рекомендацій щодо споживання йоду та профілактики йододефіциту. Ініціативи в галузі охорони здоров'я, які були здійснені в індустріально розвинених країнах у попередні десятиліття, призвели до значного поліпшення йодного статусу населення в цілому. Проте профілактика дефіциту йоду продовжує викликати занепокоєння, особливо щодо вразливих категорій населення, як-от підлітки та вагітні жінки.

Ключові слова: йод; дефіцит йоду; педіатрія; підлітки; вагітність; плід

Вступ

Йод — неметалічний мікроелемент, присутній в організмі в мінімальних кількостях (усього 15–20 мг у дорослих), здебільшого сконцентрований у щитоподібній залозі. Він відіграє важливу роль з моменту зачаття, оскільки контролює утворення гормонів щитоподібної залози. Дійсно, спочатку ембріон, а потім плід повністю залежать від гормонів щитоподібної залози матері в першій частині вагітності. Хоча гіпотеза про те, що тироксин (Т4) не проникає через плаценту і не відіграє ролі в перші тижні вагітності, є застарілою, немає жодних сумнівів щодо важливості уникнення дефіциту йоду під час вагітності. Крім того, дефіцит йоду з перших місяців життя має значний вплив на психосоматичний розвиток дітей.

Політика охорони здоров'я, прийнята в багатьох країнах для запобігання дефіциту йоду, призвела до значного поліпшення йодного статусу. Насправді, хоча в останні десятиліття ми спостерігаємо значне скорочення географічних територій із дефіцитом йоду, необхідні подальші зусилля для реалізації стратегій.

Перша мета цього мініогляду — продемонструвати роль йоду в утворенні гормонів щитоподібної залози, підкресливши їх фундаментальну дію на нейрональний і соматичний розвиток, починаючи з внутрішньоутробного життя.

По-друге, він буде зосереджений на сучасних знаннях, що забезпечують показання до правильного споживання йоду та профілактики йодного дефіциту, починаючи з принципів фізіології. У ньому будуть висвітлені рекомендації, видані національними та міжнародними науковими товариствами, у яких проаналізовані методи оцінки споживання йоду.

Крім того, буде обговорено відкрите питання про конкретні дієти, як-от лактоовоовегетаріанство та веганство, а також використання дієтичних добавок.

Синтез тиреоїдних гормонів

Йод відіграє ключову роль у синтезі гормонів щитоподібної залози. Синтез тиреоїдних гормонів відбувається у фолікулах (рис. 1). Йод надходить у кровотік у вигляді йодиду (I^-); котранспортер йодиду натрію,

також відомий як симпортер йодиду натрію (NIS), відповідає за поглинання та інтеріоризацію йодиду базолатеральною мембраною тиреоцитів із кровотоку. Після цього йодид досягає колоїду всередині фолікулів, перетинаючи апікальну мембрану, його переносять інші котранспортери, як-от пендрин. У колоїді завдяки активності тиреоїдної пероксидази (TPO) і наявності перекису водню (H_2O_2) йодид окиснюється в йод і включається в йодтирозин тиреоглобуліну, що призводить до утворення моно- і дийодтироzinу (MIT і DIT): цей процес називається організацією. Після цього TPO з'єднує два йодтирозини та включає їх у тиреоглобулін для створення Т4 або трийодтироніну (Т3). Коли фолікулярні клітини стимулюються тиреотропним гормоном (ТТГ) і коли є потреба у вивільненні гормонів, тиреоцити переміщують тиреоглобулін з колоїду шляхом ендцитозу та мікропіноцитозу, а після лізосомального травлення вивільняються Т3 і Т4. Невикористані MIT і DIT дейодуються йодтирозиндегалогеназою (DEHAL1), яка вивільняє йод і переробляє його для подальшого синтезу гормонів [1].

Споживання йоду та потреба в ньому

За нормальних умов йод надходить з їжею переважно з морепродуктів (риба, ракоподібні, молюски), які можуть містити до 400 мкг/100 г (табл. 1) [2]. Атмосферний йод малодоступний і практично не впливає на розрахунок потреб.

Йод з їжі всмоктується в тонкій кишці, але його наявність у кровообігу відносно коротка, тоді як нирковий кліренс йоду в плазмі достатньо високий (35 мл/хв) порівняно з кліренсом хлору, який становить 1 мл/хв. Це означає, що, незважаючи на те, що частка всмоктування становить 92 %, протягом 72 годин дві третини прийнятого йоду виводяться із сечею, а майже вся решта переноситься до щитоподібної залози [1, 3]. Ці фізіологічні особливості мають важливе значення для двох питань, які будуть розглянуті пізніше: можливі умови мальабсорбції, які можуть спричинити дефіцит йоду, і використання йоду, виділеного із сечею, для визначення поживного статусу цього мікроелемента.

Рівні адекватного споживання йоду: рекомендації EFSA

Управління Європейського харчового товариства (EFSA) пропонує вікові норми споживання йоду в діапазоні від 70 мкг/добу для дітей до 150 мкг/добу наприкінці підліткового віку [4]. Це споживання, розраховане для забезпечення концентрації йоду в сечі (UIC, див. нижче) > 100 мкг/л, що є межею, пов'язаною з найменшою поширеністю йододефіцитного зоба в дітей шкільного віку [5].

Як тільки дефіциту вдалося уникнути, остерігайтеся надлишку

EFSA встановило верхню безпечну межу споживання йоду для дорослих на рівні 600 мкг/день. Крім того, документ, виданий Італійським товариством харчування людини (Società Italiana Nutrizione Umana, SINU) [5], рекомендує максимально допустимі рівні споживання йоду для різних вікових груп: у педіатричному віці вони коливаються від 40 мкг/день у немовлят до 200 мкг/добу до віку 3 років і 500 мкг/добу наприкінці підліткового віку. Вагітні та жінки, які годують груддю, мають такі ж потреби, як і решта дорослого населення. Визначення максимально допустимих рівнів йоду є надзвичайно важливим, оскільки надлишок йоду може мати шкідливі наслідки так само, як і дефіцит.

Щитоподібна залоза має захисний механізм, щоб уникнути надлишку йоду; справді, у разі надмірно високого споживання спостерігається зниження чутливості щитоподібної залози до ТТГ і пригнічення поглинання йоду або навіть пригнічення секреції тиреоїдних гормонів (ефект Вольфа — Чайкова). Це явище є корисним для запобігання шкідливим наслідкам у разі ядерних аварій та за наявності радіоактивних чмар: прийом таблеток йодиду калію майже негайно блокує поглинання йоду щитоподібною залозою, запобігаючи накопиченню радіоактивних елементів у залозі [6].

У більшості випадків надлишок йоду має ятрогенне походження (аміодарон, йодовмісні контрастні речовини), але іноді також може бути пов'язаний з

Таблиця 1. Середній вміст йоду в найпоширеніших харчових продуктах (Italian National Observatory for the monitoring of iodine prophylaxis, OSNAMI)

Категорія продуктів	Продукти	Мкг йоду/г вологої маси (M ± DS)
Риба та продукти рибальства	Мідії, молюски, кальмари, барабулька, тріска, атлантичний тунець, європейський хек	0,74 ± 0,24
Зернові (макарони та хліб)	Макарони, піца, сухі сніданки	0,06 ± 0,02
Молоко та молоковмісні продукти	Молоко, йогурт	0,15 ± 0,06
Напівзрілий сир	Сир з коров'ячого молока	0,30 ± 0,06
М'ясо	Яловичина, свинина, птиця	0,03 ± 0,01
Яйця	–	0,08 ± 0,03
Фрукти/овочі	Листові овочі, помідор, редиска, свіжі фрукти	0,03 ± 0,01
Вода та напої	–	< можливого виявлення
Сіль	Сіль йодована крупна, сіль йодована дрібна	29,8 ± 2,5

їжею або погано контрольованим складом та/або споживанням дієтичних добавок (самопризначення та «саморобні» дієти, особливо модні в сучасному світі). Існують докази того, що за наявності надмірного споживання йоду спостерігається збільшення порушень функцій щитоподібної залози навіть у дітей, спектр яких варіює від явного до субклінічного гіпотиреозу (СГТ), а також включає специфічні аутоімунні явища [7, 8]. Нещодавнє дослідження, проведене на популяції південнокорейських дітей віком 6–19 років, виявило кореляцію із субклінічним гіпотиреозом, що визначалося як ТТГ > 5,5 мМО/л, в осіб із йододефіцитом (UIC < 100 мкг/л) або надлишком йоду (> 300 мкг/л) [9]. Незалежно від визначення СГТ, що насправді є нечітко визначеним для педіатричного віку [10], тенденційна крива U, побудована на основі варіації значення ТТГ залежно від йодурії, показала, як наслідки дефіциту йоду можуть бути порівнянні з наслідками надлишкового споживання.

Крім того, цікаво, що в цьому дослідженні було досягнуто надлишкового рівня йоду і був наявний СГТ, починаючи від стану «легкого надлишку йоду» (тобто UIC 300–599 мкг/л) і до помірного (600–999,9 мкг/л) або важкого (> 1000 мкг/л).

Стосовно рекомендацій для населення в цілому важливо підкреслити, що не потрібні додаткові добавки йоду, окрім тих, що пропонуються заходами охорони здоров'я (сіль або інша йодована їжа). Італійське опитування, спрямоване на оцінку кореляції між споживанням солі та споживанням йоду в педіатричній популяції, показало, що 24 дитини із 1888 були виключені з оцінки через те, що вони мали йодурію > 400 мкг/л, ймовірно, через споживання їжі, багатой на йод, або через всмоктування йоду із речовин недієтичного походження (місцеві антисептики, дезінфікуючі засоби або зубна паста, що містить йод) [11].

Особливу увагу слід приділяти дієтичним добавкам, які продаються і часто розглядаються як «нейтральний» продукт, що помилково сприймається як нешкідливий.

Потреба в йоді на різних етапах життя **Фетальний період. Необхідна кількість йоду при вагітності**

T4 матері проникає через плаценту. Таким чином, навіть якщо рівень циркулюючого T4 у кровотоці плода в 100 разів нижчий, ніж у матері, вільний T4 (fT4) досягає рівня дорослого, а T3 досягає рівня дорослого в корі головного мозку плода завдяки місцевим дейодиназам. Щитоподібна залоза матері забезпечує тканини плода тиреоїдними гормонами ще до того, як щитоподібна залоза плода починає функціонувати. При народженні материнський T4 становить приблизно 20–50 % концентрації T4 у пуповинній крові. З усіх цих причин рівень йоду у матері є критично важливим для розвитку ембріона та плода. Щоб правильно оцінити роботу щитоподібної залози матері під час вагітності, важливо знати, що на ранніх термінах вагітності у деяких жінок може бути знижений рівень ТТГ. Це пов'язано з тим фактом, що хоріонічний гонадотропін людини є гліко-

протеїдним гормоном, що належить до тієї ж родини ТТГ, і тому може зв'язувати рецептор ТТГ, викликаючи підвищення гормону щитоподібної залози [12].

Вагітні жінки ризикують отримати дефіцит йоду через значно вищі потреби (приблизно 250 проти 150 мкг/день) у цей період.

Різні дослідження, наприклад дослідження неонатальних когорт з Англії (ALSPAC), Іспанії (INMA) і Нідерландів (Generation R), показали, що призначення йоду в період перед зачаттям і в будь-якому випадку до першого триместру вагітності забезпечує найкращі результати [13]. Можна говорити, що це є підтвердженням того, наскільки важливо виправляти будь-які недоліки (наприклад, недостатність фолієвої кислоти) до зачаття, а не після діагностики вагітності. Однак думка про систематичне призначення йодних добавок вагітним жінкам, які проживають у регіонах, що не класифікуються як йододефіцитні, не є однозначною. У 2019 році щорічний звіт Глобальної мережі йоду визначив лише 23 країни як зони з дефіцитом йоду (3 у Європі: Фінляндія, Норвегія, Німеччина) замість 54, зазначених у 2003 році, та 113 у 1993 році. Навіть якщо те, що серйозний дефіцит йоду під час вагітності негативно впливає на психотропний розвиток, є незаперечним, вплив легкого або помірного дефіциту є суперечливим. Недавній метааналіз не зміг продемонструвати достатніх даних на користь добавок йоду вагітним жінкам, які проживають у регіонах з легким або помірним дефіцитом [14], що спонукало до роздумів [15].

Потреба в йоді під час годування груддю

Молоко відіграє ключову роль у забезпеченні йодом немовлят із середнім вмістом йоду 259 мкг/л (із великими розбіжностями: від 79 мкг/л до максимум 400 мкг/л). Зміна вмісту йоду в молоці обумовлена сезонністю і додаванням йоду в корм тваринам, тоді як різниці між свіжим молоком, молоком тривалого зберігання, незбираним і знежиреним молоком немає. З цієї причини використання йодованої солі в їжі не рекомендується, поки молоко залишається переважаючим продуктом харчування дитини. 4-місячна дитина буде приймати в середньому 117 мкг/день йоду з молочною сумішшю. З іншого боку, оскільки вміст йоду в грудному молоці залежить від йодного статусу матері, споживання йоду жінкою, яка годує груддю, має становити приблизно 200 мкг/день (така ж потреба є під час вагітності).

Діти та підлітки

Після забезпечення достатнього споживання йоду (EFSA рекомендує досягти йодурії > 100 мкг/л, оскільки це рівень, що асоціюється з мінімальною частотою зоба серед підростаючого населення) особливу увагу слід приділити харчуванню, особливо в наш час, коли харчові звички підлітків суттєво змінилися під впливом гастрономічних уподобань у всьому світі. У групі італійських дітей та підлітків [11] потреба в йоді була задоволена завдяки надмірному споживанню солі (> 10,2 г/день). Ці дані підкреслили не лише надмірне споживання солі, але й те, що більша частина йоду над-

ходить із йодованої солі, яка все ще недостатньо використовується в промислових процесах і громадському харчуванні. У цьому ж дослідженні [11] розрахункове значення споживання йоду з їжею без добавок у різних вікових групах було оцінено як 44 мкг/1000 ккал для дітей, 45 мкг/1000 ккал для дівчат-підлітків і 35 мкг/1000 ккал для підлітків. Крім того, значно поширеною є думка, що деякі продукти, як-от овочі родини капустяні, маніок і просо, відіграють роль у мальабсорбції йоду, хоча це правильно лише тоді, коли ці продукти споживаються у великих кількостях і у разі йододефіциту. Однак цікаво зосередитись на механізмі дії, опосередкованому тіоціанатами, які мають конкурентну дію на поглинання йоду тиреоцитами та сприяють відтоку внутрішньотиреоїдного йоду. Тіоціанати присутні у значних кількостях у сигаретному димі, що пояснює зв'язок між курінням і зобом, з ще більшим ефектом при ожирінні [16]. Це може бути ще однією причиною для посилення профілактичних кампаній проти куріння та ожиріння в цій віковій групі.

Вегетаріанство

Поширення «особливих» режимів дієти, впровадження під культурними, ідеологічними або заснованими

на переконаннях альтернативної медицини впливами, може бути причиною недостатнього прийому йоду. Вегетаріанство (лактоововегетаріанство та веганство) має ту перевагу, що воно систематизоване та приділяє велику увагу дієтичним добавкам. Нещодавнє європейське опитування показало, наскільки повноцінно харчуються діти та підлітки-вегетаріанці [17]. Крім того, SINU схвалив використання цієї дієти також під час вагітності та годування груддю [18]. У літературі є кілька повідомлень про випадки тяжкого йодного дефіциту, однак у результаті особистої — і екстремальної — інтерпретації вегетаріанської дієти, яка характеризується відмовою від дієтичних добавок і йодованої солі [19].

Врешті-решт, якщо батьки не проявляють особистої ініціативи і погоджуються давати своїм дітям дієтичні добавки, вибіркова дієта, як-от вегетаріанство, не становить жодної проблеми.

Політика охорони здоров'я: йодована сіль

Суттєву роль відіграє вживання йодованої солі; дійсно, це питання політики охорони здоров'я в багатьох країнах. В Італії додавання йоду в сіль (містить у середньому 30 мкг/г порівняно з морською сіллю, яка містить 16 мкг/г) регулюється законом (закон № 55, ви-

даний 21 березня 2005 р.) як частина положень, спрямованих на профілактику ендемічного зоба та інших патологій, спричинених дефіцитом йоду.

Одне з поточних питань полягає в тому, чи сумісна порада щодо оптимізації споживання йоду через сіль з необхідністю зменшення споживання солі всіма групами населення, включно з дітьми і підлітками. Насправді максимальне споживання, рекомендоване ВООЗ для профілактики серцево-судинних захворювань, не повинно перевищувати 5 г/добу для дорослих. Це відповідає споживанню 150 мкг/день йоду (для йодованої солі), що достатньо для більшості вікових груп, але недостатньо під час вагітності та годування груддю. Крім того, 5 г солі є максимальною рекомендованою нормою споживання, хоча пропонується зменшити його до 3 г (90 мкг йоду). Це призводить до запитання: як зменшити споживання солі та отримати правильний йод? Треба враховувати, що йодована сіль — не єдине джерело йоду в раціоні. Частина йоду надходить з продуктами харчування та водою, яку п'ють або використовують для приготування їжі. Ця кількість може бути різною залежно від індивідуального вибору їжі та вмісту йоду у воді, який різниться від країни до країни, але все одно становить значну кількість від загального споживання. Таким чином, постачання йоду в організм з йодова-

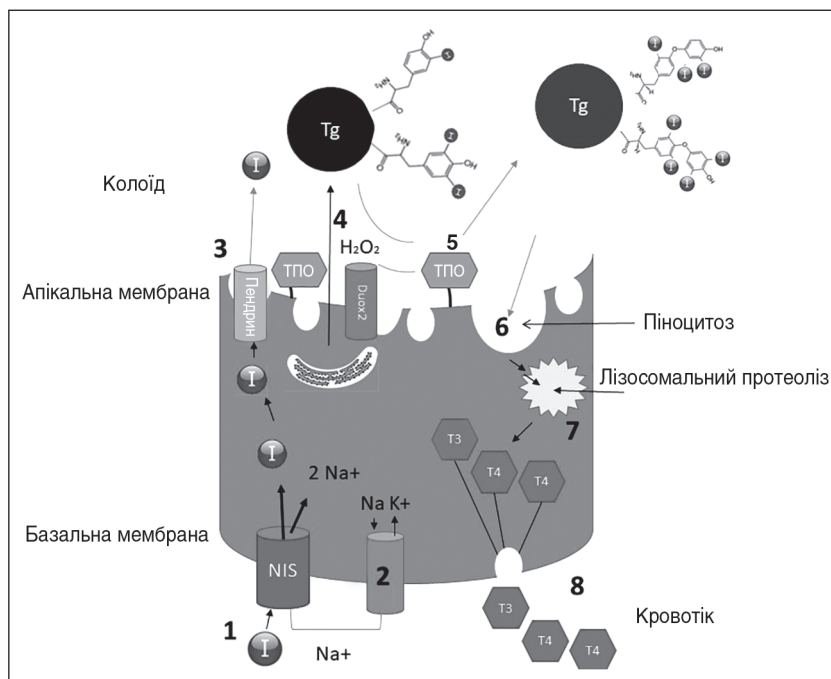


Рисунок 1. Схематичне зображення ролі йоду в біосинтезі тиреоїдних гормонів

Примітки: завдяки дії котранспортера натрію/йоду йод потрапляє до тиреоцита (1). Процес забезпечується електрохімічним градієнтом Na^+ , що генерується Na^+/K^+ -АТФазою на базолатеральній мембрані (2). Йод згодом перетинає апікальну мембрану, переносимий пендрином (3) і, ймовірно, також іншими транспортерами, щоб досягти колоїду. Тиреоглобулін, синтезований в шорсткому ендоплазматичному ретикулумі, досягає колоїду через екзоцитоз (4). Йод, присутній у колоїді, окиснюється та включається в тиреоглобулін через ферментативний механізм ТРО завдяки H_2O_2 , що генерується подвійною оксидазою 2 (Duox2) (5). Йодований тиреоглобулін засвоюється за допомогою механізму піноцитозу (6) і піддається протеолізу (7), що призводить до утворення T_4 і T_3 , які потім транспортуються в кров (8).

ною сіллю є майже завжди необхідним заходом, але таким, який саме доповнює кількість йоду, вже отриману іншими шляхами. Іншими словами, йод у йодованій солі не є єдиним джерелом постачання цього елемента в організм; у дієті з низьким вмістом натрію можна зменшити кількість вживання йодованої солі, не відчуваючи дефіциту йоду.

Отже, залишається важливим забезпечити решту споживання йоду з їжею. Він наявний в різноманітних дієтах, але максимально — у середземноморській дієті [11, 20].

Важливо також зазначити, що так звана «алергія на йод» є неправильним терміном, який використовується у випадку реакції на йодовмісний контраст; це відповідає не справжній алергії на мікроелемент, а ідіосинкразії на одну з допоміжних речовин, що використовуються в контрастному засобі. Вживання йодованої солі таким особам не протипоказано.

Оцінка йодного статусу Дослідження в популяції

Більша частина всмоктуваного йоду виводиться нирками; з цієї причини екскреція йоду із сечею (UIE) є найбільш чутливим параметром для оцінки нещодавнього споживання йоду, а отже, це хороший показник йодного статусу. UIE виражається в мкг/добу; іншими способами оцінки вмісту йоду є концентрація йоду в сечі (UIC) (відповідає кількості йоду в літрі сечі, мкг/л) і оцінка креатиніну в сечі (UIC (мкг/л) $\times$ 0,0235 $\times$ вага в кг).

Цілодобовий збір сечі часто вважається складним методом і тому не дуже надійним [21]. Для спрощення у більшості досліджень використовується один зразок сечі, результат зазвичай виражається як мкг/л (або мкг/г креатиніну). Навіть якщо цей метод більш прийнятний, він може бути неадекватним, особливо у дітей, оскільки значення пов'язане з об'ємом в 1 літрі, тобто у дитини з фізіологічно нижчою секрецією сечі отриманий результат буде переоцінений. Наприклад: екскреція йоду 50 мкг на добу з об'ємом сечі 500 мл, вираженим у мкг/л як 100 мкг/л, забезпечить неправильну інтерпретацію результату; фактично, якби 50 мкг становили повну норму (кількість) йоду, що виділяється за 24 години, це було б менше ніж нижня межа UIE (що відповідає 70 мкг), рекомендована EFSA для цієї вікової групи.

Цю оцінку вмісту йоду в єдиному зразку сечі, виражену в мкг/л, можна використовувати, коли виділення сечі в людини становить близько 1 л/добу, а в педіатричній практиці — у дітей старшого віку та підлітків [22–24].

Висновки

Йод є незамінним мікроелементом на кожному етапі життя, від зачаття до дорослого віку. Політика охорони здоров'я, спрямована на запобігання дефіциту йоду, дозволила помітно поліпшити йодний статус населення Італії. Особливу увагу слід приділяти найбільш уразливим групам населення (вагітним жінкам і підліткам), у яких підвищені потреби в йоді можуть бути не повністю задоволені.

Майбутні стратегії профілактики дефіциту йоду повинні сприяти споживанню їжі, природно багатой на

йод (молоко та молочні продукти, риба), перед тим як впроваджувати заходи зі збільшення концентрації йоду в солі, тому що вони можуть нести ризик надлишкового споживання солі частиною дитячого та підліткового населення.

Список літератури

1. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I-Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact. *Endocr Rev* (2014) 35(1):106–49. doi: 10.1210/er.2012-1036.
2. Pastorelli AA, Stacchini P, Olivieri A. Daily Iodine Intake and the Impact of Salt Reduction on Iodine Prophylaxis in the Italian Population. *Eur J Clin Nutr* (2015) 69(2):211–5. doi: 10.1038/ejcn.2014.206.
3. Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M, Carrasco N. The Na⁺/I-Symporter Mediates Active Iodide Uptake in the Intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* (2009) 296(4):C654–62. doi: 10.1152/ajpcell.00509.2008.
4. European Food Safety Authority Panel 2014. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Iodine. *EFSA J* (2014) 12:3660. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3660.
5. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, et al. Thyroid Volume and Urinary Iodine in European Schoolchildren: Standardization of Values for Assessment of Iodine Deficiency. *Eur J Endocrinol* (1997) 136(2):180–7. doi: 10.1530/eje.0.1360180.
6. Campagne De Distribution D'iode. Available at: <https://www.interieur.gouv.fr/Le-ministere/Securite-civile/Nos-missions/La-protection-des-personnes-des-biens-et-de-l-environnement/Campagne-de-distribution-d-iode> (Accessed 25/10/2021).
7. Sang Z, Chen W, Shen J, Tan L, Zhao N, Liu H, et al. Long-Term Exposure to Excessive Iodine From Water Is Associated With Thyroid Dysfunction in Children. *J Nutr* (2013) 143(12):2038–43. doi: 10.3945/jn.113.179135.
8. Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI. Subclinical Hypothyroidism in Korean Preterm Infants Associated With High Levels of Iodine in Breast Milk. *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94(11):4444–7. doi: 10.1210/jc.2009-0632.
9. Kang MJ, Hwang IT, Chung HR. Excessive Iodine Intake and Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents Aged 6–19 Years: Results of the Sixth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2015. *Thyroid* (2018) 28(6):773–9. doi: 10.1089/thy.2017.0507.
10. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical Hypothyroidism in Childhood — Current Knowledge and Open Issues. *Nat Rev Endocrinol* (2016) 12(12):734–46. doi: 10.1038/nrendo.2016.100.
11. Iacone R, Iaccarino Idelson P, Campanozzi A, Rutigliano I, Russo O, Formisano P, et al. Relationship Between Salt Consumption and Iodine Intake in a Pediatric Population. *Eur J Nutr* (2021) 60(4):2193–202. doi: 10.1007/s00394-020-02407-w.
12. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal Thyroid Hormones Early in Pregnancy and Fetal Brain Development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2004) 18(2):225–48. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.012.
13. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Murcia M, Dineva M, Llop S, et al. Association of Maternal Iodine Status With Child IQ: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab* (2019) 104(12):5957–67. doi: 10.1210/jc.2018-02559.
14. Dineva M, Fishpool H, Rayman MP, Mendis J, Bath SC. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Iodine Supplementation on Thyroid Function and Child Neurodevelopment in Mildly-to-Moderately Iodine-Deficient Pregnant Women. *Am J Clin Nutr* (2020) 112(2):389–412. doi: 10.1093/ajcn/nqaa071.

15. Ley D, Turck D. Iodine Supplementation: Is There a Need? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* (2021) 24(3):265-70. doi: 10.1097/MCO.0000000000000737.
16. Rendina D, De Palma D, De Filippo G, De Pascale F, Muscariello R, Ippolito R, et al. Prevalence of Simple Nodular Goiter and Hashimoto's Thyroiditis in Current, Previous, and Never Smokers in a Geographical Area With Mild Iodine Deficiency. *Horm Metab Res* (2015) 47(3):214-9. doi: 10.1055/s-0034-1387702.
17. Sobiecki JG, Appleby PN, Bradbury KE, Key TJ. High Compliance With Dietary Recommendations in a Cohort of Meat Eaters, Fish Eaters, Vegetarians, and Vegans: Results From the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Oxford Study. *Nutr Res* (2016) 36:464-77. doi: 10.1016/j.nutres.2015.12.016.
18. Documento SINU Sulla Dieta Vegetariana. Available at: <https://sinu.it/wp-content/uploads/2019/06/documento-diete-veg-esteso-finale-2018.pdf> (Accessed 25/10/2021).
19. Yeliosof O, Silverman LA. Veganism as a Cause of Iodine Deficient Hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* (2018) 31(1):91-4. doi: 10.1515/jpem-2017-0082.
20. Rutigliano I, De Filippo G, Campanozzi A. The Importance of Reducing Salt Intake in Children, While Respecting the Correct Iodine Supplementation. *The Pediatricians' Point of View. High Blood Press Cardiovasc Prev* (2020) 27:601-2. doi: 10.1007/s40292-020-00413-x.
21. König F, Andersson M, Hotz K, Aeberli I, Zimmermann MB. Ten Repeat Collections for Urinary Iodine From Spot Samples or 24-Hour Samples Are Needed to Reliably Estimate Individual Iodine Status in Women. *J Nutr* (2011) 141(11):2049-54. doi: 10.3945/jn.111.144071.
22. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of Iodine Nutrition in Populations: Past, Present, and Future. *Nutr Rev* (2012) 70(10):553-70. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00528.x.
23. Chen W, Wu Y, Lin L, Tan L, Shen J, Pearce EN, et al. 24-Hour Urine Samples Are More Reproducible Than Spot Urine Samples for Evaluation of Iodine Status in School-Age Children. *J Nutr* (2016) 146(1):142-6. doi: 10.3945/jn.115.215806.
24. Campanozzi A, Rutigliano I, Macchia PE, De Filippo G, Barbato A, Iacone R, et al. Iodine Deficiency Among Italian Children and Adolescents Assessed Through 24-Hour Urinary Iodine Excretion. *Am J Clin Nutr* (2019) 109(4):1080-7. doi: 10.1093/ajcn/nqy393.

Оригінал статті надруковано
у Front. Endocrinol. 13:929176.
doi: 10.3389/fendo.2022.929176

Conflict of interest. The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
Publisher's note. All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Gabriella Iannuzzo¹, Angelo Campanozzi², Viola Trevisani^{3,4}, Irene Rutigliano^{5,6}, Veronica Abate¹, Domenico Rendina¹, Gianpaolo De Filippo^{3,7}

¹Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Naples, Italy

²Pediatrics, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia, Foggia, Italy

³Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Hopital Robert-Debre, Service d'Endocrinologie-Diabetologie, Paris, France

⁴Post Graduate School of Pediatrics, Departement of Medical and Surgical Sciences of the Mothers, Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

⁵Pediatrics, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy

⁶PhD Student, University of Foggia, Foggia, Italy

⁷French Clinical Research Group in Adolescent Medicine and Health, Paris, France

Iodine requirements in pediatrics: from fetal life to adolescence

Abstract. The purpose of this mini-review is to present the current knowledge on iodine requirements in developmental age, from conception to adolescence. It is based on the analysis of updated national and international guidelines on iodine intake and the prevention of iodine deficiency. Health policy initiatives carried out in industrialized countries in previous decades have led to a dramatic

improvement in nutritional iodine status in the general population. However, the prevention of iodine deficit continues to be a concern, especially for vulnerable categories, like adolescents and pregnant women.

Keywords: iodine; iodine deficiency; pediatrics; adolescents; pregnancy; fetus

Біорегуляційний підхід у лікуванні вірусних інфекцій: ефективність і безпека, перевірені часом

За минулі десятиліття великої затребуваності в лікуванні низки захворювань і станів набув біорегуляційний підхід. У його основі лежить розуміння того, що організм — це не сукупність окремих органів, а цілісна система, де всі процеси взаємопов'язані. Саме поняття біорегуляційної медицини передбачає застосування комплексного системного підходу до профілактики, лікування й реабілітації хворих, при цьому системний підхід поєднують з підтриманням авторегуляції організму.

Метою біорегуляційної медицини є вплив на систему авторегуляції: з наукової точки зору — визнають взаємозв'язок і динамічність біологічних процесів, а з клінічного погляду — заохочується тактика індивідуалізованого, своєчасного, локалізованого, синергічного і комплексного застосування препаратів (<https://uabm.org>).

На сучасному фармацевтичному ринку України понад два десятиліття представлена широка лінійка комплексних біорегуляційних препаратів (КБП) компанії «Хеель ГмбХ» (Німеччина), назва якої походить від перших літер латинського виразу «*Herba est ex luce*» — «Рослина черпає силу зі світла». Одним із таких комплексних топ-препаратів є противірусний КБП Енгістол.

Енгістол — це універсальний противірусний імунокоректор, який здатен знижувати тривалість і тяжкість симптомів гострих вірусних інфекцій, а також має профілактичний потенціал захисту від повторних випадків і загострень хронічних інфекцій.

До складу препарату входять два основних активних компоненти, що одночасно представлені в аккорді різних потенцій:

— *Vincetoxicum hirundinaria* (ластовень лікарський), який сприяє стимуляції клітинного імунітету при симпатикотонічних реакціях судин під час гострих станів, що супроводжуються підвищенням температури тіла;

— *Sulfur* (сірка) здійснює коригуючий вплив на порушення фізіологічних та ферментативних функцій, відновлює дезінтоксикаційні властивості організму, застосовується у разі гіперактивності імунної системи, а також при гострих і хронічних станах (запалення органів дихання, катар верхніх дихальних шляхів, бронхіальна астма, пульсуючий головний біль тощо).

Отже, головною метою лікування Енгістолом є: по-перше, активізація і підтримання власних захисних систем організму, посилення вродженої імунної відповіді в разі вірусної інвазії, що в результаті сприяє зменшенню вираженості симптомів і прискоренню одужання; по-друге — потенційна профілактична користь щодо ураження новими вірусними інфекціями, а також подовження періоду ремісії хронічних захворювань.

Механізм дії Енгістолу

Ефективність дії препарату на компоненти імунної системи підтверджена низкою доклінічних експериментальних досліджень. Дослідження *in vitro* демонструють, що Енгістол в організмі людини посилює фагоцитарну активність гранулоцитів на 33,5% (Wagner H. et al., 1993). Інше дослідження *in vitro* демонструє, що застосування Енгістолу приводить до підвищення фагоцитарної активності на 20–40 % (залежно від розведення — 1 : 10 чи 1 : 100) за результатами трьох імунологічних тестів: гранулоцитарного тесту, тесту на виведення вугільного пилу і тесту біоломінесценції гранулоцитів (Wagner H. et al., 1986).

Подальше вивчення препарату *in vitro* продемонструвало, що він значно посилює експресію Т-лімфоцитів, які продукують інтерферон γ . Було показано, що після лікування Енгістолом відсоток Т-лімфоцитів, що продукують інтерферон гамма, у зразках крові 30 здорових добровольців збільшувався з 20,9 до 24 %. Таке збільшення відбувалось при всіх досліджуваних розведеннях Енгістолу та не мало дозозалежного ефекту. Отже, застосування Енгістолу підвищує активність основної клітинної ланки специфічної імунної відповіді, що забезпечує захист проти вірусних інфекцій (Enbergs H., 2006).

Інші дослідження показали, що Енгістол сприяє стимулюванню активності функції гранулоцитів, фагоцитів і нейтрофілів, а також посилює гуморальну відповідь (Denys A. et al., 1999; Siewierska K. et al., 1999).

Спираючись на дані попередніх та проведених власних досліджень, група науковців Oberbaum M. et al. (2005) роблять припущення, що Енгістол може впливати на вірусоспецифічні компоненти, які є необхідними для вірусної реплікації, але не вступаючи в безпосередню взаємодію з поверхневими білками вірусів.

Доказова база протівірусної дії Енгістолу

Велика кількість респіраторних вірусів — вірус грипу, респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ), риновірус та ін. — є збудниками респіраторних захворювань і сприяють погіршенню перебігу існуючих хронічних захворювань дихальних шляхів. Протівірусні засоби, які часто застосовують у таких випадках, можуть мати небажані побічні ефекти, тому їх призначення потребує врахування співвідношення користь/ризик, що є особливо актуальним для категорії найуразливіших пацієнтів — дітей, пацієнтів із хронічними захворюваннями, тяжкою коморбідною патологією та літніх осіб. До того ж у світі спостерігають резистентність до основних протівірусних препаратів, що з кожним роком невпинно зростає (Roxas M. et al., 2007). Отже, актуальність протівірусних засобів із доведеним профілем безпеки та хорошою переносимістю складно переоцінити (Oberbaum M. et al., 2005).

Базові дослідження *in vitro* продемонстрували дію Енгістолу проти таких вірусів, як **аденовірус типу 5, вірус простого герпесу типу 1 (ВПГ-1), РСВ, риновірус людини** (Oberbaum M. et al., 2005).

У роботі Schmiedel V. et al. (2006) порівнювали ефекти Енгістолу з ефектами традиційних лікарських засобів, які застосовують для лікування симптомів **респіраторних інфекцій дихальних шляхів** в умовах щоденної клінічної практики. У дослідження було включено 397 пацієнтів із симптомами респіраторної вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, які отримували Енгістол ($n = 175$) або популярні безрецептурні засоби — жарознижувальні/знеболювальні/протизапальні: парацетамол — 42 %, аспірин — 16 %, метамізол — 18 %, ібупрофен — 12 % ($n = 222$). Енгістол призначали тричі на добу. У результаті було показано, що Енгістол є ефективним у лікуванні вірусних інфекцій дихальних шляхів. Про поліпшення стану протягом 3 днів повідомила більша частка пацієнтів — 77,1 %, що застосовували Енгістол, порівняно з контрольною групою (61,7 %). Загальна ефективність препарату була порівнянна з такою при традиційній терапії.

У дослідженні *in vitro* Енгістол продемонстрував протівірусну дозозалежну дію щодо ДНК-вірусів — аденовірусу типу 5 (пригнічення на 73 %) і ВПГ-1 (пригнічення на 80 %). Крім того, протівірусну дію спостерігали і щодо РНК-вірусів — РСВ (пригнічення на 37 %) і риновірусу людини (пригнічення на 20 %). Важливо зауважити, що при застосуванні досліджуваних доз Енгістолу цитотоксичні або інші токсичні ефекти не спостерігали. Протівірусна дія препарату не залежала від активації клітинної інтерференової системи, що, на думку авторів дослідження, свідчить про його фактичну протівірусну дію (Oberbaum M. et al., 2005).

Дані Wronski S. et al., 2018, також підтверджують вплив Енгістолу на вроджену імунну відповідь. У дослідженні було показано сприятливий імуномодулюючий ефект Енгістолу під час раннього початку респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції (RSV) *in vivo*, опосередкований стимуляцією фагоцитозу макрофагів,

що призводить до зниження вродженої запальної відповіді з точки зору нейтрофілів і ранньої інфільтрації лімфоцитів, а також до зниження секреції запальних цитокінів.

Вивчення ефективності Енгістолу щодо профілактики грипу. У рамках рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження за участю 102 здорових чоловіків (військовослужбовців) віком 20–48 років було продемонстровано, що Енгістол може запобігати розвитку неускладнених вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів, що не реагують на лікування певними лікарськими засобами. Тривалість і тяжкість симптомів у групі Енгістолу була значно нижча, ніж у групі плацебо. Зокрема, спостерігали тенденцію до пізнішого розвитку першого випадку захворювання, як наслідок — тенденція до зниження кількості днів, проведених у відпустці через хворобу, грип або застуду, порівняно з плацебо (Heilmann A., 1994).

Профілактичний імуномодулюючий профіль Енгістолу продовжує ретельно вивчатись. Так, за попередніми результатами пілотного дослідження Yang D. et al., 2023, на моделі інфікування хом'яків SARS-CoV-2 *in vivo* дослідники дійшли висновку, що профілактичний прийом Енгістолу може зменшувати пошкодження легеневої тканини та запалення. Також показано, що препарат не чинить прямої протівірусної дії, не впливає на параметри клітин крові та масу тіла піддослідних тварин. Отримані попередні дані свідчать про те, що Енгістол може мати сприятливий імуномодулюючий ефект та зменшувати тяжкість перебігу захворювання при застосуванні окремо або як частина комбінованої терапії у пацієнтів з COVID-19.

Особливою категорією пацієнтів, яким може бути рекомендоване призначення КБП, є **особи з тяжкими хронічними захворюваннями дихальних шляхів, зокрема бронхіальною астмою (БА)**, оскільки кожен епізод респіраторної вірусної інфекції — це потенційний ризик загострення БА з ймовірністю тяжкого перебігу захворювання. З огляду на тяжкість основного захворювання, окрім корекції базової терапії астми, необхідне якомога ефективніше і безпечніше лікування респіраторної інфекції у таких хворих, а в ідеалі — її профілактика.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Matusiewicz R. (1997) вивчали ефективність і безпеку застосування Енгістолу в пацієнтів з бронхіальною астмою, залежних від прийому системних кортикостероїдів (СКС) — триамцинолону у дозуванні 4–8 мг/добу протягом мінімум 5 років. У дослідженні взяли участь 40 хворих віком від 24 до 48 років, 20 із них отримували Енгістол по 1 ампулі підшкірно кожні 5–7 днів, інші 20 — плацебо; тривалість лікування становила 7 міс. У результаті було показано, що додавання Енгістолу до стандартної схеми терапії БА позитивно вплинуло на загальний стан пацієнтів, поліпшило функцію зовнішнього дихання (за даними показників спірометрії). Слід зазначити, що внаслідок суттєвого покращення клінічного стану в пацієнтів групи Енгістолу були знижені середньодобові дози СКС з 6 до 3,0 мг, що, у свою чер-

гу, вплинуло на зменшення кількості ускладнень до-
готривалої гормональної терапії. Окрім того, після за-
вершення лікування препаратом Енгістол у пацієнтів
з БА було зареєстровано зменшення щорічної частоти
рецидивів інфекційних захворювань з 5–6 випадків
до лікування до 1–2 випадків, що, скоріш за все, обу-
мовлено специфічною стимулюючою дією Енгістолу
на здатність гранулоцитів до міграції. У пацієнтів групи
Енгістолу показник міграційної здатності гранулоци-
тів виріс. Варто підкреслити, що при використанні
Енгістолу з препаратами базової терапії БА жодних
негативних ефектів не спостерігали.

Цитомегаловірусна (ЦМВ) інфекція особливого
значення набуває у вагітних, оскільки супроводжується
високою частотою передачі вірусу від матері до плода
(25–75 % випадків), що збільшує ризик тяжкої перина-
тальної патології. В одному з досліджень вивчали ефек-
тивність і безпеку застосування Енгістолу у вагітних із
гострою формою ЦМВ-інфекції на 17–35-му тижнях
вагітності. Пацієнтки отримували Енгістол по 1 та-
блетці тричі на добу протягом 2 тиж. Після закінчення
терапії в жодній пацієнтки специфічного IgM до ЦМВ
у крові виявлено не було, а середній титр специфічних
IgG до ЦМВ вірогідно знизився з $0,8480 \pm 0,0184$ (до лі-
кування) до $0,4790 \pm 0,0141$ ($p < 0,01$), що свідчить про
зняття гостроти процесу. Під час обстеження новона-
роджених цієї групи жінок не було виявлено ні клініч-
них, ні серологічних ознак ЦМВ-інфекції. Препарат
характеризувався доброю переносимістю.

Дослідження П.М. Баскакова зі співавт. (2003)
і В.Ф. Струк зі співавт. (2005) за участю вагітних із
підтвердженою ЦМВ-інфекцією, які застосовували
КБП, зокрема Енгістол у комбінації з Ехінацеєю ком-
позитум С, показали як клінічну, так і лабораторну
ефективність лікування. У жодній пацієнтки не спо-
стерігали небажаних побічних явищ унаслідок при-
йому КБП.

В основі **терапії вірусних гепатитів** лежить при-
гнічення реплікації вірусу, уповільнення прогресу-
вання процесу і корекція порушень функцій печінки.
Реальний клінічний досвід демонструє, що загально-
прийняте традиційне медикаментозне лікування не
завжди забезпечує досягнення всіх зазначених цілей,
до того ж характеризується доволі складною переноси-

містю і виявляє серйозний вплив на організм пацієнта.
Отже, з огляду на патогенетичні особливості вірусних
гепатитів та їх складне лікування застосування КБП у
їх комплексній терапії є обґрунтованим і фізіологічно
виправданим і чинить значну дезінтоксикаційну, імун-
номодулювальну, антиоксидантну та репаративну дію
(Вовк А.Д. і співавт., 2006).

Досвід застосування КБП у лікуванні вірусного
гепатиту С було раніше описано в роботі А.Д. Вовк
і співавт. (2003), вірусного гепатиту В і мікст-гепатитів
В+С — у роботі Б.К. Шамугія (2003). У дослідженнях
було показано, що призначення Енгістолу сприяло по-
ліпшенню якості життя пацієнтів, скороченню трива-
лості клініко-лабораторних синдромів захворювання
(інтоксикації, жовтяниці, гепатомегалії, цитолізу), у
хворих із гострими формами — зменшенню ймовірнос-
ті хронізації процесу.

Режими застосування препарату
Енгістол

Задля максимальної зручності застосування Енгіс-
тол випускають у двох лікарських формах:

- таблетки сублінгвальні;
- ампули з розчином для внутрішньом'язових, під-
шкірних, внутрішньовенних (струминно) ін'єкцій.

Енгістол (таблетки) рекомендований до застосу-
вання дітям від народження, препарат не впливає на
швидкість реакції під час керування автотранспортом
або механізмами, що потребують точної координації.
Можливі режими застосування наведено в табл. 1.

У клінічних дослідженнях спостерігали поліпшен-
ня симптомів вже через 4 дні лікування незалежно від
застосовуваної лікарської форми (Herzberger G. et al.,
1997; Torbicka E. et al., 1998; Schmiedel V. et al., 2006). З
метою профілактики грипу та ГРВІ рекомендовано за-
стосування Енгістолу у відповідних вікових дозуваннях
протягом епідемічного сезону (табл. 2). Загальна три-
валість курсу лікування становить 2–4 тижні.

Висновки

КБП Енгістол застосовують для активації неспеци-
фічної імунної системи, зокрема при інфікуванні рес-
піраторними вірусами, вірусом грипу і вірусних захво-
рюваннях загалом.

Таблиця 1. Спосіб застосування та дози Енгістолу

Таблетки	Розчин для ін'єкцій
Стандартне дозування (якщо не призначено інакше)	
Дорослі та діти з 12 років	
1 таблетка 3 рази на добу	1 ампула (1,1 мл) 1–3 рази на тиждень
Діти	
6–12 років: 3/4 таблетки 3 р/добу	З 6 років: 1 ампула (1,1 мл) 1–3 р/тиждень
1–6 років: 1/2 таблетки 3 р/добу	
До 1 року: 1/4 таблетки 3 р /добу	
Дозування у разі гострого початку захворювання або початкове дозування	
РВД* кожні 15 хвилин протягом перших 2 годин	1 ампула щоденно протягом 3–5 днів**

Примітки: * — РВД, разова вікова доза; ** — дорослим і дітям з 6 років.

Таблиця 2. Застосування Енгістолу з метою профілактики грипу та ГРВІ

Протягом усього осінньо-зимового періоду
— Таблетки: РВД* — 1 р/добу (вранці) або — розчин для ін'єкцій: РВД — внутрішньом'язово (в/м), підшкірно (п/ш) 1 р/тиждень
Період епідемії грипу та ГРВІ
— Таблетки: РВД — 2 р/добу (вранці та ввечері) або — розчин для ін'єкцій: РВД — в/м, п/ш 2 р/тиждень**
Екстрена профілактика (контакт з хворим)
— Таблетки: РВД — 3 р/добу або — розчин для ін'єкцій: РВД — в/м, п/ш 3 р/тиждень**

Примітки: * — РВД, разова вікова доза; ** — дорослим і дітям з 6 років.

Основні властивості препарату:

- ефективний у лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів;
- сприяє профілактиці респіраторних інфекцій за наявності тяжких хронічних респіраторних захворювань, таких як БА;
- підсилює функції вродженої імунної системи, що відіграють важливу роль у відповіді на вірусні інфекції;
- збільшує кількість і активність фагоцитів, обмежуючи ранню інфільтрацію запальними клітинами і зменшуючи вивільнення запальних цитокінів;
- збільшує рівень клітин, що виробляють ІФН-γ (Т-лімфоцитів) та ІФН-α;
- характеризується противірусною активністю і підтримує імунний захист організму;
- може безпечно застосовуватись у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими натуральними і традиційними лікарськими засобами;
- демонструє ефективність на рівні зі стандартними лікарськими засобами, які використовують при гострих

симптомах, пов'язаних з респіраторними вірусними інфекціями, і потенційно сприяє швидшому відновленню;

- повідомлення про побічні ефекти дуже рідкісні, відсутні значущі протипоказання і відомості про взаємодію з лікарськими засобами. Має добру переносимість;
- може застосовуватися в людей різного віку, у тому числі в дітей і немовлят;
- підходить для тривалого застосування.

Отже, Енгістол — це безпечний та ефективний противірусний імунокоректор, що має доведені широкі можливості для застосування в клінічній практиці у дітей та дорослих осіб як у вигляді монотерапії, так і у складі комплексного лікування вірусних інфекцій різної етіології. Історія клінічного застосування Енгістолу налічує понад 60 років, препарат з успіхом продається в більш ніж 50 країнах світу та має загальний обсяг продажу понад мільйон упаковок щороку.

Підготувала А. Пантазі

Список літератури в редакції ■

V.S. Berezenko¹, Yu.I. Proshchenko¹, Kh.Z. Mykhayluk², M.B. Dyba², O.M. Tkalik²,
Yu.O. Savenko¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Primary exocrine pancreatic insufficiency in children (a clinical case of Shwachman-Diamond syndrome)

Abstract. *The purpose of the article is to increase the vigilance of clinicians in various fields of medicine to Shwachman-Diamond syndrome in children and to raise awareness of its clinical manifestations, diagnosis and treatment using the example of the case study. An empirical, descriptive study of a clinical case of Shwachman-Diamond syndrome in a child was conducted. In addition, the literature data from PubMed, Medscape, and CDC were analyzed. Shwachman-Diamond syndrome is an autosomal recessive disease characterized by absolute exocrine pancreatic insufficiency and is the second most common form of primary exocrine pancreatic insufficiency. The diagnosis is made in the presence of a characteristic combination of exocrine pancreatic function disorders, hematologic manifestations (neutropenia, thrombocytopenia, anemia), skeletal abnormalities and is confirmed by molecular genetic testing (mutation in the SBDS gene, which is localized on 7q or 11 and inversion of the 9th chromosome pair). Early diagnosis and timely treatment prevent the onset of adverse symptoms and disability. Treatment is complex and syndromic and includes dietary therapy, enzyme replacement therapy, supplementation with fat-soluble vitamins and correction of hematologic disorders.*

Keywords: Shwachman-Diamond Syndrome; exocrine pancreatic insufficiency; neutropenia; skeletal abnormalities

Introduction

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a pathological condition characterized by the loss of pancreatic exocrine function, including a decrease in digestive enzymes and bicarbonate secretion, which leads to impaired digestion (malnutrition) and absorption of nutrients (malabsorption), and is clinically manifested by steatorrhea, weight loss and decreased quality of life. EPI is divided into primary (develops as a result of pancreatic diseases: cystic fibrosis, chronic pancreatitis, genetic diseases) and secondary (pancreatic dysfunction occurs in the normal state of the organ parenchyma or decreased enzyme secretion) (Table 1) [1, 4, 5, 8, 10].

Shwachman-Diamond syndrome (SDS) is an autosomal recessive disease characterized by absolute exocrine pancreatic insufficiency, which occurs in 1 : 50,000 — 1 : 76,000 newborns and is the second most common form

of primary pancreatic enzyme deficiency. SDS is associated with a mutation of a gene localized on chromosome 7q encoding SBDS protein, which is widely expressed in the body in various organ systems: liver, lungs, kidneys, brain, eye tissue, and most of all in pancreatic cells, bones and bone marrow. Patients with SDS have fatty replacement of acinar cells in the pancreas, which leads to exocrine insufficiency. The origin of pathological changes in SDS is not fully understood, but multisystem disorders of the cell cytoskeleton have been identified that determine the exocrine function of the glands, chondrocyte function, and neutrophil chemotaxis. The clinical picture of SDS is mainly characterized by the presence of symptoms of EPI and hematologic disorders. A triad of symptoms is characteristic of SDS: EPI, skeletal abnormalities, and bone marrow dysfunction. In addition, patients may have growth failure, cardiac abnormalities, immune system dysfunction, and hematologic disorders [1, 11].

The digestive system damage in SDS is characterized by the presence of EPI, which is diagnosed in 90 % of cases at 1 year of age and manifests itself as malnutrition and malabsorption, deficiency of fat-soluble vitamins (Table 2) and, as a result, physical developmental delay and can be transient and spontaneously disappear (mainly during the first 4 years of life). Malabsorption usually occurs when pancreatic secretion decreases by less than 10 % and is clinically manifested by steatorrhea. Impaired fat assimilation in EPI occurs much faster than that of proteins and starch, which may be due to an earlier decrease in lipase secretion compared to amylase and protease, faster destruction of lipase in the intestinal lumen, and the fact that lipid digestion in humans is almost entirely due to pancreatic lipase, while lipolytic enzymes of gastric origin contribute little to lipid digestion. In addition, in case of EPI, there is a decrease in bile secretion, which can further impair digestion and absorption of lipids. Therefore, steatorrhea is the main and early symptom of exocrine pancreatic insufficiency. It is often accompanied by diarrhea and accelerated or slowed orocecal tract transit. Accelerated transit can cause insufficient mixing of food with bile acids and digestive enzymes, and lead to a decrease in the duration of contact between the chyme and the intestinal mucosa, resulting in diarrhea. Slowed orocecal transit time increases the risk of excessive growth of intestinal bacteria and secondary absorption disorders. According to literature, during histological examination, fatty replacement of the pancreatic acini with preserved Langerhans islets and ductal histoarchitectonics is noted [1, 4, 5, 10, 11].

Most young children with SDS are characterized by liver damage, which can range from asymptomatic elevation of transaminases, hepatomegaly, fatty liver infiltration to the formation of chronic liver disease with the development of liver fibrosis and cirrhosis [1, 3, 7].

Changes in blood chemistry are common in patients with SDS and are usually limited to elevated aminotransferases (54–100 %) and sometimes alkaline phosphatase. Bilirubin and GGT levels remain within normal limits in most cases. According to studies, a moderate (< 5 normal) increase in aminotransferases is detected in most patients (38–84 %). 56–67 % of patients who were observed for a long time showed normalization of transaminases by the age of 3 years, 33 % had improvement and 11 % remained moderately high [1, 3, 7].

Hepatomegaly is reported in more than half of patients and is usually more common in younger children. The liver is moderately enlarged and tends to normalize in most cases by the age of 3 years (85–86 %), similar to aminotransferases. Histological changes in liver biopsy include various degrees and combinations of fatty infiltration, cellular inflammation, and fibrosis. Steatosis, according to the literature, can be microvesicular, macrovesicular, and mixed, and usually develops on the background of concomitant malnutrition or infectious complications. The inflammatory cell infiltrate is usually moderate and localized in the portal and periportal areas. More often, according to literature, portal or periportal fibrosis is observed. Liver cirrhosis in SDS is very rare, although 6 cases have been described in the literature: 4 of them in children aged 12–14 years, 1 case in a 2-year-old child and 1 case in a 16-month-old child. The case of early neonatal liver cirrhosis with the development of acute liver failure in a newborn boy born from a third-degree consanguineous marriage is also worthy of attention (genetic testing showed the presence of a pathogenic variant of the SBDS gene with a homozygous mutation SDS-1 (OMIM 260400)) [1–3, 7].

The pancreas and liver have a common embryonic origin, and the progenitor cells of these organs may share many

Table 1. Classification of exocrine pancreatic insufficiency [4, 8, 10]

Causes	Mechanism	Nosological forms
Primary (pancreatic)	Reduced secretory function of the pancreas due to a decrease in the parenchyma of the organ	1. Genetic diseases: — cystic fibrosis; — Shwachman-Diamond syndrome; — Johanson-Blizzard syndrome; — Pearson syndrome; — Jeune syndrome. 2. Chronic pancreatitis. 3. Autoimmune pancreatitis. 4. Anomalies of the pancreas development: — agenesis and hypoplasia of the pancreas; — pancreatic resection; — isolated congenital enzyme deficiency
Secondary (non-pancreatic)	Pancreatic dysfunction with normal organ parenchyma or decreased enzyme secretion	1. Pathology of the small intestinal mucosa (reduced cholecystokinin stimulation): — celiac disease; — inflammatory bowel diseases. 2. Motor-secretory asynchrony: — surgical interventions on the upper gastrointestinal tract, diseases of the operated stomach. 3. Inactivation of pancreatic lipase: — hyperacidity; — Zollinger-Ellison syndrome. 4. Malnutrition

phenotypic and functional features, which may help explain why pancreatic and liver function improves over time in patients with SDS. However, the mechanism of improvement remains completely unclear [3, 7].

The hematologic manifestations of SDS include neutropenia ($\leq 1.5 \times 10^9$, hyposegmentation of mature neutrophils, decreased chemotactic activity), which occurs in almost all patients from birth. Cyclic neutropenia (every 3 years) is characteristic of 2/3 of children, while the rest have permanent neutropenia. Neutropenia in SDS is explained by the presence of a double defect at the level of stem cells and bone marrow stroma cells. Thrombocytopenia and hyporegenerative anemia (normochromic or macrocytic, with an increased level of fetal hemoglobin) are reported in 25–90 and 80 % of patients, respectively. Reduced serum iron content is also characteristic, which, according to the literature, is noted in 25 % of patients [1, 5, 11].

It should be noted that patients with SDS are prone to manifestation of myeloproliferative diseases. According to the literature, the risk of developing myeloblastic leukemia is 25 %, acute leukemia — about 5 % (acute myeloblastic, lymphoblastic and juvenile myeloid leukemia) [1, 5, 11].

Bone skeletal abnormalities are characterized by skeletal dysplasia, which is usually manifested by metaphyseal changes in the long tubular bones and rib-chondral joints, which can lead to coxa vara and genu varum and systemic

osteoporosis, which are described in 45 % of patients. As a result of changes in the bone skeleton, physical development is delayed as early as the second year of life, and with age, short stature progresses to dwarfism. According to the literature, manifestations such as polydactyly and syndactyly are very rare. In addition, the pathology of the oral cavity and teeth is characteristic (delayed tooth eruption, dental tissue dysplasia, impaired mineralization of tooth enamel and increased risk of periodontal disease) [1, 5, 11].

Other manifestations of SDS include abnormalities of the kidneys, eyes, skin, endocrine function of the pancreas, immune system, heart, nervous system, and craniofacial structures [1–3].

Diagnosis. The diagnosis of SDS is made according to clinical and molecular diagnostic criteria (Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome) (Table 3) [1, 8].

Treatment. Treatment of SDS is complex and syndromic and includes dietary therapy according to nutritional status, enzyme replacement therapy, supplementation with fat-soluble vitamins under control of their serum levels and correction of hematologic disorders (in case of persistent neutropenia, administration of granulocyte colony-stimulating factor, vitamin K, platelet transfusion, correction of anemia, hematopoietic stem cell transplantation).

Purpose. To increase the vigilance of clinicians in various fields of medicine to Shwachman-Diamond syndrome

Table 2. Clinical signs of deficiency of fat-soluble vitamins and their normal values in blood serum

Vitamins	Symptoms of deficiency	Normative values in blood serum
A	Xerophthalmia and night blindness, corneal opacity and dry conjunctiva	30–72 ng/ml
E	Neurological disorders: ataxia, dysarthria, lower limb areflexia and peripheral neuropathy	> 0.7 mg/dL
D	Bone mineralization disorders, growth disorders, osteomalacia, bone deformities	> 30 ng/ml (75 nmol/L)
K	Coagulopathy	Normative data of prothrombin time

Table 3. Diagnosis of Shwachman-Diamond syndrome [1, 8]

Methods	Characteristic disorders
Diagnosis of hematologic changes	— Neutropenia $\leq 1.5 \times 10^9$ diagnosed twice within 3 months. — Cytopenia confirmed twice within 3 months. Additional studies: persistent elevation of hemoglobin F (at least twice within 3 months), persistent erythrocytic macrocytosis (at least twice within 3 months) not associated with hemolysis or nutritional deficiencies. Myelogram: dysplastic changes in the bone marrow with increased fat deposition, the number of myelocaryocytes may vary, delayed neutrophil maturation
Diagnosis of EPI	— Decreased pancreatic enzymes according to age (fecal elastase, serum trypsinogen ($< 6 \mu\text{g/L}$), serum (iso)amylase, serum lipase). Additional studies: 72-hour steatorrhea study, decreased levels of at least 2 fat-soluble vitamins (A, D, E, K), presence of pancreatic lipomatosis (confirmed by ultrasound, CT, MRI)
Additional examinations	Bone tissue abnormalities. The presence of a first-degree family member diagnosed with SDS
Genetic testing	Shwachman-Diamond syndrome is characterized by a mutation in the SBDS gene, which is localized on 7q and is present in 90 % of patients. In addition, mutations on 11 chromosome and inversion of the 9 th chromosome pair are also associated with this pathology

in children and to raise awareness of its clinical manifestations, diagnosis and treatment.

An empirical, descriptive study of a clinical case of Shwachman-Diamond syndrome in a child was conducted. In addition, the literature data from PubMed, Medscape, and CDC were analyzed.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained for this clinical case report.

Clinical case report

Boy A., 1 year 11 months old. He was born at 37–38 weeks with a body weight of 2700 grams, from the first delivery and the first pregnancy, which was complicated by premature placental maturation (at 30–31 weeks of gestation). At the age of 1 month, the boy was diagnosed with left-sided renal pelvis ectasia and pyelocalicoectasia on the right. In the first year of life, he repeatedly suffered from acute respiratory viral infections, at the age of 6 months was hospitalized with a diagnosis of acute obstructive bronchitis, at 7 months — acute simple bronchitis, at 1 year 6 months — left-sided community-acquired pneumonia. In addition, at 1 year of age, neuropsychiatric developmental disorders were noted: neuropsychological developmental delay, syndrome of liquor-dynamic and motor disorders in the form of muscle hypotension, external hydrocephalus and retinal angiopathy of both eyes. An orthopedic examination at the age of 1 year revealed congenital deformity of the chest.

At the age of 1 year 3 months, elevated transaminases were first detected: ALT 187 U/l, AST 194 U/l, alkaline phosphatase 329 U/l (normal up to 244), LDH 704 U/l, lactate 2.52 mmol/l (normal up to 2.2), folic acid above 24.0 ng/ml (normal up to 1.0), homocysteine 6.96 μ mol/l (normal up to 15). At the age of 1 year 11 months, the child was admitted to the Department of hepatology and comorbidities in children at the State Institution “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” with a diagnosis of “exocrine pancreatic insufficiency? cryptogenic hepatitis?” Upon admission, the following raised concerns: mushy stools 2–3 times a day in large quantities, mostly in the morning, poor weight gain from an early age, elevated liver function tests.

During the examination, a delay in physical development was noted: Z-score of weight/age: -1.62 (below average), Z-score of height/age: -2.51 (low), Z-score of BMI/age: -0.02 (average), body mass index: 15.7. The skin was pale with a gray tint, periorbital cyanosis was noted. Visible mucous membranes are pale, clean. Examination of the chest revealed a keeled deformity of the chest. No pathologies of the respiratory and cardiovascular systems were found. The size of the liver and spleen are within the age-related norm. The kidneys are not accessible to palpation, Pasternatsky symptom is negative on both sides. Diuresis is sufficient, urine is straw yellow. Stools are irregular, unformed, 2–3 times a day. No muscle tone and strength disorders were detected.

According to laboratory and instrumental examination, complete blood count was characterized by neutropenia: erythrocytes $4.68 \times 10^{12}/l$, Hb 26 g/l, leukocytes $6.2 \times 10^9/l$ (neutrophils 9.5 %, lymphocytes 70.1 %, monocytes 18.0 %, eosinophils 0.1 %, basophils 1.5 %), platelets 312×10^9 .

Biochemical blood test: bilirubin 8.6 μ mol/l, alkaline phosphatase 209 U/l (normal < 644 U/l), total protein 69.6 g/l (normal 65–85 g/l), GGT 16 U/l (normal < 23 U/l), ALT 121 U/l (normal up to 41 U/l), AST 162 U/l (normal up to 37 U/l), creatinine 0.051 μ mol/l, urea 5.06 mmol/l, cholesterol 2.83 nmol/l, lipase 21 U/l (normal 22–48), pancreatic amylase < 5 U/l (13–53), fecal elastase < 20.60 mg/g (normal more than 200).

Lipidogram values are within normal limits.

During the examination of the child, cystic fibrosis (sweat chlorides 28.8 mEq/l), alpha-1-antitrypsin deficiency (according to the research data, 1.14 (0.9–2.0) g/l), inflammatory bowel disease (fecal calprotectin — 31 μ g/g (normal up to 50)) were excluded.

Markers of viral hepatitis were excluded: HbsAg-negative, anti-HCV-negative.

The presence of latent iron deficiency was detected: serum iron 5.76 mmol/L (7.2–17.9), ferritin 15 ng/ml (30–400).

There were no signs of lipid profile and hemostasis disorders. 25-hydroxyvitamin D was 56.9 nmol/l (insufficient level).

Immunological blood test: changes in the subpopulations of T-helper (CD3+CD4+) 25.9 % (32–45); T-hel-

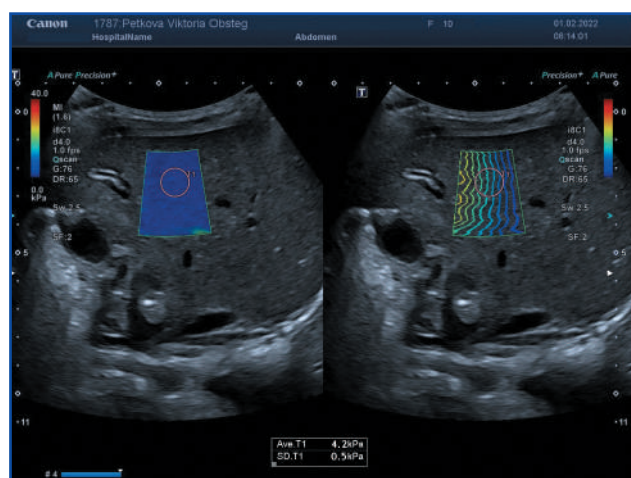


Figure 1. Shear wave elastography of the liver parenchyma

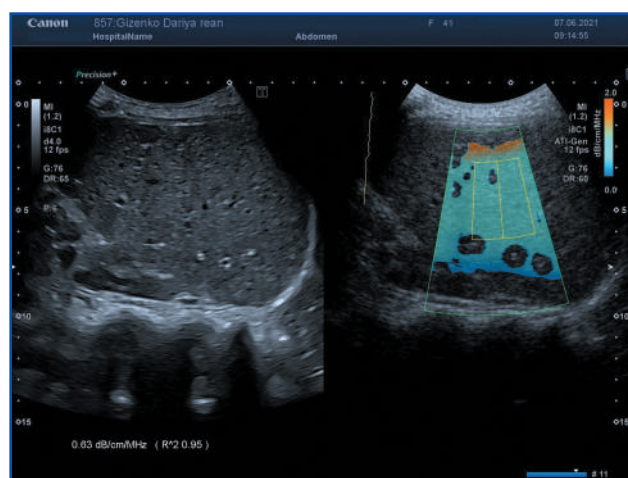


Figure 2. Steatometry of the liver parenchyma

per (CD3+CD4+) $1.15 \times 10^9/l$ (7.0–2.8) and the ratio of CD3+CD4+/CD3+CD8+ was 0.76 (1.0–2.5); B-lymphocytes (CD19+) 13.7 % (16–28).

Coprogram: light brown feces, soft, unformed. Microscopic examination: muscle fibers not detected, vegetable fiber 8–10 in FOV, starch grains 15–20 in FOV, iodophilic flora — a large number, leukocytes 4–6 in FOV, n/f +++++, triple phosphate crystals 4–8 in FOV, Gregersen reaction was negative.

During the abdominal ultrasound, signs of diffuse changes in the liver parenchyma, bilateral pyelectasis were detected. Shear wave elastography of the liver parenchyma revealed the following: median liver stiffness was 4.2 kPa with an interquartile interval of 1.0 kPa (within normal limits) (Fig. 1). Steatometry of the liver parenchyma: liver attenuation index was 0.63 dB/cm/MHz (within normal limits).

Electrocardiography revealed sinus tachycardia.

In accordance with national and international guidelines, the boy underwent a molecular genetic study of exons 1, 2, 4, 5 and adjacent intron regions of the SBDS gene: Shwachman-Diamond syndrome, OMIM 260400, autosomal recessive type of inheritance, transcript MN_016038.3. Two pathogenic variants in the heterozygous state described in HGMD were detected: c.258+2T>C (SS030125) c.183_184delTAinsCT (CP035464 p.Lys62*).

Based on the results of clinical, laboratory, instrumental and genetic examination, the final diagnosis was made: Shwachman-Diamond syndrome, autosomal recessive type of inheritance (p.258+2T>C(SS030125) p.183_184delTAinsCT (CP035464 p.Lys62*)). Keel chest deformity. Protein calorie deficiency of the first degree of severity.

The following treatment was prescribed: enzyme replacement therapy according to lipase per 1 kg of weight, ursodeoxycholic acid, calcium, iron and vitamin D supplementation. The child was consulted by a nutritionist and provided with nutritional recommendations. It was recommended to monitor the indicators of fat-soluble vitamins with their subsequent correction.

Conclusions

Thus, Shwachman-Diamond syndrome is an autosomal recessive disease characterized by absolute exocrine pancreatic insufficiency and is the second most common form of primary exocrine pancreatic insufficiency. The diagnosis is made in the presence of a characteristic combination of exocrine pancreatic insufficiency disorders, hematologic manifestations (neutropenia, thrombocytopenia, anemia),

skeletal abnormalities and is confirmed by molecular genetic testing (mutation in the SBDS gene, which is localized on 7q or 11 and inversion of the 9th chromosome pair). Early diagnosis and timely treatment prevent the onset of adverse symptoms and disability. Treatment is complex and syndromic and includes dietary therapy, enzyme replacement therapy, supplementation with fat-soluble vitamins and correction of hematologic disorders.

References

1. Цимбаліста О.Л., Вовк З.В. Синдром Швахмана-Даймонда: клініка, діагностика, принципи лікування (лекція). *Современная Педиатрия*. 2018;6(94):103–107. doi: 10.15574/SP.2018.94.103.
2. Reddy T., Rakesh K., Alimelu M. An Unusual Presentation of Extremely Early Neonatal Cirrhosis in Shwachman-Diamond Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2023 May 5;15(5):e38583. doi: 10.7759/cureus.38583.
3. Camacho S.M., McLoughlin L., Nowicki M.J. Cirrhosis complicating Shwachman-Diamond syndrome: A case report. *World J Clin Cases*. 2019 Jun 26;7(12):1456–1460. doi: 10.12998/wjcc.v7.i12.1456.
4. Phillips M.E., Hopper A.D., Leeds J.S. et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 Jun;8(1):e000643. doi: 10.1136/bmj-gast-2021-000643.
5. Dror Y., Donadieu J., Koglmeier J. et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 2011 Dec;1242:40–55. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06349.x.
6. Taylor C.J., Chen K., Horvath K. et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jul;61(1):144–53. doi: 10.1097/MPG.0000000000000830.
7. Lawal O., Mathur N., Eapi S. et al. Liver and Cardiac Involvement in Shwachman-Diamond Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2020 Jan;12(1):e6676. doi: 10.7759/cureus.6676.
8. Sankaraman S., Schindler T., Sferra T., Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children. *Nutrition in Clinical Practice*. 2019 Oct;34 (Suppl 1):S27–S42. doi: 10.1002/necp.10388.
9. Zheng Y., Mostamand S. Nutrition in children with exocrine pancreatic insufficiency. *Front Pediatr*. 2023;11:943649. doi: 10.3389/fped.2023.943649.
10. Struyvenberg M., Martin C., Freedman S. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency — breaking the myths. *BMC Med*. 2017;15:29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.
11. Farooqui S., Ward R., Aziz M. *Shwachman-Diamond Syndrome*. StatPearls Publishing. 2024 Jan.

Received 01.09.2024

Revised 12.09.2024

Accepted 20.09.2024 ■

Information about authors

Valentyna S. Berezenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Pediatria1nmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>

Yuliia I. Proshchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vorobienko@gmail.com, proshchenko.ju@outlook.com; phone: +380 (95) 552-23-33; <https://orcid.org/0000-0002-3984-3609>

Khrystyna Z. Mykhayluk, PhD in Medicine, Pediatrician, Pediatric Gastroenterologist, Head of the Department of Hepatology and Comorbidities in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6720-6674>

Maryna B. Dyba, PhD in Medicine, Pediatrician, Pediatric Gastroenterologist, Department of Hepatology and Comorbidities in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9463-7867>

Olena M. Tkaliuk, PhD in Medicine, Pediatrician, Pediatric Gastroenterologist, Department of Hepatology and Comorbidities in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5449-8399>

Yuliia O. Savenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Pediatra1nmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5224-1610>

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 using the resources of the project authors.

Authors' contribution. Valentyna S. Berezenko — study concept and design; Yuliia I. Proshchenko — collection and processing of materials, data analysis, text writing; Khrystyna Z. Mykhayluk, Maryna B. Dyba — collection and processing of materials; Olena M. Tkaliuk, Yuliia O. Savenko — collection of materials and data analysis.

Березенко В.С.¹, Проценко Ю.І.¹, Михайлюк Х.З.², Діба М.Б.², Ткалик О.М.², Савенко Ю.О.¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна

Первинна екзокринна недостатність підшлункової залози в дітей (клінічний випадок синдрому Швахмана — Даймонда)

Резюме. Метою цієї статті було на прикладі клінічного випадку підвищити настороженість клініцистів різних галузей медицини щодо синдрому Швахмана — Даймонда в дітей і покращити обізнаність про його клінічні прояви, діагностику й лікування. Проведено емпіричне, описове дослідження клінічного випадку синдрому Швахмана — Даймонда в дитини. Також проаналізовано літературні дані PubMed, Medscape, CDC. Синдром Швахмана — Даймонда є автосомно-рецесивним захворюванням, яке характеризується абсолютною екзокринною недостатністю підшлункової залози і є другою за поширеністю формою первинної екзокринної недостатності підшлункової залози. Діагноз встановлюється при наявності характерної комбінації порушень екзокринної функції

підшлункової залози, гематологічних проявів (нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія), аномалій скелета й підтверджується молекулярно-генетичним дослідженням (мутація в гені SBDS, що локалізований на 7q або 11-й хромосомі, та інверсія 9-ї пари хромосом). Рання діагностика та своєчасна терапія запобігають появі несприятливих симптомів та інвалідизації хворого. Лікування є комплексним і посиндромним та включає в себе дієтотерапію, замісну ферментотерапію, підтримку жиророзчинними вітамінами й корекцію гематологічних порушень.

Ключові слова: синдром Швахмана — Даймонда; екзокринна недостатність підшлункової залози; нейтропенія; деформації скелета



УДК 616-056.7:575.224.2:616-097-07-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.7.2024.1760>

Шварацька О.В., Калічевська М.В., Клименко О.В., Таран О.М., Клімова О.В.,
Віленський Я.В., Плеханова Т.М., Мавропуло Т.К.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Автозапальні захворювання. Частина 1: концепт, класифікація, імунобіологія, діагностика

Резюме. Системні автозапальні захворювання (САЗЗ) — це група спадкових моногенних захворювань, що характеризуються порушеннями регуляції вродженого імунітету, які спричиняють надмірну активацію шляхів запалення. Водночас наразі визнається, що молекулярні механізми, характерні для автозапалення, також залучені до патогенезу низки автоімунних та імунодефіцитних станів. Метою цього наукового огляду була систематизація актуальних уявлень про автозапальні захворювання для підвищення обізнаності лікарів практичної медицини щодо них, яка є суттєво меншою, ніж щодо інших категорій імунної дисфункції. Пошук інформації за останні 10 років здійснювався у базах даних Web of Science, Scopus, PubMed Central®, Google Scholar за такими ключовими словами: *autoinflammatory diseases, autoinflammatory syndromes, autoinflammation*. В огляді висвітлено історичну еволюцію уявлень про імунопатогенез автозапалення від часу впровадження концепту 1999 року: від інтерлейкін(ІЛ)-1-центричної парадигми до визначення значущої ролі інших сигнальних шляхів; розглянуто місце автозапалення у спектрі імунологічних розладів. Також наведено актуальні наукові дані про імунобіологічну основу автозапалення — інфламасомний, інтерфероновий та залежний від ядерного фактора капта В (NFκB) сигнальні шляхи, з висвітленням ролі внутрішньоклітинних сенсорних білків, інфламасом, газ-дерміну D, ІЛ-1β, ІЛ-18 та ІЛ-36, NFκB, фактора некрозу пухлини, інтерферонів 1-го типу тощо. Відповідно до основного молекулярного патогенезу захворювання нещодавно було запропоновано виокремлювати наступні класифікаційні категорії САЗЗ: інфламасомопатії й інші синдроми посилення сигналу ІЛ-1, інтерферонопатії, релопатії, розлади фолдингу білка та синдроми стресу ендоплазматичного ретикулуму, інші розлади цитокінової сигналізації та комплементопатії. В огляді також обговорено діагностичні виклики та подано сучасні наукові рекомендації щодо діагностики САЗЗ з висвітленням відмінних рис класичних автозапальних розладів і наявного потенціалу діагностичних тестів.

Ключові слова: автозапалення; автозапальні захворювання; інфламасомопатії; інтерферонопатії; релопатії; огляд

Вступ

Системні автозапальні захворювання (САЗЗ) — це група гіперзапальних станів, що характеризуються аномальною активацією механізмів реалізації запалення й імунною дисрегуляцією переважно у вродженій ланці імунної системи, але з незначними або відсутніми ознаками антиген-спрямованого автоімунного процесу [1–3].

В останнє десятиріччя значний прогрес у молекулярній генетиці дозволив ідентифікувати нові мутації, які стосуються ключових механізмів розвитку запалення, що сприяло кращому розумінню патогенезу автозапальних станів, а також привело до розробки біологічних засобів лікування, націлених на окремі цитокіни [4]. Станом на 2023 рік було описано більш ніж 50 моногенних САЗЗ [5] та відкрито понад 30 но-

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Шварацька Ольга Вікторівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії 3 та неонатології, Дніпровський державний медичний університет, вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: olbelava@gmail.com; тел. +380 (95) 682-01-47

For correspondence: Olha Shvaratska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, V. Vernadsky st. 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: olbelava@gmail.com; tel. +380 (95) 682-01-47

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

вих генів, асоційованих з автозапаленням [4, 6]. Роботи з категоризації цієї групи імунологічних розладів, моніторингу та реєстрації нових САЗЗ виконують міжнародні професійні асоціації, наприклад Міжнародний союз імунологічних товариств (IUIS) та Міжнародне товариство системних автозапальних захворювань (ISSAID) [7, 8].

САЗЗ, хоч і доволі рідкісні, завжди є діагностичним викликом, оскільки характеризуються варіативним мультисистемним ураженням; при цьому, на жаль, багато практикуючих лікарів значно менш обізнані щодо САЗЗ порівняно з автоімунними або імунодефіцитними станами. Водночас відсутність загальнодоступних специфічних для цієї групи захворювань біохімічних маркерів та, що особливо актуально для країн з обмеженими ресурсами системи охорони здоров'я (зокрема, України), обмежені можливості цілеспрямованих генетичних досліджень є додатковими факторами, що утруднюють визначення коректного діагнозу.

У великому міжнародному дослідженні, проведеному Міжнародною організацією випробувань у дитячій ревматології (PRINTO), було визначено, що медіанний час від перших проявів САЗЗ до встановлення діагнозу становить 7,3 року, при цьому 74 % учасників дослідження проживали у країнах Західної Європи [9]. В інших регіонах, особливо у країнах з низьким доходом і доходом нижче від середнього, затримка діагностики може бути ще більш вираженою.

Наведене вище підкреслює, що вчасне розпізнавання симптомів САЗЗ, проведення відповідних діагностичних тестів і рання ефективна терапія є важливими для зниження захворюваності та смертності у цих пацієнтів. Таким чином, маючи за кінцеву мету поліпшення менеджменту САЗЗ та полегшення наслідків захворювання такої когорти пацієнтів, ця серія публікацій присвячена систематизації актуальних уявлень про автозапальні захворювання та спрямована на підвищення обізнаності лікарів практичної медицини щодо проблеми автозапалення. Ми використовували пошук у базах даних Web of Science, Scopus, PubMed Central®, Google Scholar за останні 10 років за такими ключовими словами: *autoinflammatory diseases, autoinflammatory syndromes, autoinflammation*. Також для висвітлення окремих аспектів проблеми до огляду було включено деякі більш давні публікації.

Еволюція концепту автозапалення

Сучасний етап вивчення автозапальних захворювань розпочався з відкриття 1997 року генетичної основи найбільш поширеного періодичного синдрому у світі, сімейної середземноморської лихоманки (FMF), — автосомно-рецесивних мутацій у гені MEFV, що кодує білок пірін, експресія якого типова для клітин вродженого імунітету [10]. Подальший генетичний аналіз у 1999 році визначив автосомно-домінантні мутації гена рецептора фактора некрозу пухлини (TNF), TNFRSF1A, як причину іншого спадкового запального захворювання — періодичного синдрому, пов'язаного з рецептором TNF (TRAPS) [11]. У цій же роботі McDermott et al. вперше сформулювали концепт та використали термін «автоза-

палення» [11], що дозволило вирізнити FMF і TRAPS у нову категорію розладів з іншими молекулярними механізмами, ніж при автоімунних захворюваннях, які, як вважається, спричинені дисрегуляцією адаптивної ланки імунної системи [12]. Отже, через формулювання цього концепту автори мали на меті окреслити відмінності між класичними автоімунними захворюваннями, як-от системний червоний вовчак (СЧВ), та періодичними синдромами, при яких не визначали ознак порушень в адаптивному імунітеті (високого титру автоантитіл, антиген-специфічних Т-лімфоцитів в уражених тканинах тощо) [13]. Це, у свою чергу, стало базисом для гіпотези, що ці періодичні синдроми викликані розладами вродженого імунітету [14, 15].

Наступними роками розвиток новоствореного концепту фокусувався на протиставленні процесів автозапалення й автоімунності та пошуку їх відмінностей, а також на дослідженні ролі дисрегуляції вродженого імунітету в патогенезі автозапальних станів [4, 14].

У 2000–2001 роках Hoffman et al. були описані мутації у гені першого розпізнаного людського внутрішньоклітинного сенсора сигналів мікробної небезпеки, NLRP3, та пов'язані зі спектром автозапальних розладів, які назвали кріопірин-асоційованими періодичними синдромами, або кріопіринопатіями (CAPS) [16, 17].

Подальші дослідження дозволили виявити нові механізми вродженого імунного захисту: так, 2002 року Martinon et al. вперше описали молекулярну структуру та дали назву інфламасомам [49], що привело до зміни парадигми в розумінні автозапальних захворювань [1, 18–20]. Авторами було визначено, що після активації внутрішньоклітинний сенсор NLRP1 утворює ядро молекулярної платформи активації каспази, та описана роль цієї платформи, яку було названо інфламасомою, у розщепленні неактивного проінтерлейкіну (IL)-1 β до активної форми [21]. У наступні два роки на прикладі вже відомого сенсора NLRP3 було підтверджено молекулярний зв'язок між вродженими імунними сенсорами та продукцією прозапального IL-1 і визначена роль інфламасом у патогенезі захворювань людини [1, 19, 22].

Концепт автозапалення, у якому центральна роль відводилася IL-1, був досить рано підтверджений успішним використанням рекомбінантного антагоніста рецептора IL-1, анакінри, у пацієнтів з CAPS [23], оскільки тоді вже відбувалися широкі дослідження засобів біологічної терапії для лікування різних захворювань, пов'язаних з імунною дисфункцією та запаленням. Також була визначена роль пірину у функціонуванні інфламасом та ідентифіковані ще декілька причинних генів, пов'язаних із надмірною передачею сигналу IL-1, окрім MEFV та NLRP3 (MVK, IL1RN тощо) [24–26, 12].

Розширене використання таргетної анти-IL-1-терапії при захворюваннях з автозапальним фенотипом (зокрема, без відомої генетичної причини) привело згодом до розділення САЗЗ на такі, які реагують, і такі, які не реагують на IL-1-орієнтовану терапію [27, 28]. Визначення останніх стимулювало вивчення інших молекулярних шляхів, які можуть бути пато-

генетичною основою автозапалення. Внаслідок відкриття мутацій, які впливають на продукцію інтерферону (IFN) I типу, ядерного фактора-підсилювача каппа-легкого ланцюга імуноглобулінів в активованих В-клітинах (NFκB), TNF, а також на передачу сигналів IL-10, IL-17, IL-18 та IL-36, були розпізнані інші петлі ампліфікації прозапальних цитокінів у формуванні фенотипів СА33 [1, 29, 30]. Це привело до переоцінки IL-1-центричного підходу та формування погляду на СА33 як на досить гетерогенну групу з імунопатогенетичного ракурсу, але загалом об'єднану наявністю порушень у ланці вродженого імунітету й опосередковану клітинами мієлоїдної лінії, як-от макрофаги, моноцити, нейтрофіли та дендритні клітини [29]. З генетичної точки зору, абсолютна більшість уже відомих і нововизначених СА33 були рідкісними моногенними захворюваннями, викликаними окремими генетичними мутаціями з високою пенетрантністю та чітким менделевським типом успадкування [6, 30].

Водночас, з точки зору загального розуміння реалізації імунного захисту організму, не можна ігнорувати того факту, що механізми вродженого й адаптивного імунітету тісно взаємопов'язані. Так, активація адаптивних імунних реакцій відбувається за участю антигенпрезентуючих клітин або IL-1β, одного з ключових цитокінів автозапалення, який також діє на В- і Т-клітини [31], а відсутність розпізнавання сигналів небезпеки вродженими імунними механізмами сприяє розвитку толерантності. Водночас адаптивні імунні реакції залучають вроджений імунітет для реалізації ефекторної відповіді [32, 33].

Тому, хоча автоімунні й автозапальні розлади часто утворюють відмінні клінічні сукупності, закономірним чином дисрегуляція механізмів вродженого імунного захисту виявилася наявною і при захворюваннях з переважними порушеннями в адаптивній ланці імунітету. Так, механізми, типові для автозапалення (активація NLRP3, IL-1, IL-18 та інші), розпізнані у патогенезі СЧВ, псоріазу, подагри, хвороби Крона, системного ювенільного ідіопатичного артриту, целіакії, вузликового поліартеріїту, дерматоміозиту, хвороби Бехчета, склеродермії, реактивного артриту тощо [13, 18, 26–28, 34]. Таким чином, останніми роками концепт автозапалення розширився на значно більш поширені полігенні або мультифакторні захворювання, які переважно мають змішаний імунопатогенез з різним ступенем залучення автозапальних і автоімунних механізмів та виникають внаслідок перестановок і комбінацій поширених варіантів генів, зокрема тих, мутації в яких спричиняють моногенні СА33 (MEFV, NLRP3, NOD2, IL1RN тощо) [6, 30]. Також на сьогодні визнано, що дисрегуляція у вродженій ланці характерна для низки первинних імунодефіцитів [29], а пацієнти з автозапальними станами можуть бути парадоксально вразливими до патогенів і страждати від рекурентних інфекцій [13].

Отже, сучасне розуміння автозапальних захворювань відійшло від принципового протиставлення їх захворюванням автоімунним, як було визначено при впровадженні концепту. Натомість наразі спектр іму-

нологічних розладів розглядається або як тривимірний простір, де осями є автозапалення (антиген-незалежне запалення), автоімунність/алергія (антиген-залежне запалення) та імунодефіцит (порушення імунної компетентності) (Nigrovic et al., 2020 [13]), або як континуум, де полюсами виступають автозапалення й автоімунність (зокрема, первинні імунодефіцитні стани з відповідними рисами) (Pathak et al., 2017 [29]). Окремі стани та захворювання у таких моделях лежать ближче до тієї чи іншої осі або полюсу, залежно від механізму, що переважає у змішаному імунопатогенезі, але нечасто накладаються безпосередньо на вісь або полюс, репрезентуючи відповідний механізм у чистому вигляді [7, 13, 29]. Моногенні СА33, яким переважно присвячений цей огляд, найближче серед інших станів у цьому спектрі розташовані до автозапального полюсу або осі.

Таким чином, сучасне розуміння автозапальних станів побудоване навколо їх молекулярного імунопатогенезу, який є основою для класифікації, пошуку доступних діагностичних маркерів, визначення специфічних мутацій, а головне — можливостей точкового терапевтичного впливу на запальний каскад за допомогою біологічних препаратів, що наразі є основним напрямком специфічної терапії СА33.

Цікаво, що відносно нещодавно також було визначено, що в окремих випадках не вроджені, а соматичні мутації, які виникають у відповідних генах у гемопоетичних стовбурових клітинах кісткового мозку, можуть викликати спорадичні випадки СА33 у дорослих [7, 29], хоча спочатку моногенні СА33 розглядалися тільки як спадкові захворювання з маніфестацією у дитячому віці. На сьогодні вже описані випадки набутих, пов'язаних із соматичним мозаїцизмом FMF, TRAPS, CAPS, синдрому Блау (BS) та інших, які виникали у людей віком від 25 до 56 років [35–38], а також визначене нове СА33, пов'язане виключно із соматичними мутаціями, — автозапальний X-зчеплений соматичний синдром, асоційований з вакуолями та ензимом E1 (VEXAS).

Імунобіологія автозапалення як класифікаційна основа СА33

Спроби створити уніфіковану класифікацію для кластера СА33, який постійно зростає, тривають з моменту впровадження концепту автозапалення, і на сьогодні все ще не існує єдиної загальноприйнятої та вичерпної класифікації СА33.

Основний підхід до класифікації СА33 наразі ґрунтується на визначенні ключової в патогенезі захворювання молекулярної структури та/або цитокіну і їх місця в запальному каскаді та відображає сучасний фокус на розширенні потенціалу таргетної терапії відповідно до імунопатології СА33. Це також дозволяє виділити характерні клінічні риси, зумовлені спільним патогенезом, які притаманні станам з тих чи інших категорій, що є допоміжним для клініцистів. Отже, доцільно розглянути загальну структуру запального каскаду, дисрегуляція якого лежить в основі автозапалення.

Вроджена імунна система може швидко реагувати на широкий спектр сигналів небезпеки завдяки гене-

тично запрограмованій здатності до розпізнання, як вважається, близько тисячі незмінних білкових та нуклеїнових структур [18]. Такими сигналами небезпеки можуть бути екзогенні стимули (молекули, присутні в інфекційних агентах) — патоген-асоційовані молекулярні образи (PAMP), а також ендогенні молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням клітин організму, або непатогенні сигнали небезпеки (DAMP). PAMP включають ліпополісахариди (ЛПС) клітинної стінки грамнегативних бактерій, пептидоглікани, ліпотейхоеву кислоту грампозитивних бактерій, бактеріальний білок флагелін, вірусну дволанцюгову ДНК тощо. DAMP, як-от АТФ, холестерол або сечова кислота, вивільняються при активації власних клітин організму та їх загибелі, коли розпадаються ядерні та цитозольні білки, що стає тригером для імунної системи до видалення клітинного сміття або реакції на потенційну неоплазію [18, 34, 39].

Розпізнання таких сигналів небезпеки у вродженій імунній системі відбувається білками-рецепторами розпізнавання образів (PRR), що розташовані на мембранах імунних клітин або в їх цитоплазмі [39] та поділяються щонайменше на п'ять різних генетичних і функціональних груп, з яких, з точки зору імунопатології автозапальних захворювань, найцікавішою є група білків з нуклеотидзв'язувальним доменом, що містять повтори з високим умістом лейцину (NLR) [40, 41].

Білки NLR при активації стають основою для формування інфламасом — великих полімерних білкових комплексів у цитоплазмі, що збираються з адаптерних та/або ефекторних білків навколо сенсорного білка, активованого сигналами небезпеки, який стає каркасом для всього комплексу. Білки NLR мають цитозольне розташування і є внутрішньоклітинними рецепторами. Ключовими для інфламасом ссавців є білки підродин NLRC (NOD-подібні рецептори, що містять домен активації та рекрутингу каспази (CARD)) і NLRP (NOD-подібні рецептори з піриновим доменом (PYD)), а загалом у ссавців визначено п'ять підродин білків NLR [6, 18, 41].

N-кінцеві ефекторні домени PYD (унікальний для підродини NLRP) та CARD (характерний для обох підродин) являють собою специфічні відносно стабільні ділянки білка, що утворюють дископодібні комплекси та через які відбувається зв'язування сенсорного білка з адаптерним або ефекторним білками інфламасоми [25, 41–43]. Ядром інфламасомного комплексу, окрім білків групи NLR, можуть ставати також інші внутрішньоклітинні білки, здатні розпізнавати сигнали небезпеки, — наприклад, пірін, RIG-1, IFI-16 або AIM2; відповідно, на сьогодні описано щонайменше вісім варіантів інфламасом, що відрізняються за типом сенсорного білка [34, 41].

Білком з адаптерною функцією, що входить до складу більшості інфламасом, є асоційований з апоптозом Speck-подібний білок, який містить CARD (ASC). До складу ASC входить також і PYD. Після розпізнання сигналів небезпеки цитозольними білками-рецепторами відбувається зміна конформації й олігомеризація останніх з ASC, що забезпечує швидке посилення сигналу під час активації інфламасоми. Таким чином утво-

рюється чутлива система, де невеликі кількості PAMP або DAMP провокують швидко прогресуючу реакцію з формуванням спіралеподібних і нитчастих структур у цитоплазмі клітини, які також можуть вивільнятися у позаклітинний простір та впливати на оточуючі клітини [6, 18, 19, 24, 34, 44].

Третім структурним компонентом інфламасоми є ефекторний білок — запальна каспаза. Каспаза-1 (IL-1-перетворюючий протеолітичний фермент), канонічний варіант запальної каспази в інфламасомах людини, також містить домен CARD і в активному стані здатна розщеплювати неактивні форми-попередники білка газдерміну D та прозапальних цитокінів родини IL-1 — IL-1 β та IL-18, переводячи їх в активний стан. Газдермін D, що експресується в різних типах клітин, збирається у мультимерне кільце, яке утворює пору, яка вставляється у клітинну мембрану, що дозволяє вивільнити зрілі IL-1 β та IL-18 у позаклітинне середовище [19, 24]. Окрім цього, газдермін D являє собою основний субстрат запальних каспаз для ініціації піроптозу (швидкої, асоційованої із запаленням програмованої некротичної загибелі клітин), виконуючи в цьому процесі ефекторну функцію [19, 41, 45]. У процесі піроптозу відбувається набряк клітини та, зрештою, розрив мембрани з вивільненням сигнальних молекул — алармінів S100A8/A9 та S100A12 — у позаклітинний простір для залучення нейтрофілів і макрофагів до місця пошкодження й активації взаємопов'язаних шляхів запалення [46, 47]. Піроптоз відіграє вирішальну роль в елімінації внутрішньоклітинних бактерій, створюючи «внутрішньоклітинну пастку, індуковану порами», тобто фактично руйнуючи ніші патогенів і затримуючи їх у клітинному залишку до подальшого знищення [41, 47].

Ініціація ефекторної функції інфламасоми починається, коли ASC через взаємодію CARD-CARD рекрутує профермент каспази-1, який зазнає автопротеолітичного розщеплення на дві субодиниці з утворенням активної каспази-1 [18, 22]. Хоча різні типи інфламасом відрізняються сенсорними молекулами та сигналами активації, усі вони в результаті опосередковують активацію каспази-1 [6].

Канонічний шлях активації інфламасом вимагає «підготовчого» етапу — праймінгу, який включає індуковану PRR або цитокінами й опосередковану NF κ B активацію транскрипції генів прозапальних цитокінів, в основному про-IL-1 β , та генів білків інфламасоми. Водночас нещодавні дослідження виявили існування неканонічного шляху реалізації ефекторної функції інфламасом у людини, що не потребує праймінгу та відбувається з залученням каспази-4 або каспази-5, які безпосередньо розпізнають внутрішньоклітинні бактеріальні ЛПС без участі каркасного білка-сенсора та розщеплюють газдермін D й індукують піроптоз, але не впливають на попередники прозапальних цитокінів. Проте досі моногенних захворювань, викликаних мутаціями у генах, пов'язаних з неканонічними шляхами активації, не виявлено [24, 41, 45, 47].

Таким чином, основним результатом активації інфламасом із залученням каспази-1 є вивільнення зрілих біоактивних цитокінів IL-1 β і IL-18 разом з індук-

цією піроптозу. Вивільнення цих цитокінів забезпечує їх зв'язування зі специфічними рецепторами, що призводить до активації низхідних сигнальних шляхів, розгортання запального каскаду та залучення додаткових клітин запалення для елімінації або стримування інфекційних агентів. Додатково до своєї внутрішньоклітинної функції, самі інфламасомні комплекси можуть вивільнятися з активованих макрофагів, продовжуючи активувати IL-1 β у позаклітинному середовищі та сусідніх фагоцитах [34, 47].

IL-1 β , що походить переважно з моноцитів, нейтрофілів, макрофагів і дендритних клітин, є гострофазним маркером та пірогеном і здатен зв'язуватися з кількома типами рецепторів як на імунних, так і на неімунних (кератиноцити) клітинах, зокрема з рецептором IL-1 типу I (IL-1RI). IL-1 β індукує збільшення експресії IL-6, IL-1 α та TNF- α , а також інших факторів, відповідальних за ріст і диференціацію імунних клітин, та опосередковує зсув відповіді CD4 $^{+}$ Т-клітин у бік лінії Th17 і синтез антитіл [24, 48].

Реалізація цих ефектів IL-1 β після зв'язування з IL-1R відбувається через послаблення інгібіторних впливів на NF κ B, який розглядається як сімейство білкових комплексів — факторів транскрипції, що контролюють експресію генів імунної відповіді й апоптозу, і таким чином інфламасомний сигнальний шлях перехрещується із сигнальним шляхом NF κ B, іншим значущим шляхом імунної регуляції. Водночас активація NF κ B забезпечує праймінговий етап активації інфламасом, що відображує складні двосторонні зв'язки між основними сигнальними шляхами імунітету. Білки, що утворюють комплекс NF κ B, належать до сімейства REL та перебувають у неактивній формі в цитоплазмі, а після звільнення від гальмування цей комплекс мігрує до ядра, де відбувається індукція транскрипції. Як і у випадку з інфламасомами, активація NF κ B може відбуватися канонічним та неканонічним шляхом. При першому варіанті за участю IL-1 β , бактеріальних ЛПС або TNF активується I κ B-кіназний рецепторний сигнальний комплекс (IKK), який фосфорильє білок I κ B- α , що утримує NF κ B у цитоплазмі. Внаслідок убіквітин-залежної деградації фосфорильованій білок утримує від'єднується від димерів NF κ B, дозволяючи їм вільно мігрувати до ядра клітини та стимулювати експресію генів запалення. Стабілізація IKK залежна від убіквітину, який генерується лінійним комплексом збірки ланцюга убіквітину (LUBAC), а в обмеженні активації NF κ B-шляху беруть участь деубіквітінази A20, OTULIN тощо. Неканонічний шлях залучає інший кіназний каскад для протеолізу неактивного димера NF κ B та ініціюється суперсімейством рецепторів TNF, але не IL-1 β або ЛПС [18, 30, 34, 41, 49].

Гени, які регулюються NF κ B, включають ключові прозапальні медіатори, зокрема IL-1 β та IL-18 (і таким чином формується автопозитивна регуляторна петля для цих інтерлейкінів), IL-6 та TNF, що робить NF κ B-залежний сигнальний шлях невід'ємною частиною системного запалення. NF κ B не тільки активує імунні клітини, але й захищає їх від апоптозу, індукованого TNF. Активація NF κ B також посилює експресію

циклооксигенази-2, що призводить до лихоманки. З іншого боку, після первинного підсилюючого впливу на опосередковане інфламасомами запалення, через складні петлі зворотного зв'язку із залученням мітохондрій NF κ B обмежує подальшу активацію інфламасом, що визначено принаймні для деяких їх типів (наприклад, NLRP3), і таким чином реалізує двонаправлений регуляторний ефект [34, 41, 49].

Загальною рисою сімейства цитокінів IL-1 є наявність ендегенних циркулюючих антагоністів [13]. Природним антагоністом IL-1 β є інший білок з родини IL-1 — антагоніст рецептора IL-1 (IL-1Ra), який структурно подібний до IL-1, але позбавлений біологічної активності та здатний до конкурентного зв'язування з IL-1R [2, 48].

IL-18 конститутивно експресується в мононуклеарах, гепатоцитах і кишковому епітелії та має дещо відмінний від IL-1 β профіль дії. Після зв'язування зі своїм рецептором IL-18R α він запускає судинні ефекти запалення, а також разом з IL-12 індукуює у Т-клітинах і природних клітинах-кілерах (NK-клітинах) відповіді IFN 2-го типу (IFN- γ), який відіграє значущу роль у протівірусному захисті та модуляції процесів запалення. IL-18 пов'язаний з підвищенням експресії білків клітинної адгезії, модулює експресію й активність хемокінів та, можливо, NF κ B, але порівняно з IL-1 β , IL-18 відіграє меншу роль в індукції лихоманки [18, 30, 47]. IL-18 має два природні антагоністи: циркулюючий білок, що зв'язує IL-18 (IL-18BP), і протизапальний цитокін IL-37, що також належить до сімейства IL-1 [13]. IL-18BP зв'язується із самою молекулою IL-18 і запобігає її взаємодії з рецептором IL-18R α . Експресія IL-18BP індукуюється IFN- γ , створюючи гальмівну петлю зворотного зв'язку для IL-18 [19, 34, 41]. Показано, що за відсутності IL-18BP надмірна активація NK-клітин інтерлейкіном-18 призводить до неконтрольованої загибелі гепатоцитів [50].

До родини IL-1 належать також прозапальний цитокін IL-36, що експресується епітеліальними й імунними клітинами, рецептор IL-36R та протизапальний антагоніст рецептора IL-36 (IL-36Ra). Подібно до IL-1 β та IL-18, ефекти IL-36 реалізуються через активацію низхідних сигнальних шляхів NF κ B та мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK). IL-36 стимулює кератиноцити й імунні клітини для посилення осі Th17/Th23 та регулює сигнальні шляхи IL-23/IL-17/IL-22 [34, 48, 51].

Модуляція активності інфламасом і пригнічення запального каскаду, що ініційований ними, відбувається через модуляцію експресії генів, відповідальних за синтез компонентів запального каскаду, його активаторів та інгібіторів; білок-білкові взаємодії; посттрансляційні модифікації білків; антагонізм рецепторів; петлі зворотного зв'язку тощо. Примітно, що більшість інфламасом мають регуляторні автоінгібіторні домени, коли зв'язування ліганду послаблює автоінгібіторну конформацію або автоінгібіторний домен деградує, щоб забезпечити активацію інфламасоми. Формування інфламасоми визначає локалізацію активності каспази-1, але також включає в себе внутрішній механізм самообмеження, який забезпечує її своєчасну дезактива-

цію. Зв'язування цитокінів з рецепторами призводить до автопозитивної петлі зворотного зв'язку з посиленням транскрипції білків — компонентів запалення та прекурсорних молекул цитокінів, але далі регулюється конкурентним інгібуванням антагоністами відповідних рецепторів або за допомогою цитокін-зв'язуючого білка. Ці механізми становлять молекулярну основу транзиторної природи асоційованих з інфламасомами запальних реакцій [18, 19, 24, 30, 52].

Генетичні мутації, що стосуються структурних білків інфламасоми та про- і протизапальних цитокінів сімейства IL-1, уможливають неконтрольовану активацію інфламасом і підвищення експресії IL-1. Такі мутації визначені як причинні для групи автозапальних станів, що утворюють значний кластер моногенних СА33 — синдромів активації IL-1, або інфламасомопатій. Також порушення активації інфламасом може бути частиною складного імунопатогенезу полігенних запальних захворювань [34].

Інший спосіб ініціації запального каскаду вродженою імунною системою, відмінний від опосередкованого інфламасомами, реалізується через шляхи активації інтерферону, які починаються з активації вірусних сенсорів. При вірусній реплікації у цитоплазмі клітини відбувається аномальне накопичення нуклеїнових кислот. Вірусний сенсор — циклічна гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат-синтаза (сGAS) здатна зв'язувати різноманітні дволанцюгові ДНК вірусів, що за участі адаптерного білка-стимулятора генів інтерферону (STING) та кінази TBK1 стає сигналом для запуску транскрипції генів IFN-1 у ядрі клітини [19, 53]. Цитоплазматичні РНК-сенсори MDA5 або RIG-I подібним чином індукують продукцію IFN-1 через зв'язування із сигнальним білком-адаптером MAVS, що приводить до активації NFκB [19]. Роль цитозольних ДНК-сенсорів при РНК-вірусній інфекції була оцінена лише нещодавно, і наразі існують дані, що компоненти РНК-вірусу також відіграють важливу роль у регулюванні сигналізації сGAS-STING [54, 55]. Слід зазначити, що цитозольні нуклеїнові кислоти також утворюються у фізіологічних умовах під час реплікації ДНК і транскрипції РНК, але суворо контролюються, щоб уникнути їх накопичення та індукції IFN-1.

Останнім часом встановлений також зв'язок сигнальної осі сGAS-STING із серією інших клітинних реакцій, як-от окиснювальний стрес або стрес ендоплазматичного ретикулуму, які залучені до підтримки фізіологічного гомеостазу та координації інтерферон-незалежних шляхів [19, 53]. Таким чином, сGAS-STING розглядається як значущий сигнальний шлях вродженого імунітету, який залучений до патогенезу різноманітних захворювань людини — від інфекційних до онкологічних [54, 55].

Отже, продукція IFN-1 та регуляція запалення є основними ефектами активації цитоплазматичних вірусних сенсорів. Родина IFN-1 включає IFN-α, IFN-β та IFN-ω, білки із сильною противірусною активністю, які також можуть через специфічні мембранні рецептори стимулювати залучення імунних клітин до місця інфекції або опосередковувати міжклітинну передачу

сигналів для координації імунної відповіді, і є важливими для стимуляції дендритних клітин і активації наївних Т-клітин, дозрівання В-клітин і продукції антитіл [48].

Асоційовані СА33, що класифікують як інтерферонопатії, можуть виникати через генетичні дефекти, що впливають на будь-яку частину інтерференового шляху, зокрема метаболізм нуклеїнових кислот і цитоплазматичні сенсори, що призводить до надлишкового вироблення IFN-1, також можлива аномальна передача сигналу через інтерферонові рецептори [19].

На рівні регулюючих генів та регуляторних і ефекторних цитокінів існують значні перехрестя між основними запальними шляхами у відповіді на внутрішньоклітинний стрес, самі шляхи запалення координуються між собою і не виключають один одного, а дослідження молекулярних механізмів СА33 не є завершеними. Це робить класифікації, що ґрунтуються на ключових медіаторах, переважно концептуальними, а межі між імунопатогенетичними категоріями СА33 — доволі умовними.

Так, для деяких протеасомних захворювань у молекулярному патогенетичному профілі визначені виражені сигнатури інтерферон-індукованих генів, що наближає їх до інтерферонопатій, тому частина дослідників розглядає протеасомно-асоційовані автозапальні синдроми (PRAAS) як підкатегорію останніх [5, 19, 56, 57]. Водночас, з огляду на деякі відмінності проявів PRAAS від типової маніфестації інтерферонопатій, інша частина авторів відносить PRAAS до синдромів стресу ендоплазматичного ретикулуму та дискутує, що PRAAS не є чистою інтерферонопатією, оскільки розлади фолдінгу білка через стрес ендоплазматичного ретикулуму впливають, окрім індукції IFN, на багато інших імунних ефекторних функцій [6, 30]. Наявні також дані про активуючий вплив IFN-1 на IL-1-опосередковані шляхи, типові для інфламасомопатій [19]. Накопичення даних про роль цитоскелета в активації інфламасом і регуляції імунної відповіді зумовлює виокремлення деякими авторами окремої класифікаційної категорії цитоскелетопатій, до якої відносять, наприклад, синдром періодичної лихоманки, імунodefіциту та тромбоцитопенії (PFIT) і неонатальну цитопенію з дисгематопоезом, автозапаленням, висипкою й гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом (NOCARH), що класично розглядаються як інфламасомопатії [56]. NFκB залучений до декількох шляхів запалення і реалізує множинні регуляторні функції щодо імунної відповіді (як активуючі, так і супресивні), при цьому як знижена, так і посилена активність NFκB може призвести до запальних захворювань у всьому автозапально-автоімунному спектрі. При СА33 патологічна активація NFκB часто не є єдиною причиною захворювання, але ключова роль NFκB в активації імунних клітин зумовлює виділення багатьма авторами розладів, пов'язаних з дисрегуляцією NFκB, в окрему класифікаційну групу СА33. При TRAPS аномальний внаслідок порушення згортання білка сигнал рецептора TNF I типу активує декілька шляхів запалення, зокрема пов'язаних з інфламасомами, NFκB та стресом ендоплазматичного ретикулуму, що дозволяє різним авторам відносити TRAPS до відповідних класифікаційних категорій.

Таким чином, неминучими є певні розходження у визначенні ключового молекулярного механізму та класифікаційних категорій, а одне й те саме захворювання різними авторами може бути віднесене до різних груп. У табл. 1 ми наводимо узагальнену категоризацію моногенних САЗЗ на основі двох нещодавно запропонованих і подібних між собою класифікацій, що наведені у роботах Krainer et al. (2020) [6] та Rood et al. (2022) [30], з деякими доповненнями відповідно до нових даних, отриманих останніми роками. Безумовно, ця категоризація, як і всі інші, не є остаточно завершеною та вичерпною, однак, на наш погляд, вона є зручною для подальшого розгляду окремих категорій САЗЗ. Також слід зауважити, що поданий у таблиці перелік захворювань наведений з ілюстративною метою і так само не є

вичерпним, оскільки спектр САЗЗ великий і останнім часом особливо стрімко розширюється. Так, тільки за останні три роки визначено близько 20 нових САЗЗ, а встановлення їх імунопатогенезу триває [56]. Для розуміння імунопатогенезу САЗЗ також важливим є функціональний тип мутації. Так, розрізняють мутації надбання функції (GoF), які призводять до посилення або появи нової функції білка, та мутації втрати функції (LoF), що призводять до ослаблення чи відсутності функції білка [1]. У ракурсі САЗЗ виділяють, по-перше, мутації GoF в генах, що кодують PRR, або їх адаптерні молекули; результатом є підвищена сенсорна функція вродженого імунітету з надмірним виробленням прозапальних цитокінів (FME, CAPS, BS). Іншим варіантом є мута-

Таблиця 1. Класифікація моногенних системних автозапальних захворювань

Захворювання	Ген	Білок	Тип мутації	Патогенез
1	2	3	4	5
1. Інфламасоматії/синдроми активації IL-1				
1.1. Інфламасоматії, пов'язані з надлишковою активацією піринових інфламасом				
FMF	MEFV	PYR	GoF	Зниження порога активації PYR-інфламасом з гіперпродукцією IL-1β
PAAND	MEFV	PYR	GoF	Конститутивне утворення PYR-інфламасом, гіперпродукція IL-1β, IL-18
MKD	MVK	MVK	LoF	Зниження активності Rho ГТФаз, спонтанна активація PYR-інфламасом
PAID	PSTPIP1	PSTPIP1	GoF	Дисрегуляція шляху полімеризації актину та порушення архітектури цитоскелета, які призводять до гіперактивації PYR-інфламасом з гіперпродукцією IL-1β та особливо IL-18
PFIT	WDR1	AIP2	LoF	
NOCARH	CDC42	CDC42	LoF	
1.2. Інфламасоматії, пов'язані з надлишковою активацією інфламасом, що містять білки NLR				
NLRP3-AID	NLRP3	NLRP3	GoF	Конститутивне утворення відповідних інфламасом внаслідок зменшення автоінгібіції, що призводить до підвищення продукції IL-1β та IL-18
NLRC4-AID	NLRC4	NLRC4	GoF	
FCAS2	NLRP12	NLRP12	LoF	
NAIAD	NLRP1	NLRP1	GoF	
Дефіцит DPP9	DPP9	DPP9	LoF	Активация NLRP1-інфламасом через втрату ендогенного інгібітора DPP9
Синдром Маджіда	LPIN2	Ліпін-2	LoF	Активация NLRP3-інфламасом через генерацію метаболічних тригерів
1.3. Інші синдроми з посиленням сигналу IL-1				
DIRA	IL1RN	IL-1Ra	LoF	Відсутність обмеження сигналу IL-1α, IL-1β та IL-36 через втрату природних антагоністів
DITRA	IL36RN	IL-36Ra	LoF	
LIRSA	IL1RI	IL-1RI	LoF	Втрата IL-1RI здатності до зв'язування з IL-1Ra
2. Інтерферопатії				
AGS	TREX1, IFIH1, RNASEH2 A/B/C, ADAR, SAMHD1	TREX1, IFIH1, RNASEH2 A/B/C, ADAR, SAMHD1	LoF, GoF	Порушення деградації або процесингу ендогенних нуклеїнових кислот, що призводить до активації продукції IFN I типу
SMS	DDX58, IFIH1	RIG-1, IFIH1	GoF	Незалежна від екзогенної РНК активація RIG-I та продукція IFN-I
SAVI	TMEM173	STING	GoF	Конститутивна передача сигналів STING і активація продукції IFN-I

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
3. Розлади фолдингу білка та синдроми стресу ендоплазматичного ретикулуму				
TRAPS	TNFRSF1A	TNFR1	GoF	Місфолдінг білка TNFR1, що зумовлює аномальний сигнал рецептора
CANDLE/ PRAAS	PSMA3, PSMG, POMP, PSMB4/8/9/10	PSMA3, PSMG2, POMP, PSMB4/8/9/10	LoF	Протеасомна дисфункція, яка призводить до стресу ендоплазматичного ретикулуму та посилення сигналу IFN-I
4. Розлади активації NFκB/релопатії				
BS	NOD2	NOD2	GoF	Посилене фосфорилування кінази RIPK2 і активація NFκB
HA20	TNFAIP3	A20	LoF	Недостатня інгібіція NFκB або посилена активація NLRP3-інфламасом
Отупління	OTULIN	OTULIN	LoF	Клітинно-специфічна деградація LUBAC, дисрегуляція TNF та апоптоз
HRELA	RELA	RELA/p65	LoF	Зменшення сигналу NFκB та посилення апоптозу при стимуляції TNF
NDAS	IKBKG	NEMO	LoF	Порушення взаємодії NEMO та TBK1 з посиленням сигналу IFN-I і NFκB
ROSAH	ALPK1	ALPK1	GoF	Активація сенсора ALPK1 з посиленням сигналу NFκB-залежного шляху
Дефіцит TBK1	TBK1	TBK1	LoF	Запалення внаслідок TNF-індукованої RIPK1-залежної загибелі клітин
Дефіцит RIPK1	RIPK1	RIPK1	LoF	Порушення активації MAPK, підвищена схильність до некроптозу
5. Інші розлади цитокінової сигналізації та комплементопатії				
DADA2	CERC1	ADA2	LoF	Незбалансована диференціація макрофагів M1 і M2
PLAID	PLCG2	PLCG2	GoF	Гіперактивація фосфоліпази Cγ2, збільшення продукції IP3 і вивільнення кальцію, а також посилення низхідних ефектів сигнального шляху ERK
APLAID	PLCG2	PLCG2	GoF	

Примітки: ADA2 — аденозиндезаміназа 2; AIP2 — актин-взаємодіючий білок 1; ALPK1 — альфа-кіназа 1; DPP9 — дипептидилдипептидаза 9; IFN — інтерферон; IL — інтерлейкін; IL-1RI — IL-1 рецептор I типу; IL-1Ra — антагоніст рецептора IL-1; IL-36Ra — антагоніст рецептора IL-36; GoF — мутації надбання функції; LoF — мутації втрати функції; LUBAC — лінійний комплекс збірки ланцюга убіквітину; MVK — мевалонаткіназа; NFκB — ядерний фактор каппа B; NLR — білки з нуклеотидзв'язувальним доменом, що містять повтори з високим умістом лейцину; PYR — пірин; RIG-1 — ген-1, індукований ретиноєвою кислотою; RIPK — протеїнкіназа, що взаємодіє з рецепторами; STING — білок-стимулятор генів інтерферону; TBK1 — TANK-зв'язуюча кіназа 1; TNF — фактор некрозу пухлини; TNFR1 — TNF рецептор I типу; UBA1 — убіквітин-активуючий фермент 1-го типу; AGS — синдром Айкарді — Гутьєра; APLAID — автозапалення з PLCγ2-асоційованим дефіцитом антитіл та імунною дисрегуляцією; BS — синдром Блау; CANDLE/PRAAS — хронічний атиповий нейтрофільний дерматоз із ліподистрофією та підвищеною температурою/протеасомно-асоційовані автозапальні синдроми; DADA2 — дефіцит аденозиндезамінази 2; DIRA — дефіцит антагоніста рецептора IL-1; DITRA — дефіцит антагоніста рецептора IL-36; FCAS2 — сімейний холодний автозапальний синдром 2-го типу; FMF — сімейна середземноморська лихоманка; HA20 — гаплонедостатність A20; HRELA — гаплонедостатність RELA; LIRSA — синдром втрати рецептора IL-1 до антагоніста рецептора IL-1; MKD — дефіцит мевалонаткінази; NAIAD — NLRP1-асоційоване автозапалення з артритом і дискератозом; NDAS — автозапальний синдром, асоційований з делецією NEMO 5; NLRC4-AID — NLRC4-асоційоване автозапальне захворювання; NLRP3-AID — NLRP3-асоційоване автозапальне захворювання; NOCARD — неонатальна цитопенія з дисгематопоезом, автозапаленням, висипкою та гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом; PAAND — пірин-асоційоване автозапалення з нейтрофільним дерматозом; PAID — PSTIP1-асоційовані запальні захворювання; PFIT — синдром періодичної лихоманки, імунodefіциту та тромбоцитопенії; PLAID — синдром дефіциту антитіл та імунної дисрегуляції, асоційований із фосфоліпазою Cγ2; ROSAH — синдром дистрофії сітківки, набряку зорового нерва, спленомегалії, ангідрозу та мігрені; SAVI — STING-асоційована васкулопатія з початком у грудному віці; SMS — синдром Сінглтона-Мертена; TRAPS — періодичний синдром, пов'язаний з рецептором TNF.

ції LoF або алейна недостатність молекул, що контролюють клітинний гомеостаз: впливають на внутрішньоклітинний транспорт, згортання білка, продукцію окисного стресу або міграцію клітин. При цьому відбувається накопичення внутрішньоклітинних стресових факторів, які стимулюють активацію PRR (PRAAS, дефіцит мевалонаткінази (MKD)). Третій варіант — LoF

мутації негативних регуляторів запального каскаду, що призводить до неспроможності обмежити розгортання запальної реакції (дефіцит антагоністів рецепторів IL-1 та IL-36 — DIRA та DITRA). Зрештою, є мутації, які змінюють сигнали імунних рецепторів, що зумовлює гіперчутливість або посилену передачу імунних сигналів через рецептори, що контролюють функції клітин

вродженої імунної системи. Відповідні захворювання часто мають складніші фенотипи з поєднанням ознак автозапалення, імунodefіциту й автоімунітету (автозапалення з PLCγ2-асоційованим дефіцитом антитіл та імунною дисрегуляцією (APLAID)) [1, 6, 58–61].

Діагностика САЗЗ

Комплексна та варіативна клінічна презентація САЗЗ, яка нагадує інфекційні й автоімунні захворювання, і нозологічний спектр, що постійно розширюється, значно утруднюють коректну діагностику. Для полегшення діагностичного пошуку на практиці дослідники виділяють сукупності клінічних ознак, які вказують на потенційну наявність САЗЗ у пацієнта. Так, Hoffman et al. рекомендують розглянути можливість діагнозу САЗЗ за наявності двох та більше з наступних ознак: більше ніж три епізоди лихоманки понад 38 °C, не пов'язаних з інфекцією; кожен епізод має типовий, передбачуваний, характерний перебіг; епізоди характеризуються специфічними симптомами, зокрема висип без свербіння, біль у кінцівках/суглобах, сильний біль у животі та/або кон'юнктивіт і відсутність симптомів з боку верхніх дихальних шляхів; епізоди можуть бути викликані специфічними подразниками (наприклад, вплив холоду); наявність сімейної історії автозапального захворювання або амілоїдозу [18].

Інші дослідники вказують, що періодична нормалізація клінічних симптомів та лабораторних показників може відрізнити САЗЗ від інших запальних захворювань з мультисистемним ураженням [62]. Gattorno et al. рекомендують враховувати шість ознак (ранній вік на момент початку захворювання, позитивний сімейний анамнез щодо періодичної лихоманки, біль у грудній клітці, біль у животі, діарея й афтозний стоматит) для виявлення осіб з високим ризиком САЗЗ [63]. Варто, однак, зауважити, що ці підходи найкраще відповідають періодичним лихоманкам, яких багато серед інфламасоматій, але гірше розпізнають стани з інших патогенетичних груп, які часто маніфестують без лихоманки і мають дещо відмінний типовий спектр клінічних проявів.

Доступні лабораторні дослідження можуть використовуватися для об'єктивного підтвердження запалення, а також іноді можуть спрямувати пошук у напрямку певної категорії САЗЗ або конкретного захворювання. Так, наприклад, підвищення С-реактивного білка значно більш характерне для інфламасоматій, ніж для інтерферопатій, а підвищення рівнів мевалонової кислоти у сечі є характерним для MKD [56]. Однак загалом, на жаль, цінність загальнодоступних лабораторних тестів для встановлення конкретного діагнозу у випадку САЗЗ є дуже обмеженою.

Для найбільш поширених САЗЗ професійними медичними організаціями були розроблені окремі діагностичні критерії, які можуть застосовуватись як в умовах із доступним генетичним тестуванням, так за доступності лише клінічних даних. Такі критерії були створені за участі PRINTo, Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR) й Американського коледжу ревматології (ACR) для частини інфламасоматій (FME, MKD, DIRA та трьох фенотипів NLRP3-асоційованого

автозапального захворювання (NLRP3-AID), раніше відомого під назвою CAPS); деяких інтерферопатій (AGS, SAVI), а також CANDLE/PRAAS, TRAPS та синдрому Маршалла (PFAPA) — захворювання з чітким автозапальним фенотипом, для якого визначення генетичного кореляту досі триває [64–68].

За доступності тестування з використанням генетичних панелей на множинні захворювання воно повинно бути раннім кроком в оцінці пацієнтів із підозрою на автозапалення. Так, наприклад, Para et al. зроблено діагностичну панель секвенування наступного покоління, яка включає 41 ген, пов'язаний із САЗЗ, та додаткові гени, зазначені в базі даних INFEVERS [70]. Якщо є серйозна підозра на специфічний діагноз на ґрунті клініки й епідеміології, доцільним є спрямоване секвенування одного гена.

Проте майже у третини пацієнтів з явним автозапальним фенотипом первинне генетичне дослідження не забезпечує генетичного діагнозу. При цьому негативні результати такого тестування не можуть виключати діагноз САЗЗ, якщо інші клінічні та лабораторні ознаки вказують на нього, оскільки, крім основних, існують більш рідкісні або ще не виявлені мутації. Таких пацієнтів після проведення повторної диференційної діагностики з виключенням рідкісних інфекцій, онкологічних, автоімунних захворювань слід за можливості направити до центру з відповідним досвідом для проведення емпіричної терапії та вибору генетичних тестів, зокрема оцінки мозаїцизму [6, 24, 30].

Використання повного секвенування екзома/генома дозволяє швидко ідентифікувати мутації у пацієнтів з автозапальними станами та, відповідно, швидше розпочати цільову терапію, однак питання доступності цих методів для країн з обмеженими ресурсами залишається нагальним. Глибоке секвенування та субклонування може знадобитися для виявлення рідкісних мутацій. Додатково, труднощі визначення генетичних варіантів невідомої значущості та встановлення причинного зв'язку з ними є перешкодою для діагностичного процесу [30, 70, 71].

У зв'язку з цим спрямований пошук дефектів у шляхах регуляції інфламасом, NFκB або інтерферону з урахуванням клінічного контексту може допомогти у визначенні коректного діагнозу. Тому гострою потребою на клінічному рівні є доступність відповідного функціонального імунологічного тестування. Навіть якщо генетичний варіант невідомий у конкретного пацієнта, демонстрація порушення регуляції певного сигнального шляху може скеровувати діагностику, а тестування для оцінки рівнів або відповіді на цитокіни може бути використане для вибору та корекції терапії. На жаль, багато специфічних тестів залишаються доступними лише в дослідницьких установах, а впровадження їх у клінічну практику є складним і дорогим [19, 30].

Емпірична терапія за схемою, що використовується за інших САЗЗ, сама собою може бути використана з діагностичною метою у випадках, коли діагностичні критерії не можуть бути застосовані [6, 29]. Так, призначення анакінри, колхіцину або інгібіторів янускінази використовується для виявлення пацієнтів із

САЗЗ невідомої етіології при відповідному клінічному фенотипі [29, 72], хоча, безумовно, попереднє визначення імунного фенотипу пацієнта більше відповідає ідеї прецизійної медицини.

Висновки

САЗЗ можна загалом вважати захворюваннями врожденного імунітету, хоча клітини, пов'язані з адаптивним імунітетом, також можуть сприяти автозапаленню, а дисрегуляція вроджених імунних шляхів, типова для автозапалення, може бути частиною патогенезу аутоімунних захворювань та первинних імунодефіцитних станів. Наступними роками прогнозується подальше накопичення даних щодо молекулярних механізмів автозапалення та визначення нових захворювань. Існує нагальна потреба у поліпшенні менеджменту САЗЗ через визначення більш доступних діагностичних маркерів, докладне вивчення патогенетичних механізмів, залучених у формування системного запального процесу, та розробку ефективних методів таргетної терапії, а також шляхом підвищення обізнаності лікарів щодо даної категорії захворювань. У наступних частинах цієї серії оглядів будуть детально розглянуті окремі патогенетичні категорії САЗЗ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Робота виконана коштом авторів проєкту.

Внесок авторів. Внесок усіх авторів у підготовку статті однаковий.

Список літератури

- de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. *Oral Dis.* 2016 Oct;22(7):591-604. doi: 10.1111/odi.12448.
- Li Y, Yu M, Lu M. Pathophysiology, clinical manifestations and current management of IL-1 mediated monogenic systemic autoinflammatory diseases, a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022 Oct 17;20(1):90. doi: 10.1186/s12969-022-00728-0.
- Sarrabay G, Barat-Houari M, Annakib S, Toutou I. The autoinflammatory diseases: a fashion with blurred boundaries! *Semin Immunopathol.* 2015 Jul;37(4):359-62. doi: 10.1007/s00281-015-0495-3.
- Kul Cinar O, Putland A, Wynne K, Eleftheriou D, Brogan PA. Hereditary Systemic Autoinflammatory Diseases: Therapeutic Stratification. *Front Pediatr.* 2022 Apr 28;10:867679. doi: 10.3389/fped.2022.867679.
- Zhang J, Lee PY, Aksentijevich I, Zhou Q. How to Build a Fire: The Genetics of Autoinflammatory Diseases. *Annu Rev Genet.* 2023 Nov 27;57:245-274. doi: 10.1146/annurev-genet-030123-084224.
- Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2020 May;109:102421. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102421.
- Moghaddas F. Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. *Intern Med J.* 2020 Feb;50(2):151-164. doi: 10.1111/imj.14414.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018 Jan;38(1):129-143. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.
- Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul;71(7):1177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200549.
- Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *The International FMF Consortium. Cell.* 1997 Aug 22;90(4):797-807. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80539-5.
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97(1):133-144. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7.
- Canna SW, Goldbach-Mansky R. New monogenic autoinflammatory diseases — a clinical overview. *Semin Immunopathol.* 2015 Jul;37(4):387-94. doi: 10.1007/s00281-015-0493-5.
- Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Nov;146(5):925-937. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.017.
- Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):784-90. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621-68. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001 Nov;29(3):301-5. doi: 10.1038/ng756.
- Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Oct;108(4):615-20. doi: 10.1067/mai.2001.118790.
- Hoffman HM, Broderick L. The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul;138(1):3-14. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.001.
- Lin B, Goldbach-Mansky R. Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Mar;149(3):819-832. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.027.
- Lamkanfi M, Dixit VM. In Retrospect: The inflammasome turns 15. *Nature.* 2017 Aug 30;548(7669):534-535. doi: 10.1038/548534a.
- Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 β . *Mol Cell.* 2002 Aug;10(2):417-26. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
- Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, Hoffman HM, Latz E. The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:395-424. doi: 10.1146/annurev-pathol-012414-040431.
- Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med.* 2014;65:223-44. doi: 10.1146/annurev-med-061512-150641.
- Alehashemi S, Goldbach-Mansky R. Human Autoinflammatory Diseases Mediated by NLRP3-, Pyrin-, NLRP1-, and NLRC4-Inflammasome Dysregulation Updates on Diagnosis, Treatment, and the Respective Roles of IL-1 and IL-18. *Front Immunol.* 2020 Aug 25;11:1840. doi: 10.3389/fimmu.2020.01840.
- Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol.* 2019 Aug 7;10:1745. doi: 10.3389/fimmu.2019.01745.
- Kawakami A, Endo Y, Koga T, Yoshiura KI, Migita K. Autoinflammatory disease: clinical perspectives and therapeutic strategies. *Inflamm Regen.* 2022 Dec 2;42(1):37. doi: 10.1186/s41232-022-00217-7.
- Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifesta-

- tions. *Clin Immunol.* 2013 Jun;147(3):155-74. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.016.
28. Goldbach-Mansky R. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: update on monogenic autoinflammatory diseases: the role of interleukin (IL)-1 and an emerging role for cytokines beyond IL-1. *Clin Exp Immunol.* 2012 Mar;167(3):391-404. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04533.x.
 29. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol.* 2017 Jan;70(1):1-8. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203810.
 30. Rood JE, Behrens EM. Inherited Autoinflammatory Syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2022 Jan 24;17:227-249. doi: 10.1146/annurev-path-mechdis-030121-041528.
 31. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012 Nov;12(1):22-30. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.018.
 32. Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, et al. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J Transl Med.* 2017 Feb 15;15(1):36. doi: 10.1186/s12967-017-1141-8.
 33. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015 Oct;278(4):369-95. doi: 10.1111/joim.12395.
 34. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Aug;20(4):539-564. doi: 10.1007/s40257-019-00440-y.
 35. Zhou Q, Aksentijevich I, Wood GM, et al. Brief Report: Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Caused by a Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mutation. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Sep;67(9):2482-6. doi: 10.1002/art.39190.
 36. Rowczenio DM, Trojer H, Omoyinmi E, et al. Brief Report: Association of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome With Gonosomal Mosaicism of a Novel 24-Nucleotide TNFRSF1A Deletion. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Aug;68(8):2044-9. doi: 10.1002/art.39683.
 37. de Inocencio J, Mensa-Vilaro A, Tejada-Palacios P, et al. Somatic NOD2 mosaicism in Blau syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Aug;136(2):484-7.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1941.
 38. Shinar Y, Tohami T, Livneh A, et al. Acquired familial Mediterranean fever associated with a somatic MEKV mutation in a patient with JAK2 associated post-polycythemia myelofibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Jun 30;10:86. doi: 10.1186/s13023-015-0298-6.
 39. Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, et al. Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. *Front Immunol.* 2018 Oct 16;9:2379. doi: 10.3389/fimmu.2018.02379.
 40. Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:707-35. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101405.
 41. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov.* 2020 Jun 9;6:36. doi: 10.1038/s41421-020-0167-x.
 42. Hikima J, Morimoto N. Evolutionary aspects of inflammasomes. In: Pelegrin P, editor. *Inflammasome Biology.* Academic Press; 2023. P. 235-245. doi: 10.1016/B978-0-323-91802-2.00013-X.
 43. Motta V, Soares F, Sun T, Philpott DJ. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels. *Physiol Rev.* 2015 Jan;95(1):149-78. doi: 10.1152/physrev.00009.2014.
 44. Lu A, Magupalli VG, Ruan J, et al. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell.* 2014 Mar 13;156(6):1193-1206. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.008.
 45. Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature.* 2015 Oct 29;526(7575):660-5. doi: 10.1038/nature15514.
 46. Awad F, Assrawi E, Louvier C, et al. Inflammasome biology, molecular pathology and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2018 Jul;187:133-149. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.02.011.
 47. La Bella S, Di Ludovico A, Di Donato G, et al. The pyrin inflammasome, a leading actor in pediatric autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2024 Jan 5;14:1341680. doi: 10.3389/fimmu.2023.1341680.
 48. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Oct;138(4):984-1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033.
 49. Jarosz-Griffiths HH, Holbrook J, Lara-Reyna S, McDermott MF. TNF receptor signalling in autoinflammatory diseases. *Int Immunol.* 2019 Sep 18;31(10):639-648. doi: 10.1093/intimm/dxz024.
 50. Belkaya S, Michailidis E, Korol CB, et al. Inherited IL-18BP deficiency in human fulminant viral hepatitis. *J Exp Med.* 2019 Aug 5;216(8):1777-1790. doi: 10.1084/jem.20190669.
 51. Zhou L, Todorovic V. Interleukin-36: Structure, Signaling and Function. *Adv Exp Med Biol.* 2021;21:191-210. doi: 10.1007/5584_2020_488.
 52. Boucher D, Monteleone M, Coll RC, et al. Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity. *J Exp Med.* 2018 Mar 5;215(3):827-840. doi: 10.1084/jem.2017222.
 53. Zhang K, Huang Q, Li X, et al. The cGAS-STING pathway in viral infections: a promising link between inflammation, oxidative stress and autophagy. *Front Immunol.* 2024 Feb 15;15:1352479. doi: 10.3389/fimmu.2024.1352479.
 54. Fan YM, Zhang YL, Luo H, Mohamud Y. Crosstalk between RNA viruses and DNA sensors: Role of the cGAS-STING signalling pathway. *Rev Med Virol.* 2022 Sep;32(5):e2343. doi: 10.1002/rmv.2343.
 55. Xie F, Zhu Q. The regulation of cGAS-STING signaling by RNA virus-derived components. *Virol J.* 2024 May 1;21(1):101. doi: 10.1186/s12985-024-02359-1.
 56. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory Diseases: A Review. *J Rheumatol.* 2024 Sep 1;51(9):848-861. doi: 10.3899/jrheum.2023-1209.
 57. Maalouly M, Saade S, Kurban M. Autoinflammatory diseases: what is behind them and what is new? *Dermatol Reports.* 2022 Dec 29;15(2):9625. doi: 10.4081/dr.2023.9625.
 58. Cowen EW, Goldbach-Mansky R. DIRA, DITRA, and new insights into pathways of skin inflammation: what's in a name? *Arch Dermatol.* 2012 Mar;148(3):381-4. doi: 10.1001/archdermatol.2011.3014.
 59. Kutukculer N, Topyildiz E, Berdeli A, et al. Four diseases, PLAID, APLAID, FCAS3 and CVID and one gene (PHOSPHOLIPASE C, GAMMA-2; PLCG2): Striking clinical phenotypic overlap and difference. *Clin Case Rep.* 2021 Mar 2;9(4):2023-2031. doi: 10.1002/ccr3.3934.
 60. Neves JF, Doffinger R, Barcena-Morales G, et al. Novel PLCG2 Mutation in a Patient With APLAID and Cutis Laxa. *Front Immunol.* 2018 Dec 14;9:2863. doi: 10.3389/fimmu.2018.02863.
 61. Bordon Y. The autoinflammatory disease APLAID is driven by G-CSF. *Nat Rev Immunol.* 2023 May;23(5):271. doi: 10.1038/s41577-023-00880-y.
 62. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Apr;28(2):263-76. doi: 10.1016/j.berh.2014.05.005.
 63. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with pe-

riodic fever in children. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun;58(6):1823-32. doi: 10.1002/art.23474.

64. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug;78(8):1025-1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048.

65. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580.

66. Romano M, Arici ZS, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis, Management and Monitoring of the Interleukin-1 Mediated Autoinflammatory Diseases: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, Mevalonate Kinase Deficiency, and Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jul;74(7):1102-1121. doi: 10.1002/art.42139.

67. Ozen S. Update in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Sep 1;33(5):398-402. doi: 10.1097/BOR.0000000000000821.

68. Cetin Gedik K, Lamot L, Romano M, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory

type I interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS. *Ann Rheum Dis.* 2022 May;81(5):601-613. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221814.

69. Papa R, Rusmini M, Volpi S, et al. Next generation sequencing panel in undifferentiated autoinflammatory diseases identifies patients with colchicine-responder recurrent fevers. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Feb 1;59(2):344-360. doi: 10.1093/rheumatology/kez270.

70. Batlle-Masó L, Mensa-Vilaró A, Solis-Moruno M, et al. Genetic diagnosis of autoinflammatory disease patients using clinical exome sequencing. *Eur J Med Genet.* 2020 May;63(5):103920. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103920.

71. Kant B, Carbo EC, Kokmeijer I, et al. Gene Mosaicism Screening Using Single-Molecule Molecular Inversion Probes in Routine Diagnostics for Systemic Autoinflammatory Diseases. *J Mol Diagn.* 2019 Nov;21(6):943-950. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.06.009.

72. Harrison SR, McGonagle D, Nizam S, et al. Anakinra as a diagnostic challenge and treatment option for systemic autoinflammatory disorders of undefined etiology. *JCI Insight.* 2016 May 5;1(6):e86336. doi: 10.1172/jci.insight.86336.

Отримано/Received 11.09.2024

Рецензовано/Revised 21. 10.2024

Прийнято до друку/Accepted 30. 10.2024 ■

Information about authors

O.V. Shvaratska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: olbelava@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3778-4043>

M.V. Kalichevska, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: marinak256@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3177-1065>

O.V. Klymenko, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: klimenko0225@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-4853-2586>

O.M. Taran, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: taranolga1976@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-9795-3896>

O.V. Klimova, Assistant, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: klimova.olga.v@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-0947-0804>

Y.V. Vilenskyi, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: villkazelenka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5016-1107>

T.M. Plekhanova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: pletan@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9243-5399>

T.K. Mavropulo, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mavropulotk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Conflicts of interests. In relation to this manuscript, authors declare no conflicts of interest.

Information about funding. The work was carried out at the expense of the project authors.

Authors' contribution. All authors have contributed equally to the work.

O.V. Shvaratska, M.V. Kalichevska, O.V. Klymenko, O.M. Taran, O.V. Klimova, Y.V. Vilenskyi, T.M. Plekhanova, T.K. Mavropulo
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Autoinflammatory diseases. Part 1: concept, classification, immunobiology, diagnosis

Abstract. Systemic autoinflammatory diseases (SAIDs) are a group of inherited monogenic diseases characterized by dysregulated innate immunity leading to excessive activation of inflammatory pathways. Recently, some molecular mechanisms typical for autoinflammation have also been recognized in the pathogenesis of several auto-immune and immunodeficiency states. This scientific review aimed to systematize current ideas about autoinflammatory diseases to increase medical professionals' awareness regarding the issue, which is significantly lower than that of other categories of immune dysfunction. We performed a focused search over the Web of Science, Scopus, PubMed Central®, Google Scholar databases over the past 10 years using the keywords "autoinflammatory diseases", "autoinflammatory syndromes", "autoinflammation". The review reflects the historical evolution of scientific views on the immunopathogenesis of autoinflammation since the introduction of the concept in 1999: from the interleukin (IL)-1-centered paradigm to recognition of the significant role of other signaling pathways. Further, we discuss the place of autoinflammation in the spectrum of immunological dis-

orders and present current scientific data on the immunobiological basis of autoinflammation. In particular, we review how the innate immune system triggers inflammation within the inflammasome, interferon and nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathways, highlighting the role of intracellular sensor proteins, inflammasomes, gasdermin D, IL-1β, IL-18 and IL-36, NF-κB, tumor necrosis factor, type I interferons, and others. Based on the underlying molecular pathogenesis, the following classification categories of SAIDs have been suggested recently: inflammasomopathies and other enhanced IL-1 signaling syndromes, interferonopathies, relopathies, protein misfolding diseases/endoplasmic reticulum stress syndromes, other cytokine-signaling disorders and complementopathies. The review also discusses diagnostic challenges and presents current scientific recommendations for the diagnosis of SAIDs, highlighting the distinguishing features of the classic autoinflammatory disorders and the existing potential of diagnostic tests.

Keywords: autoinflammation; autoinflammatory diseases; inflammasomopathies; interferonopathies; relopathies; review



**ТИРАЖ
ОБМЕЖЕНИЙ**

СКОРО У ПРОДАЖУ!

Більше 200 унікальних
ілюстрацій.



AKSIMED.UA
(044) 390-0055

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

**ТОПІЧНА
ДІАГНОСТИКА**
ЗАХВОРЮВАНЬ
НЕРВОВОЇ
СИСТЕМИ



КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55