

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

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

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 20, № 2, 2025

ZASLAVSKY
Publishing House
zslava.com

Том 20, № 2, 2025

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

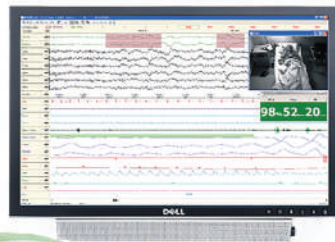
НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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 20, № 2, 2025

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



mif-ua.com



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 20, № 2, 2025

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



Співзасновники:

*Дніпровський державний медичний університет,
Донецький національний медичний університет,
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби
v_iliyna@ukr.net

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради Дніпровського державного медичного університету від 03.04.2025 р., протокол № 9

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04853. Рішення Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 1718 від 23.05.2024

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 10,57
Зам. 2025-ch-144. 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
Бабиш 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, 2025

© Донецький національний медичний університет, 2025

© Заславський О.Ю., 2025



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 20, № 2, 2025

ISSN 2224-0551 (print)

ISSN 2307-1168 (online)



Co-founder:

*Dnipro State Medical University,
Donetsk National Medical University,
Zaslavsky O.Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

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 03.04.2025, Protocol № 9

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 10.57.
Order 2025-ch-144. 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, 2025
© Donetsk National Medical University, 2025
© Zaslavsky O.Yu., 2025

ЕРГОФЕРОН

ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ¹:

- ЗМЕНШУЄ ПРОЯВИ ГРВІ ТА ГРИПУ ВЖЕ З ПЕРШИХ ДНІВ ЛІКУВАННЯ²
- ЗНИЖУЄ ПОТРЕБУ У ЗАСТОСУВАННІ АНТИБІОТИКІВ²
- ДІЄ НА ШИРОКИЙ СПЕКТР ВІРУСІВ БЕЗ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ²



ТЕНОТЕН ДИТЯЧИЙ

ДОПОМОГА НЕРВОВІЙ СИСТЕМІ:

- УСУВАЄ АСТЕНОВЕГЕТАТИВНІ ПОРУШЕННЯ³
- ПОКРАЩУЄ ПЕРЕНОСИМІСТЬ ПСИХОЕМОЦІЙНИХ НАВАНТАЖЕНЬ⁴
- ПОКРАЩУЄ ПРОЦЕСИ НАВЧАННЯ ТА ПАМ'ЯТІ⁴

PRO PHARMA

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ергоферон, РП UA/12931/01/01.

2. Крамарьов С.О. Гостра респіраторна вірусна інфекція у дітей: які інструменти в руках педіатрів? Здоров'я України. № 4, 2021.

3. Бабінець Л.С. Постінфекційний астеновегетативний синдром: шляхи профілактики та лікування в практиці сімейного лікаря. Здоров'я України 21 сторіччя. № 3 (448), 2019 р.

4. Інструкція для медичного застосування Тенотен дитячий, РП UA/8588/01/01.

Коротка інформація з безпеки для лікарського засобу ЕРГОФЕРОН (ERGOFERON)

Реєстраційне посвідчення UA/12931/01/01. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Випадків взаємодії з іншими лікарськими засобами не виявлено. Особливості застосування. До складу препарату входить лактоза, у зв'язку з чим його не рекомендується призначати пацієнтам із вродженою галактоземією, синдромом мальабсорбції глюкози або галактози та із вродженою лактазною недостатністю. Застосування у період вагітності або годування груддю. Немає даних щодо ефективності й безпеки застосування препарату вагітним або жінкам, які годують груддю, тому його не слід призначати таким пацієнткам. Діти. Препарат застосовують дітям віком від 6 місяців. Передозування. При випадковому передозуванні можливі диспептичні прояви, обумовлені наповнювачами, що входять до складу препарату. Побічні реакції. Можливі реакції підвищеної індивідуальної чутливості до компонентів препарату.

Коротка інформація з безпеки лікарського засобу ТЕНОТЕН ДИТЯЧИЙ. Реєстраційне посвідчення UA/8588/01/01 Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить антитіла до мозкоспецифічного білка S-100 афінно очищені; суміш гомеопатичних розведень C12, C30 та C50 – 3 мг. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Дитячий вік до 3 років. Передозування. При випадковому передозуванні можливі диспептичні прояви, обумовлені допоміжними речовинами, що входять до складу препарату. Побічні реакції. Можливі реакції підвищеної індивідуальної чутливості до компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Випадків взаємодії з іншими лікарськими засобами не виявлено. Особливості застосування. Препарат застосовують у педіатричній практиці. Застосовують дітям віком від 3 років. До складу препарату входить лактоза, у зв'язку з чим його не рекомендується призначати пацієнтам з уродженою галактоземією, синдромом мальабсорбції глюкози або галактози та при вродженій лактазній недостатності. У зв'язку з наявністю у препараті активуючого компонента останній прийом слід здійснювати не пізніше ніж за 2 години до сну. Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування препарату вагітним та жінкам у період лактації не вивчалась. Препарат застосовують дітям. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Препарат застосовують дітям. Діти. Препарат застосовують дітям віком від 3 до 18 років. Категорія відпуску. Без рецепта.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. ТОВ «УА «Про-Фарма» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування. Перед призначенням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Цей матеріал створено з інформаційної / фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА».

©2025 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Ви можете звернутися до нас за адресою:

ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. +38 044 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії

ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам: + 38 044 4225072 або напишіть: phv@pro-pharma.com.ua.

Матеріал дійсний до: 25.02.2027 р.

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

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

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

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування та проконсультуйтеся з лікарем.

Скорочена інформація про лікарські засоби ЙОДОМАРИН® 100 та ЙОДОМАРИН® 200, РП UA/0156/01/01 та РП UA/0156/01/02

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить калію йодиду 131 мкг/262 мкг, що еквівалентно йодиду 100 мкг/200 мкг (відповідно). **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.** Виражений гіпертиреоз. У разі патентного 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). **Спосіб застосування та дози.** Дозування та тривалість застосування лікарського засобу для профілактичних заходів або для лікування захворювань щитоподібної залози лікар визначає індивідуально. Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини;

немовлятам та дітям віком до 3 років можна давати у подрібненому вигляді. **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у пацієнтів будь-якого віку, а також при терапевтичному застосуванні у новонароджених та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду в дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. Дуже рідко: реакції гіперчутливості; гіпертиреоз, йодизм та інші; у поодиноких випадках – анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глішкер Ber 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

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

*За результатами роздільного аудиту Sale Out системи дослідження фармацевтичного ринку «Pharmxplorer», продажі брендів з урахуванням маркетингової організації за період сумарно з березня 2024 року до лютого 2025 року включно серед препаратів, які відносяться до АТС-коду (3) Н03С. ПРЕПАРАТИ ЙОДУ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ в Україні, в натуральному вираженні (упаковки) та в грошовому вираженні (тис.грн). Згідно з «Базою даних «Pharmxplorer Plus Sale Out» © ТОВ «Проксіма Рісєрч Інтернешнл», 2024-2025». Доступні за посиланням: <https://pharmxplorer.com.ua/>

UA-Jod-01-2025-V1-Press. Останній перегляд 04.04.2025.



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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Огляд літератури

Бардась Д.С., Мітюряєва-Корнійко І.О.

Клініко-епідеміологічне значення
стрес-індукованого впливу психотравмуючих
факторів війни в Україні та пандемії COVID-19
на розвиток патологічних змін серцево-
судинної системи у дітей 62

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

Автозапальні захворювання.
Частина 3: NLRP та NLRC інфламасомопатії.
Біологічна терапія інфламасомопатій 71

Гринь О.В., Охотнікова О.М.

Можливі причини, шляхи розвитку
та етапи формування atopічного
дерматиту у дітей 84

Review of Literature

D.S. Bardas, I.O. Mityuryayeva-Kornijko

Clinical and epidemiological significance
of stress-induced impact of psychotraumatic
factors of the war in Ukraine and the COVID-19
pandemic on the development of pathological
changes in the cardiovascular system in children... 62

O.V. Shvaratska, T.A. Bordii, M.V. Kalichevska,
O.V. Klymenko, O.M. Taran, O.V. Klimova,
Ya.V. Vilenskyi, T.K. Mavropulo

Autoinflammatory diseases.
Part 3: NLRP and NLRC inflammasomopathies.
Biologic therapies for inflammasomopathies 71

O.V. Gryn, O.M. Okhotnikova

Possible causes, ways of development
and stages of formation of atopic
dermatitis in children 84

УДК 616.439-008.64-053.6:616.89-008.441.1-053.6:616.441:355.48

Турчина С.І., Матковська Т.М., Мітельов Д.А., Нікітіна Л.Д., Волкова Ю.В.

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

Вплив воєнних дій на території України на стан психічного здоров'я та тиреоїдної системи в підлітків із цукровим діабетом 1-го типу

Резюме. *Актуальність.* Особливу увагу лікарів і науковців привертають порушення функції ендокринної системи в дітей і підлітків, які потерпають від воєнних дій на території України. Встановлено, що впродовж воєнного періоду серед дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД1), вірогідно зросла кількість випадків тиреоїдної патології та спостерігається погіршення психічного здоров'я. Актуальним залишається питання про взаємозв'язок між порушенням психічного здоров'я та станом тиреоїдної системи у хворих на ЦД1, які проживають в несприятливих умовах сьогодення. **Мета дослідження:** оцінити стан гіпофізарно-тиреоїдної системи в підлітків із ЦД1 з урахуванням наявності ознак порушень психічного здоров'я в умовах сучасної воєнної ситуації. **Матеріали та методи.** Обстежено пацієнтів віком 10–18 років із ЦД1, які перебували на обстеженні й лікуванні в клініці ДУ «ІОЗДП НАМН» у період після початку повномасштабної війни в Україні (із жовтня 2022 року і до цього часу). Клініко-анамнестичне й лабораторно-інструментальне обстеження проводили відповідно до стандарту медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей» і протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «дитяча ендокринологія». У сироватці крові імуноферментним методом визначали рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільних фракцій тироксину (fT4) і трийодтироніну (fT3), обчислювали співвідношення ТТГ/fT4. Визначали рівень антитіл до тиреопероксидази. Усім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження щитоподібної залози. Результати обстежень внесено до електронного банку даних, їх статистичну обробку проведено з використанням програм SPSS Statistics 17.0 і Microsoft Excel 2007. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез становив 0,05. **Результати.** На підставі оцінки психічного стану підлітків із ЦД1 сформовано три групи: 1-ша група — пацієнти з нормальним психічним станом (22,2 %); 2-га група — пацієнти з непатологічними реакціями на стрес (48,6 %); 3-тя група — пацієнти з різними психічними розладами (29,2 %). Тиреоїдна патологія виявлена в 49,9 % обстежених. Зокрема, автоімунний тиреоїдит (АІТ) — у 21,4 %, дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) — у 16,1 %, кісти — у 8,9 %, вузли щитоподібної залози — в 1,8%. У підлітків 1-ї групи переважав ДНЗ (29,1 %), тоді як АІТ траплявся вірогідно рідше (12,7 %, $p < 0,05$). У 2-й групі ДНЗ (26,6 %) і АІТ (23,4 %, $p > 0,05$) мали подібну частоту. У 3-й групі частота АІТ (31,3 %) була вірогідно вищою, ніж у 1-ї (12,7 %, $p_1 < 0,05$) і 2-ї (23,4 %, $p_2 < 0,05$) групах. Серед підлітків 3-ї групи тиреоїдну недостатність тяжкості діагностували вірогідно частіше (52,4 %) порівняно з 1-ю (24,1 %, $p_1 < 0,05$) і 2-ю (31,3 %, $p_2 < 0,05$) групами. **Висновки.** Встановлено вірогідний зв'язок між станом тиреоїдної системи і психічним здоров'ям у підлітків із ЦД1, які мешкають в умовах війни. Комплексна реабілітація таких пацієнтів має включати лікування і профілактику тиреопатій з використанням препаратів калію йодиду і L-тироксину (Йодомарин® 100/200, L-тироксин Берлін Хемі®), а також нейрореабілітаційні заходи.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу; психічне здоров'я; тиреоїдна патологія; підлітки; війна в Україні

Вступ

В умовах гуманітарної кризи, викликаній війною, особливо актуальним є дослідження впливу стресу на функцію щитоподібної залози в різних вікових групах населення. Порушення в роботі ендокринної системи мають не лише медичні, але й соціально-економічні наслідки, знижуючи якість життя, ускладнюючи адаптацію та погіршуючи прогноз перебігу хронічних хвороб [1].

Стрес — це складна біопсихосоціальна реакція організму на зовнішні або внутрішні загрози, яка має значний вплив на гомеостаз і функціонування різних фізіологічних систем, зокрема ендокринної. Центральну роль у стресовій відповіді відіграють гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова (ГГН) і гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібна (ГГЩ) осі, які взаємодіють між собою через нейроендокринні механізми [2, 3]. Гострий або хронічний стрес, особливо в умовах воєнних дій, може призводити до дизрегуляції цих осей, що, у свою чергу, спричиняє розвиток тиреоїдної дисфункції, метаболічних порушень, автоімунних захворювань і змін у гормональній регуляції [4, 5].

Вісь ГГН активується у відповідь на стрес, стимулюючи вивільнення кортикотропін-рилізінг-гормону, адренкортикотропного гормону і, як наслідок, кортизолу. Кортизол чинить гальмівну дію на гіпоталамус і гіпофіз, а також може знижувати чутливість тканин до тиреоїдних гормонів, пригнічувати секрецію тиреотропного гормону (ТТГ) і дейодиназу 1-го типу, що відповідає за перетворення тироксину (Т4) у трийодтиронін (Т3) [2, 3]. Гострий стрес призводить до тимчасового пригнічення ТТГ і зниження рівня Т3, що є проявом синдрому еутиреоїдної патології. При хронічному стресі можливий розвиток стійких порушень: зниження рівня ТТГ, Т3, підвищення зворотного Т3, що відображає адаптаційні метаболічні зміни [4, 5].

Хронічний стрес також є потенційним тригером автоімунних тиреопатій, включно з автоімунним тиреоїдитом (АІТ) і хворобою Грейвса. Дослідження демонструють підвищені рівні ТТГ, антитіл до тиреопероксидази (ТПО) та тиреоглобуліну (ТГ) у пацієнтів з психоемоційним навантаженням [1, 6]. В осіб з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) спостерігається підвищений ризик розвитку тиреоїдної дисфункції [7]. Встановлено зв'язок між ПТСР і порушеннями функції щитоподібної залози. У ветеранів В'єтнаму з ПТСР були виявлені підвищені рівні Т3 і симптоми тиреотоксикозу [8]. Менделівська рандомізація підтверджує причинно-наслідковий зв'язок ПТСР з автоімунним тиреоїдитом [9].

Особливу увагу привертають порушення ендокринної системи в дітей і підлітків, які пережили воєнні конфлікти. Хоча кількість даних обмежена, встановлено, що в дітей і підлітків, які пережили стрес у результаті війни, відзначаються зміни у функціонуванні щитоподібної залози. Встановлено, що в підлітків з автоагресивною поведінкою відбуваються зміни в рівнях ТТГ і вільного трийодтироніну (fT3), які корелюють з рівнем кортизолу [10]. Хронічний стрес у підлітковому віці також асоційований з пригніченням експресії тиреоїдних генів [11].

Також у контексті війни в Україні лікарі фіксують зростання ендокринної патології, зокрема тиреоїдних дисфункцій, зумовлених хронічним стресом, порушенням доступу до медичної допомоги та ліків [12]. У цих умовах реєструють збільшення кількості дітей і підлітків з порушенням статевого й фізичного розвитку, хворих з ознаками гіперпролактинемії, надниркової недостатності, особливо після відміни глюкокортикостероїдів, ускладненого перебігу цукрового діабету 1-го та 2-го типу. Відповідно до проведеного раніше дослідження визначено нові травмуючі фактори, які впливають на стан психічного здоров'я дітей із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) під час війни в Україні [13]. Доведено збільшення кількості хворих на ЦД1 з коморбідною автоімунною патологією щитоподібної залози, у якій провідне місце посідає саме АІТ [14]. Проте не вивчено взаємозв'язок між порушенням психічного здоров'я та станом тиреоїдної системи у хворих на ЦД1 у несприятливих умовах війни в Україні.

Мета дослідження: оцінити стан гіпофізарно-тиреоїдної системи в підлітків із ЦД1 з урахуванням наявності ознак порушень психічного здоров'я в умовах сучасної воєнної ситуації.

Матеріали та методи

У дослідження включено 163 підлітки обох статей від 10 до 18 років із ЦД1, які перебували на обстеженні й лікуванні в клініці ДУ «ІОЗДП НАМН» після початку повномасштабної війни на території України (починаючи із жовтня 2022 р. і до цього часу).

Клініко-анамнестичне й лабораторно-інструментальне обстеження хворих на ЦД1 проводили відповідно до стандартів медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей» і протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія» [15, 16].

Дослідження гормонального статусу проведено в лабораторії гормонально-метаболічних та імунологічних досліджень ДУ «ІОЗДП НАМН». У сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначали рівень тиреотропного гормону, вільного тироксину (fT4), вільного трийодтироніну, антитіл до ТПО (набори реагентів фірми Astra Biotech GmbH, Берлін, Німеччина). Функціональний стан щитоподібної залози оцінювали за величиною співвідношення ТТГ/fT4. Так, значення ТТГ/fT4 до 0,19 ум.од. характерні для підлітків з еутиреоїдним станом щитоподібної залози; показники в діапазоні від 0,19 до 0,29 ум.од. вказують на функціональну напруженість у тиреоїдній системі і є ознакою мінімальної тиреоїдної недостатності, а збільшення співвідношення ТТГ/fT4 понад 0,29 ум.од. свідчить про формування субклінічного гіпотиреозу. Позитивним тест на наявність антитіл вважався при рівні антитіл до ТПО понад 30 МО/л, антитіл до ТГ — понад 100 МО/л.

Усі підлітки були оглянуті психіатром і психологом із застосуванням психодіагностичних методів, зокрема патопсихологічних (шкала самооцінки тривожності за Ч. Спілбергером в адаптації Ю. Ханіна; вивчення показників стресу (тест Люшера); шкала М. Ковач (шкала депресії); шкала стресостійкості Коннора — Девід-

сона — 10 (CD-RISC-10)). Клініко-психопатологічний блок включав опис суб'єктивних і об'єктивних скарг підлітка, характеристику вегетативних порушень, розладів сну й основних психічних проявів невротичного розладу.

Комплекс досліджень був проведений відповідно до етичних і морально-правових вимог Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, ухвалений Комітетом з медичної етики при ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Створення бази даних і статистична обробка результатів проводилися з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel і SPSS Statistics 17.0. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

Результати

Було проведено оцінку стану психічного здоров'я та структури його розладів у пацієнтів із ЦД1, які потерпають від війни в Україні. Дослідженнями було встановлено, що психічні розлади невротичного регістру реєструвалися в більшості обстежуваних. У контексті соматичного захворювання слід зазначити, що адаптивні механізми в умовах хронічного захворювання на цукровий діабет мають певні закономірності формування стійкості до стресів (больова характеристика хвороби, тяжкість і тривалість захворювання, постійний тривалий прийом фармакологічних препаратів, стигматизація).

При ідентифікації стресової реакції використано низку критеріїв щодо відповіді на психогенію. Клінічна картина розладу включає наявність афективних, невротичних, соматоформних розладів і порушень поведінки, але в цілому не дозволяє діагностувати кожну патологію окремо. Тривалість розладу адаптації не перевищує моменту припинення дії стресу. Розлади діагностували за такими критеріями:

— 1-й критерій — наявність в анамнезі ідентифікованого психосоціального стресу, що не досягає надзвичайного або катастрофічного розмаху: симптоми розладу з'являються протягом місяця;

— 2-й критерій — наявність окремих симптомів (за винятком маячних і галюцинаторних), що відповідають критеріям афективних (F3), невротичних, стресових і соматоформних (F4) розладів і порушень соціальної поведінки (F91), але повністю не відповідають жодному розладу;

— 3-й критерій — тривалість розладів не перевищує шести місяців з моменту припинення дії стресу, за винятком затяжних депресивних реакцій (F43.21).

Група ризику — непатологічні (фізіологічні) реакції на стрес дитини в умовах війни та бойових дій. Непатологічні (фізіологічні) реакції в ситуації катастрофічного стресу — тривога, страх, пригніченість, занепокоєння (за МКХ-10 такі реакції слід відносити до діагностичної рубрики Z65.5 (переживання стихійного лиха, бойових

дій та інших обставин)). Для групи ризику було характерне суб'єктивне почуття звуження часу, коли все сприймається як «тут і зараз», а минулого і майбутнього немає, уявлення про відсутність ресурсів для виходу із ситуації; переживання загрози на рівні смислів і цінностей. Розлад адаптації в стані суб'єктивного дистресу й емоційного розладу, що зазвичай перешкоджає соціальному функціонуванню та продуктивності, виникає в період адаптації до значної зміни в житті або стресової життєвої події. Психосоціальний стрес не досягає надзвичайного або катастрофічного рівня впродовж місяця, після чого розвивається симптоматика розладу. Щоб кваліфікувати розлад адаптації в дитини, враховували, що те, що з нею відбувається, виходить за межі її поведінки. Розлад адаптації залежить від емоційних симптомів після стресових обставин і включає помітний розлад і погіршення емоційних і/або поведінкових симптомів, викликаних певним стресовим фактором, при якому може знадобитися допомога професіонала. Вивчення феноменології психічних розладів невротичного рівня дозволило встановити, що у хворих на ЦД1 найбільшу питому вагу мали емоційні лабільні (астенічні) розлади органічного генезу (52,7 %), змішаний тривожно-депресивний розлад (18,2 %), невротичні розлади (16,4 %), соматоформні розлади (12,7 %), депресивний епізод (7,3 %).

Пацієнтів, які пережили травматичну подію в умовах війни та бойових дій, було розподілено за рівнями психічного здоров'я: 1-ша група — пацієнти з нормальним рівнем психічного здоров'я (22,2 %); 2-га група — пацієнти з непатологічними реакціями на стрес і психогенну психотравмуючу ситуацію (48,6 %); 3-тя група — пацієнти з різними психічними розладами (29,2 %).

Слід зазначити, що стан гострого та хронічного стресу може сприяти активації автоімунного процесу, збільшенню ризику появи новоутворень у щитоподібній залозі та порушенню функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-тиреїдної системи з формуванням гіпер- або гіпотиреозу, які, у свою чергу, можуть супроводжуватися психічними розладами, у клінічній картині яких домінують прояви гіпо- або гіперстенічної астенизації, на тлі якої формуються гострі або хронічні психотичні або непсихотичні відхилення. Для гіпертиреозу характерне послаблення пізнавальної здатності, концентрації уваги; перепади настрою: дратівливість, тривожність, уразливість і плаксивість; проблеми зі сном: труднощі із засинанням, часті пробудження під час сну, нічні тривожні стани. Для гіпотиреозу — сонливість, афективна загальмованість, сповільнення темпу мислення; іноді — меланхолія, апатія, депресивні стани, маніакально-подібні психічні стани, параноїдна симптоматика, галюцинації, потьмарення свідомості, епілептиформні напади, кататонічні розлади [17–19].

Комплексне обстеження щодо вивчення стану тиреоїдної системи дозволило визначити тиреоїдну патологію в 49,9 % хворих із ЦД1. Так, у 21,4 % підлітків, обстежених протягом воєнних років, діагностовано АІТ, у 16,1 % — дифузний нетоксичний зоб

(ДНЗ). У 8,9 % хворих під час ультразвукового дослідження визначено кісти та в 1,8 % — вузли щитоподібної залози.

Аналіз частоти тиреопатій з урахуванням стану психічного здоров'я дозволив встановити, що у хворих з ознаками донозологічних станів (59,4 %, $p < 0,05$) і психічними захворюваннями (59,4 %, $p < 0,05$) тиреопатії визначали дещо частіше, ніж у пацієнтів без психічних захворювань (47,3 %). Але в цих групах значуще відрізнялась структура захворювань щитоподібної залози. Так, серед пацієнтів з ознаками донозологічних станів ДНЗ (26,6 %) та АІТ (23,4 %) визначали практично з однаковою частотою. У групі з психічними захворюваннями найчастіше визначали АІТ, який був діагностований у кожного третього (31,3 %). Саме в цій групі були діагностовані вузли щитоподібної залози (3,1 %). Серед підлітків із ЦДІ без ознак порушень психічного здоров'я був досить високий відсоток хворих на тиреопатії, серед яких переважав ДНЗ (29,1 %), а відсоток хворих на АІТ був вірогідно нижчим (12,7 %) (рис. 1).

Функціональний стан тиреоїдної системи оцінювали за рівнем співвідношення ТТГ/ft4, що дозволяє найбільш об'єктивно оцінити стан гіпофізарно-тиреоїдної системи в підлітковому віці, коли відбувається фізіологічна активація тропної функції гіпофіза. Отримані результати свідчать про вірогідно вищий відсоток хворих із тиреоїдною недостатністю різного ступеня саме серед підлітків з ознаками психічних захворювань (52,4 %), ніж серед хворих 1-ї та 2-ї групи (24,1 %, $p_1 < 0,05$ і 31,3 %, $p_2 < 0,05$ відповідно) (рис. 2).

Слід також звернути увагу на той факт, що тиреоїдна патологія та порушення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи притаманні хворим і без ознак психічних захворювань, що може бути предиктором порушення психічного здоров'я в несприятливих умовах сьогодення в разі відсутності адекватного лікування.

Обговорення

Враховуючи отримані дані щодо високої частоти тиреоїдної патології у хворих на ЦДІ та її взаємозв'язок зі станом психічного здоров'я, ліку-

вання, первинна і вторинна профілактика тиреопатій є обов'язковою складовою комплексної реабілітації, яка не тільки спрямована на компенсацію порушень тиреоїдної системи, але й сприяє збереженню ментального здоров'я дитини. Відповідно до сучасних рекомендацій лікування дітей і підлітків, хворих на ЦДІ, передбачає мультидисциплінарний комплексний підхід, який забезпечує персоніфікований вибір необхідних діагностичних і лікувальних заходів, завдяки чому значно збільшуються шанси на сприятливий перебіг захворювання [20].

Слід зазначити, що на формування тиреоїдної патології впливає значна кількість медико-соціальних факторів, які потрібно враховувати при розробці профілактичних заходів. Так, на спадкову обтяженість і пубертатну імуногормональну перебудову ми навряд чи зможемо вплинути. Але ми можемо враховувати наявність хронічної інфекційної та неінфекційної патології та запобігати їх прогресуванню. Що стосується соціально-економічних, соціально-гігієнічних умов, способу життя та вітамінно-мікроелементного дисбалансу, йододefіциту, на ці фактори можливо впливати. Особливо це стосується профілактики йододefіциту, яка досконало розроблена, але останніми роками практично не проводиться. Вибір методу лікування залежить від форми тиреопатії та функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи.

Профілактика та лікування тиреоїдної дисфункції в контексті стресу і гуманітарної кризи проводяться відповідно до міжнародних настанов [21–23] і протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія» МОЗ України [16], але вони мають певні особливості. Так, первинна профілактика передбачає психоедукацію пацієнтів з високим ризиком психотравматизації (діти й підлітки, які виїхали в інші регіони України або за кордон, які мешкають в зоні бойових дій або перебували на окупованих територіях, які втратили близьких і домівку). Залишається акту-

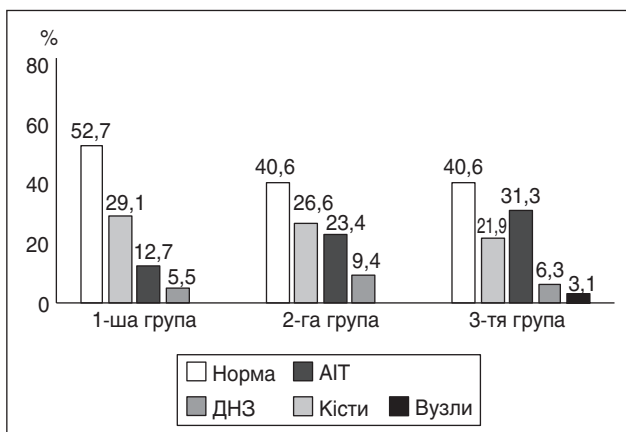


Рисунок 1. Структура тиреоїдної патології у хворих на ЦДІ залежно від групи психічного здоров'я

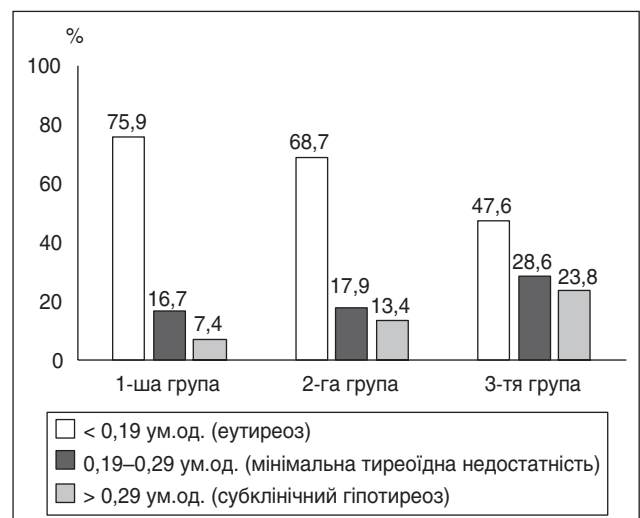


Рисунок 2. Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи за показниками співвідношення ТТГ/ft4 (ум.од.) у хворих на ЦДІ залежно від групи психічного здоров'я

альною індивідуальною йодною профілактикою препаратами калію йодиду у вікових дозах. Доцільним є скринінг ТТГ у дітей і підлітків із симптомами тривалого стресу або клінічними ознаками гіпо-/гіперфункції щитоподібної залози та консультація ендокринолога в разі необхідності. Вторинна профілактика передбачає диспансерний нагляд за особами із сімейним анамнезом тиреопатій; щорічний контроль ТТГ і вільних фракцій тиреоїдних гормонів, антитіл до ТПО/ТГ у пацієнтів із ПТСР або після психотравмуючого досвіду; скринінг функції щитоподібної залози в осіб, які перебували в зонах бойових дій.

Для профілактики та лікування патології щитоподібної залози й тиреоїдної дисфункції у хворих на ЦД1 рекомендовано використовувати тільки лікарські засоби калію йодиду і L-тироксину у вікових дозах. Зазвичай це Йодомарин® 100/200 і L-тироксин Берлін-Хемі. Йодомарин® 100/200 дозволений для використання в дітей від народження, вагітних і жінок, які годують груддю [24–26]. Терапія препаратом Йодомарин® може тривати роками, а іноді й протягом усього життя, якщо в цьому є потреба [27]. Відповідно до міжнародних рекомендацій профілактичні дози для дітей до 6 років становлять 90 мкг/добу, 7–12 років — 120 мкг/добу, для підлітків — 150 мкг/добу. Лікувальні дози для дітей до 6 років становлять 100 мкг/добу, 7–12 років — 150 мкг/добу, понад 12 років — 200 мкг/добу. Щодо L-тироксину Берлін-Хемі, то даний препарат не містить лактози, має п'ять дозувань, а його первинна упаковка дозволяє захистити діючу речовину від сонячного світла [28]. Завдяки технології snap-tab, яку використовують при виготовленні таблеток, забезпечується стабільна повторюваність дози. Усе це сприяє стабільному щоденному дозуванню препарату й досягненню еутиреоїдного стану [29–32].

Останнім часом відбулася зміна дизайну упаковки L-тироксину Берлін-Хемі, що зумовлено новим складом допоміжних речовин для поліпшення стабільності діючої речовини протягом усього терміну придатності зі збереженням загальних характеристик препарату. Таблетки L-Тироксину Берлін-Хемі з новим складом не містять жодних допоміжних речовин тваринного походження, які в деяких пацієнтів можуть викликати небажані явища або мають обмеження для споживання певними групами. Діюча речовина — левотироксин натрію, його дозування і спосіб застосування залишаються без змін. Компанією «Берлін-Хемі» у дослідженнях біодоступності було доведено біоеквівалентність попереднього і нового складу. З огляду на індивідуальні особливості в деяких пацієнтів всмоктування діючої речовини може відрізнятися між таблетками старого і нового складу, що є підставою для моніторингу функції щитоподібної залози пацієнтів, які перейшли на новий склад таблеток L-Тироксину Берлін-Хемі. Отже, L-Тироксин Берлін-Хемі з новим складом допоміжних речовин — це оригінальний препарат, захищений патентом Європейського патентного відомства, без компонентів тваринного походження, без допоміжних речовин, які мають додаткові застереження для пацієнтів, з високою стабільністю в будь-якому кліматі.

Слід зазначити, що особливості медичного спостереження в умовах війни або гуманітарної кризи передбачають не тільки базову лабораторну діагностику з визначенням показників тиреоїдного профілю на напруженість антитиреоїдного автоімунітету, проведення ультразвукового дослідження щитоподібної залози, але й моніторинг фізичного та статевого розвитку, оцінку когнітивного функціонування. Необхідні регулярна оцінка психоемоційного стану і доступ до психологічної допомоги з використанням стандартизованих алгоритмів оцінки й лікування відповідно до сучасних рекомендацій. В умовах нестабільного доступу до медичної допомоги доцільним є застосування телемедицини, мобільних медичних груп, спрощених алгоритмів нагляду.

Отже, стрес, зокрема той, що спричинений воєнними конфліктами, є потужним модифікатором ендокринної регуляції, із прямим впливом на гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну вісь. Уразливими групами залишаються діти і підлітки з хронічними соматичними захворюваннями, серед яких особливе місце посідають хворі на ЦД1, що мають коморбідну тиреоїдну патологію. Зростаючий обсяг наукових доказів підкреслює необхідність активного скринінгу, міждисциплінарного підходу і довгострокового ендокринного спостереження. Ефективна профілактика й лікування потребують адаптації міжнародних клінічних настанов до реалій гуманітарної кризи й інтеграції психоемоційної підтримки в загальну стратегію медичної допомоги.

Висновки

1. В умовах війни відбувається порушення психічного здоров'я в підлітків із ЦД1, що супроводжується збільшенням частоти АІТ, вузлів і кіст щитоподібної залози з ознаками тиреоїдної недостатності різного ступеня.

2. Проведення нейрореабілітації, профілактики та лікування тиреоїдної дисфункції є складовою комплексної реабілітації хворих на ЦД1, особливо в несприятливих умовах війни в Україні.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках планової наукової теми ДУ «ІОЗДП НАМН» «Дослідити особливості перебігу хронічних неінфекційних захворювань у підлітків в умовах війни і повоєнного часу та удосконалити систему їхньої медико-психологічної реабілітації» (номер державної реєстрації 0120U104920).

Список літератури

1. Wichers M, et al. Psychosocial stress and thyroid function in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(2):131–141. doi: 10.1016/S0306-4530(01)00042-1.
2. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:259–284. doi: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816.

3. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev*. 2011;32(5):670-693. doi: 10.1210/er.2011-0007.
4. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(8):1597-1607. doi: 10.1007/s40618-021-01501-4.
5. Boelen A, et al. Role of type 1 and 2 deiodinases in the non-thyroidal illness syndrome. *Endocrinology*. 2015;156(6):2315-2325. doi: 10.1210/en.2014-1856.
6. Panicker V, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1623-1629. doi: 10.1210/jc.2008-1301.
7. Jung SJ, et al. PTSD and thyroid dysfunction: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2021;27(2):145-153. doi: 10.1016/j.eprac.2020.09.002.
8. Mason JW, et al. Thyroid function in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 1996;21(2):115-130. doi: 10.1016/0306-4530(95)00042-9.
9. Li H, et al. PTSD and Autoimmune Thyroid Disease: A Mendelian Randomization Study. *Front Psychiatry*. 2024;15:1417302. doi: 10.3389/fpsy.2024.1417302.
10. Kochmanski N, et al. HPT axis dysfunction in adolescents with non-suicidal self-injury. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;131:105315. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105315.
11. Amaral FG, et al. Adolescent stress alters thyroid hormone-related gene expression. *Front Endocrinol*. 2021;12:668252. doi: 10.3389/fendo.2021.668252.
12. Focus.ua. Здоров'я населення України після війни. 2024. <https://focus.ua/eksklyuzivny/677587-zdorove-naseleniya-padaet-kakie-bolezni-pridu-v-ukrainu-posle-voynu>.
13. Мітельов Д.А., Михайлова Е.А. Порушення сну у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, під час війни. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2024. № 2–3. С. 19–24. <https://doi.org/10.30978/UJPE2024-2-3-19>.
14. Turchyna SI, et al. Incidence of comorbid thyroid pathology in adolescents with type 1 diabetes mellitus under adverse conditions of war in Ukraine. *Здоров'я дитини*. 2024. Т. 19. № 4. С. 88-92. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-35159>.
15. Ministry of Health of Ukraine. Standard of medical care "Diabetes Mellitus in Children". Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 413 dated 28.02.2023.
16. Child Endocrinology: Protocols on medical assistance to children for the specialty. Kyiv, 2006: 94 p.
17. di Munno C, Busiello RA, Calonne J, Salzano AM, Miles-Chan J, Scalconi A, et al. Adaptive Thermogenesis driving catch-up fat is associated with increased muscle type 3 and decreased hepatic type 1 iodothyronine deiodinase activities: a functional and proteomic study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:31176. doi: 10.3389/fendo.2021.631176.
18. Hong H, Lee J. Thyroid-stimulating hormone as a biomarker for stress after thyroid surgery: a prospective cohort study. *Med Sci Monit*. 2022;28:E937957. doi: 10.12659/MSM.93795.
19. Cheung YM, Wang W, McGregor B, Hamnvik OR. Associations between immune-related thyroid dysfunction and efficacy of immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;71(8):1795-1812. doi: 10.1007/s00262-021-03128-7.
20. Турчина С.І., Нікітіна Л.Д., Чумак С.А., Шушлягіна О.В., Цирюлік С.М. Вплив комплексної етапної реабілітації на компенсацію цукрового діабету I типу у дітей та підлітків. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2020. № 3(35). С. 12-19. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJPE2020-3-12>.
21. ATA Guidelines Taskforce. 2014 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
22. WHO. Technical guidance on medical response in humanitarian settings. Geneva: WHO; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-EHC-2022.1>.
23. European Thyroid Association (ETA). Best Practice Recommendations in Endocrinology for Crisis Situations. *Eur Thyroid J*. 2022;11(3):e210113. doi: 10.1159/000521655.
24. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, РП № UA/0156/01/01.
25. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.
26. Milczarek M, Stępiak J, Lewiński A, et al. Potassium iodide, but not potassium iodate, as a potential protective agent against oxidative damage to membrane lipids in porcine thyroid. *Thyroid Res*. 2013;6(10).
27. Sorrenti S, Baldini E, Pironi D, Lauro A, D'Orazi V, Tartaglia F, et al. Iodine: Its Role in Thyroid Hormone Biosynthesis and Beyond. *Nutrients*. 2021 Dec 14;13(12):4469.
28. Annex 9 Guidelines on packaging for pharmaceutical Products. WHO Technical Report Series, No. 902, 2002. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs902-annex9.pdf?sfvrsn=82b4c57d_2.
29. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 17.06.2024 № 1056, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01.
30. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 17.06.2024 № 1056, РП № UA/8133/01/03.
31. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 17.06.2024 № 1056, РП № UA/8133/01/04.
32. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 17.06.2024 № 1056, РП № UA/8133/01/05.

Отримано/Received 14.03.2025

Рецензовано/Revised 29.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2025

Information about authors

Svetlana Turchina, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of endocrine pathology and puberty, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: svetlanaturchina00@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>

Tetiana Matkovska, MD, DSc, PhD, Head of the Mental Health Center, Senior science researcher of Psychiatry department at the State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: 2396366@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2349-3632>

Dmytro Mitelov, MD, DSc, PhD, Senior Researcher of Department of Psychiatry, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docdm2000@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3079-0571>

Larysa Nikitina, PhD in medicine, Senior Researcher at the Department of endocrine pathology and puberty, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: shranikitin@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0352-1824>

Yuliya Volkova, PhD in Biology, Head of the Laboratory of Hormonal-metabolic and Immunological Research, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: yuv.volkova2018@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9625-941X>

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. The work was carried out as part of the planned scientific topic of the State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" — "To study the features of the course of chronic non-infectious diseases in adolescents during wartime and post-war period and to improve the system of their medical and psychological rehabilitation" (state registration No. 0120U104920).

S.I. Turchina, T.M. Matkovska, D.A. Mitelov, L.D. Nikitina, Yu.V. Volkova

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

Impact of military actions in Ukraine on mental health and thyroid function in adolescents with type 1 diabetes

Abstract. Background. Particular attention of physicians and researchers is drawn to endocrine system dysfunctions in children and adolescents affected by the ongoing war in Ukraine. It has been found that during the war period, the number of thyroid disorders among children and adolescents with type 1 diabetes (DM1) has significantly increased, accompanied by a deterioration in their mental health. The issue of the relationship between mental health disorders and the state of the thyroid system in DM1 patients living under today's adverse conditions remains highly relevant. Objective: to assess the status of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in adolescents with DM1 considering the presence of mental health disorders in the context of ongoing warfare in Ukraine. **Materials and methods.** The study included patients aged 10–18 years with DM1 who underwent clinical evaluation and treatment at the clinic of the State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" between October 2022 and the present time. Clinical-anamnestic, and laboratory-instrumental examinations were conducted in accordance with the national standard of care for children with diabetes and the pediatric endocrinology guidelines. Serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), and free triiodothyronine were measured using enzyme-linked immunosorbent assay, and the TSH/fT4 ratio was calculated. Anti-thyroid peroxidase antibodies were assessed. All participants underwent thyroid ultrasound. Data were compiled into an electronic

database and analyzed statistically using SPSS Statistics 17.0 and Microsoft Excel 2007. The critical significance level was set at 0.05.

Results. Based on the evaluation of mental health status of adolescents with DM1, they were divided into three groups: group 1 — normal mental health (22.2 %); group 2 — non-pathological stress reactions (48.6 %); group 3 — various mental disorders (29.2 %). Thyroid disorders were diagnosed in 49.9 % of patients: autoimmune thyroiditis (AIT) in 21.4 %, diffuse non-toxic goiter (DNG) in 16.1 %, thyroid cysts in 8.9 %, and thyroid nodules in 1.8 %. In group 1, DNG prevailed (29.1 %), while the AIT incidence was significantly lower (12.7 %, $p < 0.05$). In group 2, the frequency of DNG (26.6 %) and AIT (23.4 %, $p > 0.05$) was comparable. In group 3, AIT was significantly more prevalent (31.3 %) than in groups 1 (12.7 %, $p_1 < 0.05$) and 2 (23.4 %, $p_2 < 0.05$). Thyroid insufficiency of varying degrees was more frequently diagnosed in group 3 (52.4 %) compared to groups 1 (24.1 %, $p_1 < 0.05$) and 2 (31.3 %, $p_2 < 0.05$). **Conclusions.** A significant correlation was found between thyroid dysfunction and mental health disturbances in adolescents with DM1 living under wartime stress. Comprehensive rehabilitation for such patients should include both treatment and prevention of thyroid disorders using potassium iodide and levothyroxine preparations (Jodomarin® 100/200, L-thyroxin Berlin-Chemie®), along with neurorehabilitation interventions.

Keywords: type 1 diabetes; mental health; thyroid pathology; adolescents; war in Ukraine

УДК 616.21:616.329-002:616-056.52

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.2.2025.1800>Бекетова Г.В.¹, Мощич О.О.¹, Погорєлова К.Г.², Кобилянська Л.І.³¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Медична мережа «Добробут», м. Київ, Україна³Овруцька міська лікарня, м. Овруч, Житомирська обл., Україна

Ретроспективний аналіз частоти й особливостей гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей за 20 років

Резюме. Актуальність. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є поширеним хронічним рецидивуючим захворюванням верхніх відділів травного тракту, частота якого в останні десятиріччя зростає у світі як у дорослих, так і у дітей та підлітків. **Метою** дослідження стало ретроспективне визначення частоти, тривалості і динаміки вікових, статевих, клініко-анамнестичних та ендоскопічних особливостей ГЕРХ у дітей за період з 1999 по 2019 рік. **Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний аналіз матеріалів 6785 архівних карт стаціонарного хворого на базі гастроентерологічних відділень дитячої клінічної лікарні № 9 м. Києва за 1999, 2009 та 2019 роки. Статистична обробка отриманих результатів здійснена загальноприйнятими методами варіаційної статистики. **Результати.** Порівняно з 1999 роком у 2009 та 2019 роках частота виявлення ГЕРХ збільшилась в 2,9 і 5,5 рази, у 1,7 і 2,3 рази — рефлюкс-езофагіту та його тяжкості, а також ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка (в 1,6 і 2 рази) та дуоденума (у 2 і 2,3 рази) на тлі зростання у 2019 році тривалості захворювання. ГЕРХ діагностована переважно у дітей старше 10 років (83,2; 86,0 і 93,2 %), особливо у підлітків (56,7; 62,0 і 74,4 %), у 1999 році частіше у хлопців (68,4 %), а в 2009 і 2019 роках — без вірогідної гендерної різниці. Відповідно до розподілу по роках виявлені однакові тенденції щодо анамнезу (у кожного 5-го пацієнта була гіпоксія/асфіксія в пологах, ожиріння і рецидивуючий герпес, у 1/4 — обтяжений анамнез щодо ГЕРХ та травми голови/хребта, у 1/3 — перинатальні ураження ЦНС, часті зригування на першому році життя і глистяні інвазії/паразитози) та клінічних проявів ГЕРХ (у 85,0; 82,7 і 81,2 % хворих були її стравохідні симптоми (болі за грудниною/в епігастрії і нудота — у 2/3, печія та відрижка кислим — у кожного другого пацієнта), а серед позастравохідних проявів — множинний карієс і дентальні ерозії та галітоз). **Висновки.** Ретроспективний аналіз даних щодо частоти, тривалості та особливостей ГЕРХ у дітей за 20 років виявив негативні тенденції щодо зростання частоти та більш тяжкого її перебігу, що потребує вивчення динаміки цих показників у подальшому для раннього виявлення, вчасного лікування захворювання і запобігання його ускладненням.

Ключові слова: ретроспективний аналіз; діти; підлітки; ГЕРХ; рефлюкс-езофагіт

Вступ

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є одним із найпоширеніших у світі хронічних захворювань верхніх відділів травного тракту [1]. Патогенетичною сутністю захворювання є спонтанне та/або постійне/регулярне надходження кислого шлункового

вмісту у стравохід [2–4], що призводить до формування розмаїття стравохідних та позастравохідних симптомів [5, 6], які суттєво погіршують якість життя пацієнта [7] і можуть у майбутньому стати причиною високого рівня тривоги/депресії [8, 9], депривації сну [10], ерозивних уражень [11–13] та стриктур органа і навіть форму-

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov' e rebenka»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

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. Дорогожичська, 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 NAMSU, 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.

вання передракової та ракової патології — стравоходу Барретта й аденокарциноми [14].

Згідно з даними Перегляду прогнозів щодо народонаселення світу за 2017 рік, загальна оціночна кількість людей, які страждають на ГЕРХ, становить приблизно 1,03 мільярда [15]. У дорослих пік поширеності захворювання відмічається в 60–70 років [16] незалежно від статі [17]. А в педіатричній популяції найуразливішою категорією щодо ГЕРХ є підлітки, у яких поширеність захворювання, наприклад у Норвегії, сягає 33,2 %, з переважанням пацієнтів з ожирінням та дівчат [18]. Результати сучасних епідеміологічних досліджень свідчать, що за останні десятиліття як поширеність, так і захворюваність на ГЕРХ у світі мають тенденцію до зростання, включно з дітьми і підлітками [19], що пов'язують значною мірою з епідемією ожиріння [20, 21], при якому у пацієнтів вірогідно частіше діагностують ерозивний езофагіт та стравохід Барретта [22]. За значимо, що відповідно до критеріїв вікової періодизації, яку рекомендує Міжнародний дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ), саме підліткам притаманний стан «вікової кризи 15–17 років», що характеризується високим рівнем тривожності на фоні активної гормональної перебудови організму і стрімких нейрофізіологічних, структурних та психологічних змін з підвищенням схильності до формування різних захворювань, зокрема ГЕРХ [23].

Поширеність ГЕРХ залежить від багатьох факторів — віку, генетичної схильності, харчових звичок, наявності факторів ризику, а також регіону проживання, становлячи, наприклад, в Китаї 5,1 % [24], інших країнах Азії — 8,7 %, в Північній Америці — 19,5 %, в Європейському регіоні — від 8,3 до 32,0 % [25], а в Саудівській Аравії — 45,4 % [15]. Для з'ясування реального рівня поширеності ГЕРХ у світі з урахуванням віку, статі і факторів ризику та охоплення переходу від дитячого і підліткового до дорослого періоду життя, усунення розриву стосовно даних досліджень у дорослих і педіатричних пацієнтів у 2019 році вперше М. Singendonk і співавт. [26] надали результати систематичного огляду щодо цього захворювання у малюків, дітей, підлітків і молодих людей віком до 21 року. Автори визначили, що майже кожен четвертий малюк має симптоми ГЕРХ, частота яких у подальшому знижується. У дітей старшого віку щоденні прояви захворювання спостерігаються більш як у 10 % випадків, а щомісячні — приблизно у чверті осіб, особливо при ожирінні. Відповідно до результатів досліджень у дорослих автори вказують на відсутність тісного зв'язку між статтю та частотою клінічних проявів ГЕРХ як у малюків, так і у дітей старшого віку та підлітків і зазначають, що систематичний огляд продемонстрував значну варіабельність даних щодо поширеності симптомів захворювання залежно від методу збору інформації та критеріїв, що використовуються, і тому ці дані повинні постійно оновлюватись у кожній країні світу [25].

Згідно з результатами досліджень вітчизняних вчених [27–29], частота ГЕРХ у дітей в Україні вірогідно не відома, оскільки застосування інвазивних методів обстеження (рН-метрії та ендоскопії), особливо в мо-

лодшому віці, є суттєво обмеженим. При цьому недостатньо даних стосовно динаміки вікових, гендерних, клініко-анамнестичних та ендоскопічних особливостей перебігу і тривалості захворювання у дітей та підлітків протягом останніх десятиліть, що обумовлює необхідність з'ясування наявних тенденцій щодо ГЕРХ в Україні для раннього виявлення, вчасного лікування і запобігання розвитку її тяжких форм та ускладнень. Тому **метою** нашого дослідження стало ретроспективне вивчення частоти, тривалості та динаміки анамнестичних, вікових, статевих, клінічних та ендоскопічних особливостей перебігу ГЕРХ у дітей за період з 1999 по 2019 рік.

Матеріали та методи

На базі 3 спеціалізованих гастроентерологічних відділень дитячої клінічної лікарні (ДКЛ) № 9 м. Києва проведений ретроспективний аналіз 6785 архівних карт стаціонарного хворого за 1999, 2009 та 2019 роки щодо частоти виявлення і тривалості ГЕРХ, динаміки її гендерних, вікових, клініко-анамнестичних та ендоскопічних характеристик.

Критерієм включення у ретроспективне дослідження була наявність заключного клінічного діагнозу ГЕРХ в архівній карті стаціонарного хворого, який лікувався в гастроентерологічному відділенні ДКЛ № 9 м. Києва в 1999, 2009, 2019 роках; критерієм виключення — відсутність такого заключного клінічного діагнозу в архівній карті стаціонарного хворого в означені роки. Ретроспективний аналіз даних архівних карт стаціонарного хворого був проведений без безпосереднього залучення пацієнтів, що не потребувало отримання їх інформованої згоди на участь у дослідженні. Ретроспективне дослідження здійснене у рамках виконання дисертаційної науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії підлітків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою», протокол проведення якої був схвалений комітетом з біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Оскільки ГЕРХ є чи не єдиним захворюванням, що діагностують за типовими скаргами пацієнта (печія, кисла відрижка), які відзначаються вираженою варіабельністю, що зумовлена віковими особливостями, супутніми хворобами, харчовими звичками, прийомом медикаментів, стресом та іншими факторами, верифікація діагнозу базувалася на оцінці скарг, тривалості симптомів, даних фізикального обстеження пацієнта та анамнезу [30]. Оскільки наявність типових ендоскопічних ознак рефлюкс-езофагіту (ерозій або виразок на гастроєзофагеальному переході або безпосередньо над ним) вважається діагностичним критерієм ГЕРХ та рефлюкс-езофагіту зі специфічністю до 95 % [31], підтвердження діагнозу «рефлюкс-езофагіт» здійснювали відповідно до критеріїв Лос-Анджелеської класифікації (LA classification system) [32] з виділенням таких ступенів ураження слизової оболонки (СО) стравоходу: *ступінь А* — один або більше дефект СО, обмежений її складками, довжина якого не перевищує 5 мм; *ступінь В* — один або більше дефект СО, обмежений

її складками, довжина якого перевищує 5 мм; *ступінь С* — один або більше дефект СО, розміщений на складках і між ними (дефекти можуть зливатися між собою), але ураження займає менше ніж 75 % окружності стравоходу; *ступінь D* — пошкодження СО займає більше ніж 75 % окружності стравоходу.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням загальноприйнятих методів медичної статистики з використанням пакета Microsoft Excel 365 та Statistics (IBM Corp, США). Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Колмогорова — Смирнова. Якісні показники наведені в абсолютних та відносних величинах. Якщо числові значення підпорядковувалися нормальному розподілу, використовували t-критерій або однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Усі значення p були двосторонніми і при $p < 0,05$ вважалися статистично значущими. Для статистичної обробки даних, що не відповідали нормальному розподілу між двома незалежними групами, використовували критерій Манна — Вітні.

Результати

За результатами аналізу 2405, 2086 та 2294 архівних карт стаціонарного хворого за 1999, 2009 та 2019 роки відповідно діагноз ГЕРХ був підтверджений у 60 (2,5 %), 150 (7,2 %) та 313 (13,64 %) пацієнтів відповідно (табл. 1).

При аналізі гендерного розподілу пацієнтів з ГЕРХ виявлено, що у 1999 році частіше захворювання діагностували у хлопчиків — 41 (68,4 %), тоді як у 2009 та 2019 роках вірогідної різниці між хлопчиками і дівчат-

ками не виявлено — 76 (50,6 %), 178 (56,8 %) відповідно (табл. 2).

Віковий розподіл пацієнтів з ГЕРХ за 1999, 2009 та 2019 роки наданий в табл. 3.

Найбільша частка у віковій структурі ГЕРХ належала підліткам віком 15–17 років включно — 34 (56,7 %), 93 (62,0 %) та 233 (74,4 %) відповідно розподілу по роках. А загалом серед пацієнтів з ГЕРХ переважали діти старше 10 років: 52 (83,7 %), 129 (86,0 %), 292 (93,3 %) за 1999, 2009 і 2019 роки відповідно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Дані анамнезу життя дітей з ГЕРХ у 1999, 2009 та 2019 роках наведені в табл. 4.

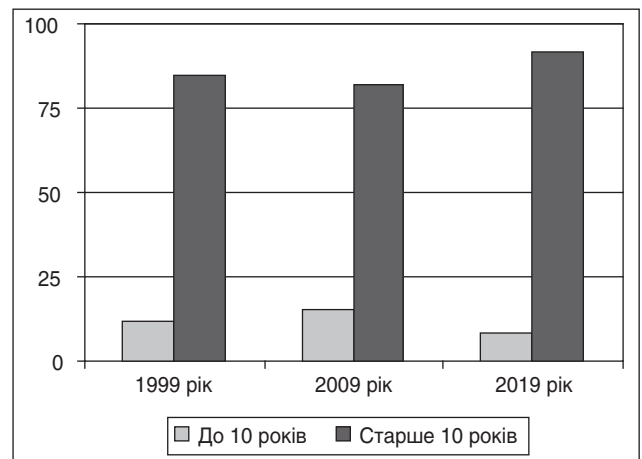


Рисунок 1. Віковий розподіл дітей з ГЕРХ в 1999, 2009 та 2019 роках ($n = 523$)

Таблиця 1. Частота виявлення ГЕРХ у дітей в 1999, 2009 та 2019 роках ($n = 6785$), абс. число (%)

Нозологічна форма	Кількість карт стаціонарного хворого, що були проаналізовані		
	за 1999 рік ($n = 2405$)	за 2009 рік ($n = 2086$)	за 2019 рік ($n = 2294$)
ГЕРХ	60 (2,5)*	150 (7,2)#	313 (13,6)^

Примітки: * — різниця вірогідна ($p < 0,05$) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ — за 1999 та 2019 роки; # — за 2009 та 2019 роки.

Таблиця 2. Розподіл за статтю дітей з ГЕРХ в 1999, 2009 та 2019 роках ($n = 523$), абс. число (%)

Стать пацієнтів	Кількість хворих з ГЕРХ		
	за 1999 рік ($n = 60$)	за 2009 рік ($n = 150$)	за 2019 рік ($n = 313$)
Дівчатка	19 (31,6)*	74 (49,4)	135 (43,2)^
Хлопчики	41 (68,4)*, +	76 (50,6)	178 (56,8)

Примітки: * — різниця вірогідна ($p < 0,05$) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ — за 1999 та 2019 роки; # — за 2009 та 2019 роки; + — між хлопчиками і дівчатками.

Таблиця 3. Віковий розподіл дітей з ГЕРХ у 1999, 2009 та 2019 роках ($n = 523$), абс. число (%)

Вік пацієнтів, роки	Кількість хворих на ГЕРХ		
	за 1999 рік ($n = 60$)	за 2009 рік ($n = 150$)	за 2019 рік ($n = 313$)
5–9	8 (13,3)+	21 (14,0)#, +	21 (6,7)^, +
10–14	18 (30,0)*, ^^	36 (24,0)#, ^^	59 (18,8)^, ^^
15–17	34 (56,7)**	93 (62,0)#, **	233 (74,4)^, **

Примітки: * — різниця вірогідна ($p < 0,05$) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ — за 1999 та 2019 роки; # — за 2009 та 2019 роки; + — між дітьми до 10 та 10–14 років; ** — до 10 та 15–17 років; ^^ — 10–14 та 15–17 років.

Результати ретроспективного аналізу свідчать про схожі тенденції щодо особливостей анамнезу життя у пацієнтів з ГЕРХ в 1999, 2009 і 2019 роках, а саме:

— гіпоксія/асфіксія в пологах виявлена у кожного п'ятого хворого — 12 (20,0 %), 32 (21,3 %) та 60 (19,2 %) ($p > 0,05$);

— перинатальні ГІУ ЦНС (синдром ліквородинамічних/вегетовісцеральних порушень) — майже у кожної 3-ї дитини — 17 (28,3 %), 46 (30,7 %) і 90 (31,3 %) ($p > 0,05$);

— у третини пацієнтів були часті зригування на першому році життя — 19 (31,7 %), 48 (32,0 %) і 109 (34,8 %) та глистяні інвазії і паразитози — 18 (30,0 %), 41 (27,3 %) та 88 (28,1 %) ($p > 0,05$);

— травми голови/хребта й обтяжений сімейний анамнез щодо ГЕРХ був у 1/4 хворих — 14 (23,3 %), 41 (27,3 %) і 69 (22,0 %) та 14 (23,3 %), 41 (27,3 %) і 81 (26,9 %) відповідно ($p > 0,05$);

— в 2009 і 2019 роках у кожного п'ятого обстеженого вірогідно частіше виявлена надмірна маса тіла та ожиріння — 30 (20,0 %) і 68 (21,8 %) проти 8 (13,3 %) в 1999

році та рецидивуючий герпес РП і ЩЛД — 29 (19,3 %) та 71 (22,7 %) проти 6 (10,0 %) в 1999 році ($p < 0,05$).

Частота виявлення стравохідних та позастравохідних клінічних симптомів ГЕРХ у дітей за 1999, 2009 та 2019 роки надана в табл. 5.

Клінічним проявам ГЕРХ у дітей в 1999, 2009 і 2019 роках були притаманні однакові тенденції та особливості, а саме:

— вірогідне переважання стравохідних симптомів — 51 (85,0 %), 124 (82,7 %) і 254 (81,2 %) — над позастравохідними;

— серед стравохідних симптомів найчастіше були болі за грудниною/в епігастрії — 43 (71,7 %), 98 (65,3 %) і 211 (67,4 %) та диспептичні прояви: печія — 29 (48,3 %), 74 (49,3 %) і 161 (51,4 %), відрижка кислим — 27 (45,0 %), 70 (46,7 %) та 153 (48,9 %) і нудота — 41 (68,3 %), 93 (62,0 %) і 219 (69,9 %);

— серед позастравохідних проявів ГЕРХ найчастіше виявлене ураження зубів: множинний карієс та дентальні ерозії — 8 (13,3 %), 23 (16,7 %) і 48 (15,3 %), а також галітоз — 7 (11,7 %), 18 (12,0 %) і 37 (11,8 %).

Таблиця 4. Дані анамнезу життя пацієнтів з ГЕРХ за 1999, 2009 та 2019 роки (n = 523), абс. число (%)

Показник	Кількість хворих на ГЕРХ		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
Гестоз вагітності	7 (11,7)	20 (13,3)	37 (11,8)
Герпес під час вагітності	9 (15,0)	23 (15,3)	41 (13,1)
Передчасні пологи	8 (13,3)	21 (14,0)	44 (14,1)
Гіпоксія, асфіксія в пологах	12 (20,0)	32 (21,3)	60 (19,2)
Низька маса при народженні	8 (13,3)	17 (11,3)	39 (12,5)
Перинатальні ГІУ ЦНС (синдром ліквородинамічних/вегетовісцеральних порушень)	17 (28,3)	46 (30,7)	90 (31,3)
Часті зригування	19 (31,7)	48 (32,0)	109 (34,8)
Раннє штучне вигодовування	6 (10,0)	15 (10,0)	31 (9,9)
Порушення календаря щеплень	4 (6,7)	10 (6,7)	22 (7,0)
Алергія на білок коров'ячого молока	0	2 (1,3)	5 (1,6)
Непереносимість лактози	1 (1,7)	0	5 (1,6)
Малюкові кольки	7 (11,7)	15 (10,0)	39 (12,5)
Кишкові інфекції	6 (10,0)	14 (9,3)	31 (9,9)
Глистяні інвазії та паразитози	18 (30,0)	41 (27,3)	88 (28,1)
Рецидивуючий герпес РП і ЩЛД	6 (10,0)*	29 (19,3)#	71 (22,7)^
Травми голови/хребта	14 (23,3)	41 (27,3)	69 (22,0)
Неврологічні порушення (ММД, СДУГ)	8 (13,3)	15 (10,0)	32 (10,2)
Ожиріння і надмірна маса тіла	8 (13,3)*	30 (20,0)	68 (21,8)^
Операції (адено-, тонзило-, апендектомія)	1 (1,7)	3 (2,0)	9 (2,9)
Обтяжений сімейний анамнез щодо ГЕРХ	14 (23,3)	41 (27,3)	81 (26,9)

Примітки: ГІУ — гіпоксично-ішемічні ураження; ЦНС — центральна нервова система; РП — ротова порожнина; ЩЛД — щелепно-лицьова ділянка; ММД — мінімальна мозкова дисфункція; СДУГ — синдром дефіциту уваги та гіперактивності; * — різниця вірогідна ($p < 0,05$) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ — за 1999 та 2019 роки; # — за 2009 та 2019 роки.

Дані щодо тривалості ГЕРХ у дітей в 1999, 2009 та 2019 роках надані в табл. 6.

Щодо тривалості ГЕРХ у дітей виявлені однакові тенденції в 1999, 2009 та 2019 роках з переважанням пацієнтів, які мали тривалість захворювання до 2 років (рис. 2).

Однак зазначимо, що в 2019 році дітей, які мали клінічні прояви ГЕРХ довше ніж 2 роки, було вірогідно більше (111 (35,5 %)), ніж в 1999 і 2009 роках (15 (25,0 %) і 40 (26,7 %) ($p < 0,05$)). Водночас кількість ді-

тей з тривалістю захворювання до 1 року була в 2 рази більша в 1999 та 2009 роках (32 (53,3 %) і 84 (56,0 %)), ніж в 2019 році (62 (19,8 %) ($p < 0,05$)).

Дані щодо частоти виявлення неерозивної форми ГЕРХ та рефлюкс-езофагіту різних ступенів тяжкості у дітей в 1999, 2009 та 2019 роках за результатами фібро-езофагогастродуоденоскопії надані в табл. 7.

За частотою ендоскопічного підтвердження ГЕРХ у дітей також виявлені однакові тенденції в 1999, 2009 та 2019 роках — загалом було вірогідне переважання чис-

Таблиця 5. Особливості клінічних проявів ГЕРХ у 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523), абс. число (%)

Симптоми	Кількість хворих на ГЕРХ		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
Стравохідні прояви			
Періодичне блювання	5 (8,3)	15 (10,0)	31 (9,9)
Дисфагія	2 (3,3)	7 (4,7)	14 (4,5)
Печія	29 (48,3)	74 (49,3)	161 (51,0)
Кисла відрижка	27 (45,0)	70 (46,7)	153 (48,9)
Нудота	41 (68,3)	93 (62,0)	219 (69,9)
Болі за грудниною/в епігастрії	43 (71,7)	98 (65,3)	211 (67,4)
Нічні болі	3 (5,0)	7 (4,7)	20 (6,4)
Одинофагія	1 (1,7)	5 (3,3)	15 (4,8) [^]
Усього пацієнтів тільки зі стравохідними проявами ГЕРХ	51 (85,0)	124 (82,7)	254 (81,2)
Позастравохідні прояви			
Хронічний кашель	1 (1,7)	4 (2,7)	9 (2,9)
Неалергічна бронхіальна астма	0	1 (0,7)	2 (0,1)
Охриплість голосу, ларингіт, фарингіт	2 (3,3)	6 (4,0)	11 (3,5)
Риніт	0	2 (1,3)	7 (2,2)
Біль, почервоніння в горлі	1 (1,7)	5 (3,3)	12 (3,8)
Множинний карієс	6 (10,0)	16 (12,0)	33 (10,5)
Дентальні ерозії	2 (3,3)	7 (4,7)	15 (4,8)
Галітоз	7 (11,7)	18 (12,0)	37 (11,8)
Аритмії	0	1 (0,7)	0
Біль у лівій половині грудної клітки	0	1 (0,7)	0
Усього хворих з позастравохідними проявами ГЕРХ	9 (15,0) ⁺	26 (17,3) ⁺	59 (18,8) ⁺

Примітка: ⁺ — різниця вірогідна між наявністю стравохідних і позастравохідних проявів ГЕРХ.

Таблиця 6. Тривалість ГЕРХ у дітей в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523), абс. число (%)

Тривалість захворювання	Кількість хворих з ГЕРХ		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
До 2 років	38 (63,3) ⁺	100 (66,7) ⁺	181 (57,8) ⁺
до 1 року	32 (53,3)	84 (56,0) [#]	113 (36,1) [^]
від 1 до 2 років	6 (10,0)	16 (10,7) [#]	68 (21,7) [^]
Більше за 2 роки	15 (25,0)	40 (26,7) [#]	111 (35,5) [^]
Інформація відсутня	7 (11,7) [*]	10 (6,7)	21 (6,7) [^]

Примітки: ^{*} — різниця вірогідна ($p < 0,05$) між показниками за 1999 та 2009 роки; [^] — за 1999 та 2019 роки; [#] — за 2009 та 2019 роки; ⁺ — до 2 років і більше за 2 роки.

ла пацієнтів з неерозивною формою захворювання: 56 (93,3 %), 125 (88,7 %) та 264 (84,3 %). Однак в 2009 та 2019 роках збільшується кількість дітей з рефлюкс-езофагітом — 25 (11,3 %) і 49 (15,7 %) порівняно з 1999 роком — 4 (6,7 %) ($p < 0,05$). Окрім цього, у 2009 році тяжкі ураження стравоходу (ступінь С і D) і навіть атрофію СО органа виявлено у 4 (2,8 %) пацієнтів, а в 2019 році ступінь С езофагіту констатовано у 9 (2,9 %) хворих, тобто порівняно з 1999 роком відмічається тенденція до збільшення частоти ГЕРХ з езофагітом та зростання його тяжкості.

Ми також проаналізували результати ендоскопічного дослідження СО шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) у дітей з ГЕРХ за 1999, 2009 та 2019 роки (табл. 8).

У дітей з ГЕРХ особливостями ендоскопічної картини шлунка та ДПК було вірогідне збільшення частоти ерозивно-виразкових уражень СО цих органів в 2009 та 2019 роках — 24 (16,0 %) і 63 (20,1 %) та 26 (17,3 %) і 61 (19,5 %) проти 6 (10,0 %) і 5 (8,3 %) відповідно в 1999 році ($p < 0,05$) (рис. 3, 4).

Таблиця 7. Частота ендоскопічного виявлення у дітей неерозивної ГЕРХ та рефлюкс-езофагіту (за LA classification system) в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523), абс. число (%)

Показник	Кількість хворих з ГЕРХ		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
Неерозивна ГЕРХ (ендоскопічно негативний варіант, ГЕРХ без езофагіту)	56 (93,3)	125 (88,7)	264 (84,3)^
Ерозивна ГЕРХ (ендоскопічно позитивний варіант, ГЕРХ з езофагітом)	4 (6,7)*	25 (11,3)	49 (15,7)^
Ступінь А	3 (5,0)	9 (6,0)#	35 (11,2)^
Ступінь В	1 (1,7)*	7 (4,7)#	5 (1,6)
Ступінь С	0	2 (1,4)#	9 (2,9)
Ступінь D	0	1 (0,7)	0
Атрофічні зміни	0	1 (0,7)	0

Примітки: * — різниця вірогідна ($p < 0,05$) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ — за 1999 та 2019 роки; # — за 2009 та 2019 роки.

Таблиця 8. Ендоскопічні особливості слизової оболонки шлунка та ДПК у дітей з ГЕРХ в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523), абс. число (%)

Показник	Кількість хворих з ГЕРХ		
	за 1999 рік (n = 60)	за 2009 рік (n = 150)	за 2019 рік (n = 313)
Слизова оболонка шлунка			
Гіперемія	33 (55,0)*	40 (26,7)#	105 (33,5)^
Гіперплазія	16 (26,7)*	53 (35,3)#	69 (22,0)
Поодинокі ерозії	3 (5,0)*	12 (8,0)#	36 (11,5)^
Множинні ерозії	3 (5,0)*	11 (7,3)	25 (8,0)^
ГЕР + ДГР	5 (8,3)*	19 (12,7)#	62 (19,8)^
Виразка	0	1 (0,7)	2 (0,6)
Поліп шлунка	2 (3,3)*	8 (5,3)	14 (4,5)
Слизова оболонка ДПК			
Гіперемія	15 (25,0)	33 (22,0)#	96 (30,7)
Гіперплазія	40 (66,7)	91 (60,7)#	156 (49,8)^
Поодинокі ерозії	2 (3,3)*	9 (6,0)#	29 (9,3)^
Множинні ерозії	1 (1,7)	4 (2,7)	12 (3,8)^
Виразка	0	0	3 (0,9)
Поєднання поодиноких ерозій шлунка і ДПК	1 (1,7)*	9 (6,0)	14 (4,5)^
Поєднання множинних ерозій шлунка і ДПК	1 (1,7)	4 (2,7)#	3 (0,9)
Ковзна грижа СОД	1 (1,7)	4 (2,7)#	13 (4,2)^

Примітки: СОД — стравохідний отвір діафрагми; ДПК — дванадцятипала кишка; * — різниця вірогідна ($p < 0,05$) між показниками за 1999 та 2009 роки; ^ — за 1999 та 2019 роки; # — за 2009 та 2019 роки.

Одним із важливих факторів ризику формування та прогресування ГЕРХ вважається ковзна грижа СОД [31], яка була вірогідно частіше виявлена у дітей з ГЕРХ в 2019 році — 13 (4,2 %) порівняно з 1999 та 2009 роками — 1 (1,7 %) і 4 (2,7 %) ($p < 0,05$).

Обговорення

За сучасними статистичними даними, останнім часом захворюваність на ГЕРХ та її поширеність зростає у світі як у дорослих [15], так і у дітей та підлітків [11], що підтверджується і даними нашого ретроспективного аналізу.

Згідно з результатами досліджень [33, 34], ГЕРХ у дорослих обох статей зустрічається з однаковою частотою, проте у жінок частіше виявляють неерозивну форму захворювання, тоді як у чоловіків — ерозивний рефлюкс-езофагіт [17]. У дітей дані щодо статі як фак-

тора ризику виникнення ГЕРХ у доступній науковій літературі не описуються. А в дослідженнях, у яких брали участь підлітки [35], автори виявили переважання кількості дівчат, зокрема, з ожирінням. У нашому дослідженні ми констатували переважання хлопчиків серед пацієнтів з ГЕРХ в 1999 році, а в 2009 та 2019 роках гендерна різниця була відсутньою, що збігається з даними аналітичного огляду [26].

Результати сучасних досліджень щодо вікових особливостей ГЕРХ вказують на те, що серед дорослого населення рівень поширеності захворювання збільшується з віком і найчастіше його виявляють в осіб старше 60 років [16]. У педіатричній популяції також відмічається значне зростання поширеності ГЕРХ з віком з максимумом у підлітків [5], що підтверджується і результатами нашого дослідження.

Дані проведеного ретроспективного аналізу щодо анамнезу життя дітей з ГЕРХ за 1999, 2009 та 2019 роки свідчать, що у кожного п'ятого хворого була виявлена інтранатальна гіпоксія/асфіксія, а перинатальні ГІУ ЦНС (синдром ліквородинамічних та вегетовісцеральних порушень) і травми голови/хребта були у 1/4 дітей. Вищенаведені фактори, згідно з даними літератури, негативно впливають на рухову активність верхніх відділів травного тракту (ВВТТ) і можуть бути в ранньому віці причиною частих зригувань, а в подальшому — і розвитку ГЕРХ [14, 35]. Згідно з даними [36, 37], такий же негативний вплив на моторно-евакуаторну функцію травного каналу чинять і глистяні інвазії та паразитози, які були виявлені у кожного третього пацієнта з ГЕРХ.

Також у 2009 та 2019 роках, порівняно з 1999 роком, вірогідно частіше у дітей з ГЕРХ нами виявлено надмірну масу тіла та ожиріння, ковзну грижу СОД, рецидивуючий герпес РП та ШЛД. На сьогодні численними дослідженнями доведено, що ожиріння та надмірна маса абдомінального жиру є значущим фактором ризику і призводить до розвитку ГЕРХ та більш тяжкого її перебігу [34], оскільки у таких пацієнтів є значне тран-

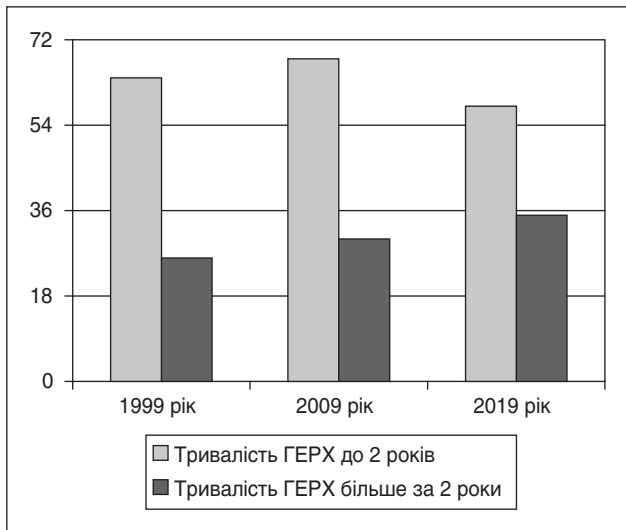


Рисунок 2. Тривалість ГЕРХ у дітей в 1999, 2009 та 2019 роках (n = 523)

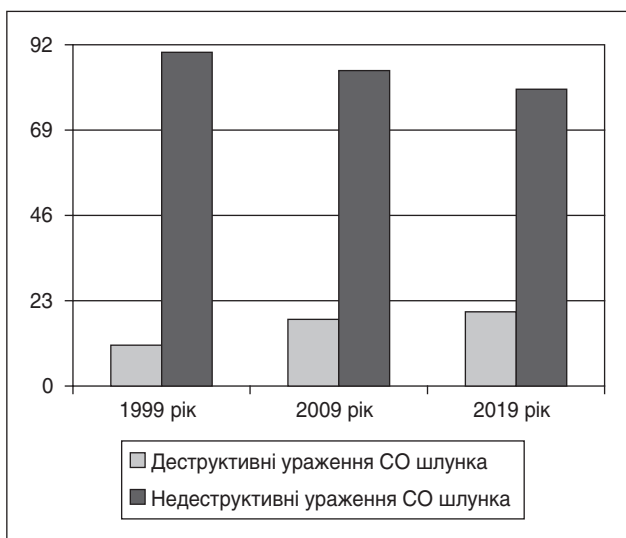


Рисунок 3. Частота виявлення ерозивно-виразкових уражень СО шлунка у дітей з ГЕРХ в 1999, 2009 та 2019 роках

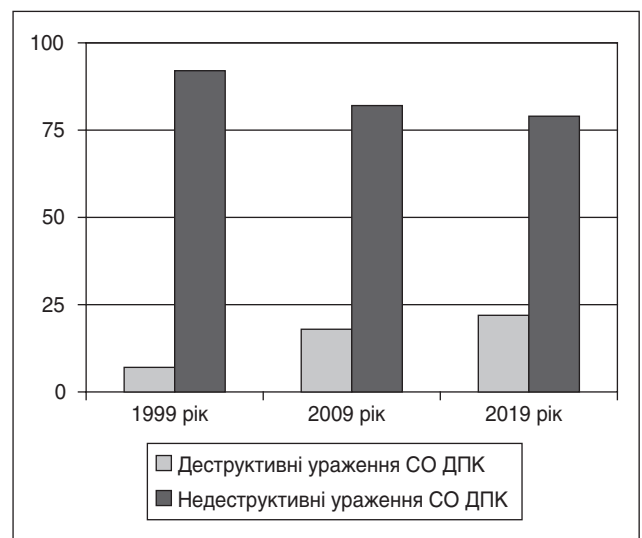


Рисунок 4. Частота виявлення ерозивно-виразкових уражень СО ДПК у дітей з ГЕРХ в 1999, 2009 та 2019 роках

зиторне розслаблення нижнього сфінктера стравоходу та збільшення внутрішньошлункового тиску [38] на тлі запального процесу зі зростанням ризику формування рефлюкс-езофагіту [39]. Наші дані узгоджуються з результатами [20, 21] щодо зв'язку між збільшенням поширеності ГЕРХ та ожирінням у пацієнтів.

Зростання частоти виявлення рефлюкс-езофагіту та збільшення його тяжкості в 2009 і 2019 роках, можливо, також було пов'язане з наявністю у пацієнтів ковзної грижі СОД, яка вважається важливим фактором ризику не тільки формування ГЕРХ, але й розвитку рефлюкс-езофагіту і навіть стравоходу Барретта [31].

Ще одним фактором, що сприяє ураженню СО стравоходу, шлунка і ДПК та негативно впливає на рухову функцію ВВТТ, є рецидивуюча герпетична інфекція, і на сьогодні у міжнародній базі PubMed є сучасні публікації щодо розвитку ерозивного герпетичного езофагіту як у дорослих, так і у дітей та підлітків [40, 12]. Отримані нами дані ретроспективного аналізу свідчать про збільшення ступеня тяжкості рефлюкс-езофагіту, а також ерозивно-виразкових уражень СО шлунка та ДПК у дітей з ГЕРХ у 2009 та 2019 роках на тлі зростання частоти виявлення у них рецидивуючого герпесу РП і ШЛД, що, можливо, пов'язано з епітеліотропністю вірусів простого герпесу I/II типу до СО ВВТТ. Окрім цього, за наявності частих клінічно маніфестних рецидивів інфекції (більше ніж 3 рази на рік) герпесвіруси здатні негативно впливати на структури вегетативної нервової системи і, відповідно, на вегетативний гомеостаз пацієнта з розвитком порушень як секреторної, так і моторно-евакуаторної функції ВВТТ, що може бути причиною тривалого гастроєзофагеального рефлюксу та формування і прогресування ГЕРХ у подальшому [40].

Висновки

1. Порівняно з 1999 роком у 2009 та 2019 роках у дітей в 2,9 і 5,5 рази збільшилась частота виявлення ГЕРХ, у 1,7 і 2,3 рази — рефлюкс-езофагіту і його тяжкості, а також ерозивно-виразкових уражень СО шлунка (в 1,6 і 2 рази) та ДПК (в 2 і 2,3 рази) на тлі зростання тривалості захворювання у 2019 році.

2. ГЕРХ переважно виявлена у віці старше 10 років, особливо у підлітків, у 1999 році — частіше у хлопців (68,4 %), а в 2009 і 2019 роках — без вірогідної гендерної різниці.

3. Відповідно до розподілу по роках спостерігалися однакові тенденції щодо анамнезу (у кожного 5-го пацієнта була гіпоксія/асфіксія в пологах, ожиріння і рецидивуючий герпес РП та ШЛД, у 1/4 — обтяжений анамнез щодо ГЕРХ і відрижки кислим та травми голови/хребта, у 1/3 — перинатальні ГІУ ЦНС, часті зригування на першому році життя та глистяні інвазії/паразитози) і клінічних проявів ГЕРХ (у 85,0; 82,7 і 81,2 % хворих виявлені стравохідні симптоми (болі за грудниною/в епігастрії і нудота — у 2/3, печія та відрижка кислим — у кожного другого пацієнта), а серед позастравохідних проявів — множинний карієс і дентальні ерозії та галітози).

4. Ретроспективний аналіз даних щодо частоти, тривалості та особливостей перебігу ГЕРХ у дітей за 20 років

виявив негативні тенденції стосовно зростання частоти її виявлення та більш тяжкого перебігу, що потребує вивчення динаміки цих показників у подальшому для раннього виявлення, вчасного та ефективного лікування захворювання і запобігання його ускладненням.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проводилось за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових стосунків, які можна було б тлумачити як потенційний конфлікт інтересів. Дослідження виконане як фрагмент ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетичні та психологічні особливості формування соматичної патології у дітей і підлітків та удосконалення лікувально-профілактичних заходів», номер держаної реєстрації 01199 У100944.

Внесок авторів. Бекетова Г.В. — концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті; Мошнич Р.З. — збір даних; Погорелова К.Г., Кобилянська Л.І. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

Список літератури

1. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538. PMID: 34807007; PMCID: PMC8754510.
2. Friedman C, Sarantos G, Katz S, Geisler S. Understanding gastroesophageal reflux disease in children. *JAAPA*. 2021 Feb 1;34(2):12-18. doi: 10.1097/01.JAA.0000731488.99461.39. PMID: 33448710.
3. Harris J, Chorath K, Balar E, Xu K, Naik A, Moreira A, Rajasekaran K. Clinical Practice Guidelines on Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Quality Appraisal of International Guidelines. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2022 Mar;25(2):109-120. doi: 10.5223/pghn.2022.25.2.109. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35360381; PMCID: PMC8958056.
4. Blasi E, Stefanelli E, Tambucci R, Salvatore S, Angelis P, Quitadamo P, et al. Prevalence of Non-erosive Esophageal Phenotypes in Children: A European Multicenter Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2023 Apr 30;29(2):156-165. doi: 10.5056/jnm22115. PMID: 37019861; PMCID: PMC10083122.
5. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018 May-Jun;115(3):214-218. PMID: 30228725; PMCID: PMC6140167.
6. Eiamkulbutr S, Dumrisilp T, Sanpavat A, Sintusek P. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children with extraesophageal manifestations using combined-video, multichannel intraluminal impedance-pH study. *World J Clin Pediatr*. 2023 Jun 9;12(3):151-161. doi: 10.5409/wjcp.v12.i3.151. PMID: 37342455; PMCID: PMC10278077.
7. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. *NICE guideline [NG1] 2015, updated 2019*.
8. Paul S, Abbas MS, Nassar ST, Tasha T, Desai A, Bajgain A, et al. Correlation of Anxiety and Depression to the Development of Gastroesophageal Disease in the Younger Population. *Cureus*. 2022 Dec 19;14(12):e32712. doi: 10.7759/cureus.32712. PMID: 36686114; PMCID: PMC9851729.

9. Quach DT, Phan BT. A Long Duration of Reflux Symptoms is the Predominant Risk Factor for Depression in Vietnamese Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022 Sep 23;18:2141-2150. doi: 10.2147/NDT.S381892. PMID: 36176921; PMCID: PMC9514266.
10. Emilsson ÖI, Al Yasiry H, Theorell-Haglöw J, Ljunggren M, Lindberg E. Insufficient sleep and new onset of nocturnal gastroesophageal reflux among women: a longitudinal cohort study. *J Clin Sleep Med*. 2022 Jul 1;18(7):1731-1737. doi: 10.5664/jcsm.9928. PMID: 35236550; PMCID: PMC9243287.
11. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):7-16. doi: 10.5009/gnl16615. PMID: 28427116; PMCID: PMC5753679.
12. Esophagitis. The Lecturio Medical Concept Library. Archived from the original on 22 July 2021. Retrieved 22 July 2021.
13. Бекетова Г.В., Мошчич О.А. Фактори ризику формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби й ерозивних уражень стравоходу у підлітків. *Здоров'я дитини*. 2024;19(8):501-509 doi: 10.22141/2224-0551.19.8.2024.1775.
14. Acid Reflux (GER & GERD) in Adults. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 5 November 2015. Archived from the original on 22 February 2020. Retrieved 21 February 2020.
15. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Apr 2;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1. PMID: 32242117; PMCID: PMC7118109.
16. Sadafi S, Azizi A, Pasdar Y, Shakiba E, Darbandi M. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: a population-based study. *BMC Gastroenterology*. 2024;24:64. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03143-9>.
17. Kim SY, Jung HK, Lim J, Kim TO, Choe AR, Tae CH, et al. Gender Specific Differences in Prevalence and Risk Factors for Gastro-Esophageal Reflux Disease. *J Korean Med Sci*. 2019 Jun 2;34(21):e158. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e158. PMID: 31144481; PMCID: PMC6543060.
18. Visnes ES, Hallan A, Bomme M, Holmberg D, Møller-Hansen J, Lagergren J, Ness-Jensen E. Prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux symptoms among adolescents, the HUNT study. *Scand J Gastroenterol*. 2024 Jul;59(7):816-820. doi: 10.1080/00365521.2024.2349646. Epub 2024 May 16. PMID: 38756009.
19. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases*. 2018 Aug 16;6(8):176-182. doi: 10.12998/wjcc.v6.i8.176. PMID: 30148145; PMCID: PMC6107529.
20. Rezaei S, Hajizadeh M, Pasdar Y, Moradinazar M, Hamzeh B, Najafi FJJ. Association of smoking with general and abdominal obesity: evidence from a cohort study in west of Iran. *J Res Health Sci*. 2017 Dec 3;18(1):401.
21. He T, Sun XY, Tong MH, Zhang MJ, Duan ZJ. Association Between Different Metabolic Obesity Phenotypes and Erosive Esophagitis: A Retrospective Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024 Aug 16;17:3029-3041. doi: 10.2147/DMSO.S471499. PMID: 39166154; PMCID: PMC11334917.
22. Xie M, Deng L, Fass R, Song G. Obesity is associated with higher prevalence of gastroesophageal reflux disease and reflux related complications: A global healthcare database study. *Neurogastroenterol Motil*. 2024 Apr;36(4):e14750. doi: 10.1111/nmo.14750. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38297487.
23. Підлітковий вік — запитання та відповіді. Дитячий Фонд ООН (ЮНІСЕФ). Представництво в Україні. 2019. 20 с.
24. Chen Y, Chen C, Ouyang Z, Duan C, Liu J, Hou X, Bai T. Prevalence and beverage-related risk factors of gastroesophageal reflux disease: An original study in Chinese college freshmen, a systemic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2022 May;34(5):e14266. doi: 10.1111/nmo.14266. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34585480.
25. Sintusek P, Mutalib M, Thapar N. Gastroesophageal reflux disease in children: What's new right now? *World J Gastrointest Endosc*. 2023 Mar 16;15(3):84-102. <http://doi.org/10.4253/wjge.v15.i3.84>.
26. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, van Wijk M, van Eften-Jamaludin F, Benninga M, Tabbers M. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Infants and Children: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Jun;68(6):811-817. doi: 10.1097/MPG.0000000000002280. PMID: 31124988.
27. Шадрін О.Г., Ігнатко Л.В. Сучасні підходи до діагностики та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей. *Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»*. 2016, вересень;3(41):26-27.
28. Белоусова О.Ю., Павленко Н.В., Слободянюк О.Л. Клінічна характеристика дітей шкільного віку з захворюваннями стравоходу. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*. 2018;3(23):39-42. DOI: 10.15587/2519-4798.2018.128014.
29. Няньковський С.Л., Городиловська М.І. Критерії прогнозу ефективності лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в дітей шкільного віку. *Здоров'я дитини*. 2018;13(5):444-445. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.5.2018.141557>.
30. Наказ МОЗ України від 29.06.2023 р. № 1179. Про затвердження стандарту медичної допомоги «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба у дітей».
31. Asreah R, Abdullhameed A. Risk factors of erosive esophagitis and barrett's esophagus in patients with reflux symptoms. *Med J Islam Repub Iran*. 2021 Jun 12;35:75. <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.75>. PMCID: PMC8285543. PMID: 34290999.
32. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45:172-80.
33. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/>.
34. Baklola M, Terra M, Badr A, Fahmy FM, Elshabrawy E, Hawas Y, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease, and its associated risk factors among medical students: a nation-based cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02899-w>.
35. Antono B, Dotson A. Gastroesophageal Reflux in Infants and Children: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2025 Jan;111(1):62-72. PMID: 39823617.
36. Taylor-Robinson DC, Maayan N, Donegan S, Chaplin M, Garner P. Public health deworming programmes for soil-transmitted helminths in children living in endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 11;9(9):CD000371. doi: 10.1002/14651858.CD000371.pub7. PMID: 31508807; PMCID: PMC6737502.
37. Prevention, CDC-Centers for Disease Control and (13 January 2021). CDC — Soil-Transmitted Helminths. www.cdc.gov. Retrieved 27 April 2021.
38. Крючко Т.О., Несіна І.М., Подо О.А., Бубир Л.М. Сучасна стратегія ведення дітей із гастроєзофагеальною рефлюксною хво-

роботою відповідно до міжнародних і національних настанов. Сучасна гастроентерологія. 2023;6(134):75-85. DOI: <http://doi.org/10.30978/MG-2023-6-75>.

39. Bordea MA, Pirvan A, Gheban D, Silaghi C, Lupan I, Samaşca G, Pepelea L, Junie LM, Costache C. Infectious Esophagitis in Romanian Children: From Etiology and Risk Factors to Clinical Characteristics and Endoscopic Features. *J Clin Med*. 2020 Mar 30;9(4):939. doi: 10.3390/jcm9040939. PMID: 32235458; PMCID: PMC7230472.

40. Sugihartono T, Hidayat AA, Alfary RI, Lusida MAP, Mahmudah I, Aftab H, et al. IL-8, TNF- α , and IL-17 in the Development of Erosive Esophagitis and Symptom Perception in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *J Clin Med*. 2024 Sep 29;13(19):5832. doi: 10.3390/jcm13195832. PMID: 39407891; PMCID: PMC11477082.

Отримано/Received 13.01.2025

Рецензовано/Revised 10.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2025

Information about authors

Halyna V. Beketova, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of NAMSU, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; phone: +380 (97) 487-48-00; <https://orcid.org/0000-0002-8400-4580>

Ostap O. Moshchych, PhD-student, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: medrodyn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5317-5635>

Kateryna H. Pogorielova, Pediatrician, Medical network "Dobrobut", Kyiv, Ukraine; e-mail: info@med.dobrobut.com; <https://orcid.org/0000-0002-6339-3935>

Liudmyla I. Kobylinska, Pediatrician, Ovruch City Hospital, Ovruch, Zhytomyr region, Ukraine; e-mail: registraturaovruch@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6907-2550>

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 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 and it was carried out as a fragment of the initiative research research work "Clinical-pathogenetic and psychological features of the formation of somatic pathology in children and adolescents and improvement of treatment and prevention measures" state registration number 01199 U100944.

Authors' contribution. H.V. Beketova — research concept and design, data analysis and interpretation, writing the article, critical revision of the article, final approval of the article; O.O. Moshchych — collection and assembly of data; K.G. Pogorielova, L.I. Kobylinska — collection and assembly of data, data analysis and interpretation.

H.V. Beketova¹, O.O. Moshchych¹, K.H. Pogorielova², L.I. Kobylinska³

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Medical Network "Dobrobut", Kyiv, Ukraine

³Ovruch City Hospital, Ovruch, Zhytomyr Region, Ukraine

Retrospective analysis of the frequency and characteristics of gastroesophageal reflux disease in children for 20 years

Abstract. Background. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common chronic relapsing disease of the upper digestive tract, the frequency of which has been increasing in the world in recent decades, both in adults and children and adolescents. The purpose of our study was to retrospectively determine the frequency, duration and the dynamics of age, gender, clinical and anamnestic and endoscopic features of GERD in children from 1999 to 2019. **Materials and methods.** A retrospective analysis was conducted of the data of 6,785 archival inpatient charts on the basis of the gastroenterological departments of the Children's Clinical Hospital 9 of Kyiv for 1999, 2009 and 2019. Statistical processing of the obtained results was carried out by generally accepted methods of statistics. **Results.** Compared to 1999, in 2009 and 2019, the frequency of detecting GERD increased by 2.9 and 5.5 times, reflux esophagitis and its severity — by 1.7 and 2.3 times, erosive and ulcerative lesions of the gastric mucosa — by 1.6 and 2 times and of the duodenal mucosa — by 2 and 2.3 times against the background of increasing disease duration in 2019. GERD is diagnosed mainly in children over 10 years of age (83.2, 86.0 and 93.2 %), especially in adolescents (56.7, 62.0 and 74.4 %). In 1999, it was more fre-

quent in boys (68.4 %), and in 2009 and 2019, there was no reliable gender difference. According to the distribution by years, the same trends were found regarding the history (every fifth patient had birth hypoxia/asphyxia, obesity and recurrent herpes, every fourth — a history of GERD and head/spine injuries, every third — perinatal lesions of the central nervous system, frequent regurgitations during the first year of life and helminthiasis/parasitic disease) and clinical manifestations of GERD (85.0, 82.7 and 81.2 % of patients had its esophageal symptoms (pain behind the sternum/in the epigastrium and nausea — in 2/3, heartburn and acid reflux — in every second patient), and extraesophageal manifestations such as multiple caries and dental erosions and halitosis). **Conclusions.** A retrospective analysis of data on the frequency, duration, and characteristics of GERD in children for 20 years revealed negative trends regarding an increase in frequency and more severe course, which requires further studying the dynamics of these indicators for early detection, timely treatment of the disease, and prevention of its complications.

Keywords: retrospective analysis; children; adolescents; gastroesophageal reflux disease; reflux esophagitis

Ahmed Abdul Hadi Mohsen¹, Ghada Ali Yaqoob², Faris M. Al-Haris³,
Alaa Jumaah Manji Nasrawi³

¹College of Medicine, Jabir ibn Hayyan Medical University Najaf, Iraq

²Al-Najaf Health Directorate, Iraq

³University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq

Clinical profile and liver function assessment in children with typhoid fever

Abstract. Background. Typhoid fever is still a major health problem in developing countries, with significant morbidity and mortality. The disease can lead to liver damage if not adequately treated. Liver involvement is known in typhoid fever in the form of clinical, biochemical, and histopathological changes. This study aims to assess the liver function changes on the first, second, and third weeks in children with typhoid fever and evaluate their clinical presentation and complications throughout the disease course. **Materials and methods.** This is a hospital-based descriptive study from October 2023 to August 2024 in Al-Zahraa Teaching Hospital for Maternity and Children in Al-Najaf City. We enrolled 43 children (27 male and 16 female) aged 1–12 years with typhoid fever diagnosed by clinical feature plus positive serology or blood culture. The study was designed to include clinical information, complications, and changes in liver function in each patient. **Results.** In this study, there were 19 children aged 1–5 years (44.2%) and 24 (55.8%) cases between 6 and 12 years, males outnumbered females (62.8 vs 37.2%). All patients presented with fever, 25 (58.1%) with anorexia, 22 (51.2%) with abdominal pain, 17 (39.5%) with headache, 14 (32.6%) with vomiting, and other symptoms were less frequent. Regarding signs, most patients had hepatomegaly — 19 (44.2%), 12 (27.9%) were toxic looking, abdominal tenderness was detected in 10 (23.3%) children, splenomegaly in 7 (16.3%), edema in 2 (4.7%), jaundice in 2 (4.7%), and only 1 (2.3%) patient had skin rash. We reported hepatitis in 2 cases (4.7%), intestinal perforation in other 2 (4.7%), one patient had endocarditis (2.3%) and another one Guillain-Barre syndrome (2.3%). The parameters of liver function tests that were significantly affected through the disease course were total serum protein ($p < 0.001$) and serum albumin ($p < 0.001$). **Conclusions.** Typhoid fever was more common among males than females and more common in children aged 6–12. It causes various enzymatic and biochemical changes, including mild liver enzyme derangement and significant changes in total serum protein and serum albumin, which may be used as laboratory parameters for follow-up patients with typhoid fever.

Keywords: typhoid fever; *Salmonella*; liver function tests

Introduction

Typhoid fever, caused by *Salmonella enterica* serotype Typhi, continues to be an essential public health issue, most significantly in developing countries where clean water and proper hygiene are in short supply [1]. It's approximated 11 to 20 million episodes of typhoid fever each year, disproportionately in children due to developing immune responses and greater susceptibility to the disease [2]. The presentation in the child, depending on the case, can vary significantly from uncomplicated fever to life-threatening sequelae, such as bleeding in the gut, encephalopathy, and hepatosplenomegaly [3]. Among the sequelae, liver in-

volvement in the manner of hepatitis or abnormalities in liver function tests is a frequent and under-explored condition [4].

The liver also has a significant role in the pathophysiology of typhoid fever, as *S. typhi* grows in the reticuloendothelial tissues, the liver, and the spleen, leading to systemic inflammation and potential hepatic dysfunction [5]. Pediatric patients commonly exhibit elevated alkaline phosphatase, bilirubin, and transaminases, indicating the extent of liver damage [6]. However, the clinical implications and disease correlation are poorly established. The liver function in pediatric patients with typhoid fever must be accurately

determined to inform clinical care and outcomes for hepatic encephalopathy and coagulopathy [7].

This study **purposed** to describe the clinical profile of pediatric patients diagnosed with typhoid fever and evaluate the patterns and implications of liver function abnormalities in them. By determining the association between liver function test abnormalities and clinical outcomes, this research aims to understand better the hepatic presentation of typhoid fever and how this influences the course of the disease. The research could provide tools to augment diagnostic and therapeutic strategies, improving the care of pediatric patients affected by this life-threatening infection.

Materials and methods

Subjects. A hospital-based descriptive study was conducted between October 2023 and August 2024 in the Al-Zahraa Teaching Hospital for Maternity and Children in the Al-Najaf government. The hospital's administration authorized the current study, and all the families' consents were obtained before the intervention.

This study was designed to include age and sex, residency, clinical information, and liver function changes observed in each patient. We collected 100 patients with typhoid fever; their diagnosis was based on clinical history plus positive serology for *Salmonella typhi* (typhoid IgM and IgG) and positive blood culture in only 27 patients. Only 43 completed three weeks of follow-up and were included in our study.

Exclusion criteria: a history of blood disorders; liver disease; viral hepatitis positivity; a history of intake of a hepatotoxic drug; renal, heart, bone diseases, tumors, gallstones, malnutrition.

Methods. Blood samples were taken for measurement of liver function test, which includes:

- 1) ALP (normal range 42–141 IU/L);
- 2) AST (normal range 1–40 IU/L);
- 3) ALT (normal range 1–40 IU/L);
- 4) TSB (normal range 0.2–1 mg/dl);
- 5) serum albumin (normal range 2.5–5.2 g/dl);
- 6) TSP (normal range 6.5–8.5 g/dl);
- 7) PT (normal range 11–16 sec);
- 8) INR (normal range 0.9–1).

These ranges are in accordance with the instructions to the used kits.

The liver function tests (ALP, AST, ALT, TSB, serum albumin, TSP) were done by taking 3 ml of blood in a gel tube. After centrifuging at 4000 cycles/min for 10 minutes, the serum was separated, and 0.5 ml was put in the Architect Plus machine (Abbott company, USA). After 10 minutes, the result was read automatically.

The PT test is done manually by taking 2 ml of blood in a sodium citrate tube and centrifuging at 3000 cycles/min. The plasma is separated, and 0.1 ml of it is taken by the pipette to be put in the tube and added to the tissue factor. This mixture is then kept in a warm water bath at 37.5 °C for 2 minutes, and 0.2 ml of calcium chloride is added to the mixture allowing clotting to start. The test is timed from adding calcium chloride until the plasma clots.

The INR is calculated according to a unique PT chart.

Typhoid IgM and IgG tests are done by taking 0.03 ml of either blood, plasma, or serum on a cassette, adding 2 drops

of buffer to the same place over the blood, serum, or plasma, and leaving it for 15 minutes. Control must appear; when it does not, the cassette is expired. If the line of IgM appears, *Salmonella typhi* is a new infection. If the line of IgG appears, it means an old infection.

Blood culture was processed by BacT/ALERT 3D 60 automated system (bioMérieux, France). In brief, 2–3 ml of blood was obtained aseptically and inoculated into BacT/ALERT bottles containing patented liquid culture medium. After incubation, blood culture bottles marked as positive by this system were subcultured on blood agar and MacConkey agar plates. Growth on the agar plates was identified using the automated VITEK 2 COMPACT system (bioMérieux, France).

Statistical analysis. Data were entered and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences program version 25. Descriptive statistics were presented as mean, standard deviation, and percentage. Study parameters across the test week were evaluated using a repeated measure ANOVA test. A level of significance of 0.05 or less is considered significant. The results and findings were then presented in tables using Microsoft Word 2019 software.

Results

There were 43 patients included in this study, and 55.8 % were in the age group of 6–12 years, while 44.2 % were in the age group of 1–5 years. Males were relatively dominant — 27/43 (62.8 %). Patients from urban areas represent the majority, 33/43 (76.7 %), as shown in Table 1.

Regarding the presenting symptoms, all patients had fever, 58.1 % reported anorexia, 51.2 % — abdominal pain, 39.5 % — headache, 32.6 % — vomiting, and other symptoms were less frequent (Table 2).

With respect to the signs: 44.2 % of children had hepatomegaly, 27.9 % were toxic looking, abdominal tenderness was detected in 23.3 %, splenomegaly — in 16.3 %, edema — in 4.7 %, jaundice — in 4.7 %, and skin rash — in 2.3 % of cases (Table 3).

As shown in Table 5, there is a one-fold elevation of ALP and AST over 3 weeks, but not statistically significant: $p = 0.8$ and $p = 0.7$, respectively.

Regarding ALT, there is a mild elevation, nonsignificant ($p = 0.8$).

A statistically significant increase ($p < 0.001$) was reported for both serum albumin and TSP in the 3rd week compared to the 1st and 2nd weeks.

Table 1. General demographic features of study population

Variable	Group	No.	%
Age (years)	1–5	19	44.2
	6–12	24	55.8
Sex	Male	27	62.8
	Female	16	37.2
Residency	Urban	33	76.7
	Rural	10	23.3

No statistically significant changes were noted for TSB, PT, and INR, with $p = 0.9$ for all of them (Table 5).

Discussion

The total number of cases enrolled in this study was 43. 55.8 % of them were aged between 6 and 12 years, while 44.2 % were less than 5 years. Males represented more than half of the studied group (62.8 %). These findings were an-

Table 3. The main signs in children with typhoid fever

Signs	No.	%
Hepatomegaly	19	44.2
Toxic looking	12	27.9
Abdominal tenderness	10	23.3
Splenomegaly	7	16.3
Edema	2	4.7
Jaundice	2	4.7
Skin rash	1	2.3

Table 2. The main clinical symptoms in children with typhoid fever

Symptoms	No.	%
Fever	43	100
Anorexia	25	58.1
Abdominal pain	22	51.2
Headache applicable	17	39.5
Non applicable	18	41.9
Vomiting	14	32.6
Diarrhea	9	20.9
Cough	3	7
Ataxia	1	2.3

Table 4. Complications in children with typhoid fever

Complications	No.	%
Hepatitis	2	4.7
Intestinal perforation	2	4.7
Endocarditis	1	2.3
Guillain-Barre syndrome	1	2.3

Table 5. Changes in the liver function tests at the 1st, 2nd, 3rd weeks of illness

Parameter	Test week	Mean	SD	P-value
ALP (IU/L)	1 st	222.7674	174.07591	0.858
	2 nd	246.0233	195.38905	
	3 rd	236.2093	214.92264	
ALT (IU/L)	1 st	53.3721	41.27839	0.820
	2 nd	59.4884	47.71910	
	3 rd	57.0930	46.81565	
AST (IU/L)	1 st	78.9302	71.99385	0.732
	2 nd	83.1163	73.51553	
	3 rd	71.2558	65.70609	
TSB (mg/dl)	1 st	0.8465	2.12349	0.977
	2 nd	0.9279	2.27610	
	3 rd	0.8419	1.86780	
Serum albumin (g/dl)	1 st	3.5674	0.55494	< 0.001
	2 nd	3.6860	0.53700	
	3 rd	4.1093	0.68411	
TSP (g/dl)	1 st	5.6140	0.76674	< 0.001
	2 nd	5.5000	0.85384	
	3 rd	6.1442	0.56833	
PT (sec)	1 st	13.3488	1.83723	0.929
	2 nd	13.3953	1.32987	
	3 rd	13.4651	0.93475	
INR	1 st	1.0558	0.26123	0.991
	2 nd	1.0512	0.16672	
	3 rd	1.0558	0.11191	

anticipated due to clinical and epidemiological characteristics of the disease among children. Older children might have higher exposure to unhygienic foods from outside their home; at the same time, male children might experience consumption of unhealthy diet and more likely have poor hygienic compared to females. Similar results were reported in other studies: R.A. Devaranavadagi et al. [8] and R. Ganesh et al. [9]. On the other hand, A. Saha et al. [10] reported female predominance.

Most patients in our study were above 5 years; this is consistent with the results of a survey done by M.M. Gosai et al. [11]. The highest incidence of typhoid fever in this age group can probably be attributed to the outdoor food-eating practice. These results were based on the concept of typhoid, which says typhoid fever is common in school-aged children. Also, schoolchildren are at high risk of consuming contaminated drinking water. They are also exposed to various food items from street vendors. These factors make them more vulnerable to exposure to typhoid bacilli.

Furthermore, the present study shows that most cases were from urban rather than rural areas, which is in line with data of S.S. Siddiqui et al. [12].

In our study, fever is the main complaint reported by all patients (100 %), followed by anorexia (58.1 %); a similar result was revealed by R.A. Devaranavadagi [8]. Abdominal pain appears only in 51.2 % of cases. The frequency of other symptoms, such as headache, vomiting, and diarrhea, were 39.5, 32.6 and 20.9 %, respectively. And to a lesser extent, the cough (7 %) and ataxia (2.3 %) were present.

These findings were comparable to those of a previous study performed by S.S. Siddiqui et al. [12] who reported these symptoms with almost similar frequency among the studied group.

In our study, the most typical signs noticed were hepatomegaly (44.2 %), toxic looking (27.9 %), abdominal tenderness (23.3 %), splenomegaly (16.3 %), edema (4.7 %), jaundice (4.7 %), skin rash (2.3 %). Others, such as A. Malini et al. [13], found hepatomegaly (46.2 %), toxic looking (44.5 %), splenomegaly (36.1 %), S.S. Siddiqui et al. [12] — hepatomegaly (39.4 %), toxic looking (83.8 %), abdominal tenderness (27.3 %), splenomegaly (61 %), while R.A. Devaranavadagi et al. [8] found hepatomegaly (44 %), toxic looking (68 %), splenomegaly (21 %).

The overall incidence of typhoid complications is about 14 %; no mortality was recorded in our patients.

In our study, typhoid fever complications presented as 2 cases of hepatitis (4.7 %) characterized by jaundice, hepatomegaly, and elevated transaminase, about 20-fold. The possible factors associated with the development of salmonella hepatitis in our study are virulence of the organisms, delayed treatment, and poor general health of the patients. The severe hepatic involvement in salmonella infection may be multifactorial and includes endotoxin, local inflammatory, and/or host immune reactions. This underscores that bacterial infection affects the function of organs. Other research also found bacterial infection to correlate with the dysfunction of organs, such as urinary tract infections in kids who suffer from nephrotic syndrome, as shown in previous research [14].

Intestinal perforation in our study occurred in 2 (4.7 %) of 43 patients. The most important factors that increase its incidence might be diet (high-roughage diet) and delay in the diagnosis and treatment.

Other complications, such as endocarditis, were reported in 1 case (2.3 %). However, most patients with cardiac infectious complications have underlying cardiac abnormalities. In contrast, the patients in the present study had a structurally normal heart and may develop this complication due to persistent *S.typhi* bacteremia, which leads to an increased propensity for this bacterium to attach to the endocardium. Guillain-Barre syndrome was also reported in 1 (2.3 %) of 43 patients (Table 4). A similar result was revealed by Alshok et al. [15] who found bowel perforation in 4.6 % of cases, hepatitis — in 6.1 %, CNS complication — in 4.6 %, with no report of any cardiac complication.

Regarding ALP, AST, there is a one-fold elevation in both enzymes during the disease period, but the difference was not significant, as shown in Table 5. This result goes with R.A. Devaranavadagi et al. [8]; on the other hand, K. Jagadish et al. [16] and B. Anusuya et al. [17] found a significant increase in ALP and AST in typhoid fever.

The mean serum ALT (SGPT) was minimally elevated in all three weeks, also with no statistically significant difference ($p = 0.9$), as shown in Table 5. Similar results were reported by N. Patankar et al. [18] and R.A. Devaranavadagi et al. [8], in contrast to K. Jagadish et al. [16] and B. Anusuya et al. [17]. The cause of an increase in transaminases in typhoid fever may be hepatic granuloma or hepatic abscess formation, but in our study, there was no such space occupying a lesion.

Regarding total serum bilirubin in the present study, no statistically significant changes in its mean was observed through all three weeks of the disease ($p = 0.9$), as it was also reported in the study by T. Buzgan et al. in Turkey [19]. However, the survey by K. Jagadish et al. [16] showed a statistically significant change in TSB.

The difference for serum albumin was highly significant. Hence, there is a significant increase from the 1st through the 3rd week, with $p < 0.001$ (Table 5). This result is consistent with the study by A. Shamim et al. [20]. Conversely, K. Jagadish et al. [16] found no significant changes in serum albumin throughout the disease course ($p = 0.5$).

Moreover, total serum protein in the present study also shows a highly significant difference: there is a substantial increase from the first to the third week ($p < 0.001$), as shown in Table 5. This goes against the result reported by A. Shamim et al. [20] ($p = 0.09$) who found no significant changes in TSP in typhoid fever.

There was no significant dynamics of prothrombin time in our study from the first to the third week ($p = 0.9$) (Table 5). This is similar to the results reported by N. Patankar et al. [18] and K. Jagadish et al. [16].

Conclusions

Typhoid fever was more common among males than females and more common in children aged 6–12. It causes various enzymatic and biochemical changes, including mild liver enzyme derangement and a significant increase in total serum protein and serum albumin through the disease course.

References

1. Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):241-246.
2. Mogsale V, et al. Burden of typhoid fever in low-income and middle-income countries: A systematic, literature-based update. *Lancet Glob Health*. 2014;2(10):e570-e580.
3. Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ*. 2006;333(7558):78-82.
4. Khosla SN. Typhoid hepatitis. *Postgrad Med J*. 1990;66(776):471-473.
5. Parry CM, et al. Typhoid fever. *N Engl J Med*. 2002;347(22):1770-1782.
6. Agarwal S, et al. Hepatic dysfunction in typhoid fever. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):OC01-OC03.
7. Sharma N, et al. Liver function tests in pediatric typhoid fever: A prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):654-658.
8. Devaranavadi RA, Srinivasa S. A study on clinical profile of typhoid fever in children. *Int J Contemp Pediatr*. 2017;4(3):1067-1073.
9. Ganesh R, Janakirama L, Vasanthi, et al. Profile of typhoid fever in children from a tertiary care hospital in Chennai-South India. *Indian J Pediatr*. 2010;77(10):1089-1092.
10. Saha A, Hassan MK, Kundu L, et al. Study of clinical profile and antibiotic response in typhoid fever at Faridpur Medical College Hospital. *FMCJ*. 2017;12:2-4.
11. Gosai MM, Hariyani HB, Purohit PH, et al. A study of clinical profile of multidrug-resistant typhoid fever in children. *NJIRM*. 2011;2(3):87-90.
12. Siddiqui SS, Shivraj Kumar Koppa, Kale AV. Clinical profile of typhoid fever in children at a tertiary care hospital: a cross-sectional study. *Int J Contemp Pediatr*. 2017;4(6):1951-1954.
13. Malini A, Barathy C, Madhusudan NS, Johnson C. Clinical and microbiological profile of enteric fever among pediatric patients in a tertiary care center in South India: A cross-sectional study. *J Clin Sci*. 2020;17(3):74.
14. Alhares F, Albakaa A, Nasrawi A. Urinary tract infection in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Prensa Med Argent*. 2020;106:6.
15. Alshok MM. Typhoid fever complications in Babylon. *Med J Babylon*. 2004;1(2):149-154.
16. Jagadish K, Patwari AK, Sarin SK, et al. Hepatic manifestations in typhoid fever. *Indian Pediatr*. 1994;31:807-807.
17. Anusuya B, Sumathi S. Haematological alterations due to typhoid fever in Mayiladuthurai, Nagapattinam. *Int J Res Pharmacol Pharmacother*. 2015;2:210-216.
18. Patankar N, Shah I. Age related clinical and laboratory manifestations of enteric fever in children. *JK Science*. 2009;11(3).
19. Buzgan T, Evirgen Ö, Irmak H, et al. A case of typhoid fever presenting with multiple complications. *Eur J Gen Med*. 2007;4(2):83-86.
20. Shamim A, Shamim A, Hussain B. Study of biochemical changes and elevated levels of enzymes in *Salmonella typhi* infected patients in Pakistani population. *Int J Bioautomation*. 2012;16(1):33-42.

Received 20.01.2025

Revised 21.02.2025

Accepted 11.03.2025

Information about authors

Ahmed Abdul Hadi Mohsen, Assistant Professor, Pediatric Department, College of Medicine, Jabir ibn Hayyan Medical University Najaf, Iraq

Ghada Ali Yaqoob, Senior Doctor, Department of Pediatrics, Al-Najaf Health Directorate, Iraq

Faris M. Al-Haris, Professor, Department of Pediatrics, University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq

Alaa Jumaah Nasrawi, Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, University of Kufa, Faculty of Medicine, Najaf, Iraq; e-mail: alaa.j.nasrawi@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.

Ahmed Abdul Hadi Mohsen¹, Ghada Ali Yaqoob², Faris M. Al-Haris³, Alaa Jumaah Manji Nasrawi³

¹College of Medicine, Jabir ibn Hayyan Medical University Najaf, Iraq

²Al-Najaf Health Directorate, Iraq

³University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq

Клінічний профіль та оцінка функції печінки в дітей, хворих на черевний тиф

Резюме. Актуальність. Черевний тиф все ще є серйозною проблемою охорони здоров'я в країнах, що розвиваються, із значною захворюваністю та смертністю. Він може призвести до пошкодження печінки, якщо його не лікувати належним чином. Ураження органа при черевному тифі проявляється в клінічних, біохімічних й гістопатологічних змінах. **Метою** цього дослідження є оцінка змін функції печінки на першому, другому та третьому тижнях у дітей, хворих на черевний тиф, а також клінічної картини й ускладнень протягом усього перебігу захворювання. **Матеріали та методи.** Це описове дослідження проведено з жовтня 2023 року по серпень 2024 року на базі лікарні Al-Zahraa Teaching Hospital for Maternity and Children в місті Al-Najaf (Ірак). Залучено 43 дитини (27 хлопчиків і 16 дівчаток) віком від 1 до 12 років із черевним тифом, діагностованим за клінічними ознаками та позитивним результатом серологічного тесту або посіву крові. Дослідження було розроблено таким чином, щоб включити клінічну інформацію, ускладнення та зміни функції печінки в кожного пацієнта. **Результати.** У дослідженні брали участь 19 дітей 1–5 років (44,2 %) і 24 (55,8 %) дитини віком від 6 до 12 років, хлопчиків було більше, ніж дівчаток (62,8 проти 37,2 %). В усіх пацієнтів виявлено

лихоманку, у 25 (58,1 %) — анорексію, у 22 (51,2 %) — біль у животі, у 17 (39,5 %) — головний біль, у 14 (32,6 %) — блювання, інші симптоми спостерігалися рідше. Щодо ознак, то в більшості хворих була гепатомегалія — 19 (44,2 %), 12 (27,9 %) мали токсичний вигляд, болючість живота зареєстровано в 10 (23,3 %) випадках, спленомегалію — у 7 (16,3 %), набряки — у 2 (4,7 %), жовтяницю — у 2 (4,7 %), лише 1 (2,3 %) дитина мала висип на шкірі. Про гепатит повідомлено у 2 пацієнтів (4,7 %), перфорацію кишки — в інших 2 (4,7 %), в одного пацієнта був ендокардит (2,3 %), ще в одного — синдром Гієна — Барре (2,3 %). Параметрами функціональних тестів печінки, на які істотно впливав перебіг захворювання, були загальний білок сироватки крові ($p < 0,001$) і сироватковий альбумін ($p < 0,001$). **Висновки.** Черевний тиф частіше зустрічався у хлопчиків, ніж у дівчаток, і частіше в дітей віком 6–12 років. Він викликає різні ферментативні й біохімічні зміни, включаючи легке порушення ферментів печінки та значні зміни загального білка сироватки крові та сироваткового альбуміну, що можуть бути використані як лабораторні параметри для подальшого спостереження за пацієнтами з черевним тифом.

Ключові слова: черевний тиф; сальмонела; печінкові проби

УДК 616.831-009.11-031.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.2.2025.1802>O.B. Bielova¹, S.Yu. Konopliasta², A.O. Synytsia³, S.V. Fedorenko³, Yu.A. Mykhalska^{1, 4}¹Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine²Dragomanov Ukrainian State University, Kyiv, Ukraine³Berdyansk State Pedagogical University, Zaporizhzhia, Ukraine⁴Kamianets-Podilskyi City Hospital, Kamianets-Podilskyi, Ukraine

Perinatal and postnatal markers of cerebral palsy

Abstract. Background. The aim of this study is to identify adverse factors of the perinatal and postnatal periods that provoke the onset of cerebral palsy. **Materials and methods.** The experimental study used theoretical methods aimed at analysing the results of scientific research and drawing conclusions. Empirical methods included analysis, comparison, data processing, interviews, and a questionnaire for parents of children with cerebral palsy. The latter included questions that covered perinatal (information about parents, pregnancy), intrapartum (features of the course of childbirth) and postnatal (assessment of the child's general and neuromotor function) development. Indicators of the first manifestations of neurological symptoms and concomitant disorders were studied. **Results.** The results of the study materials give a clear idea that the perinatal period of development is an important stage of foetal functioning. Identification of pathological factors allows preventing negative consequences in advance. The studied children with cerebral palsy were at high risk at the stage of perinatal development. Their mothers experienced severe toxicosis/gestosis during pregnancy and were in hospital. Their health condition deteriorated due to chronic, infectious, viral diseases, and swelling of the extremities that affected the intrapartum period, including the course of labour, which often required medical or mechanical stimulation. Hypoxia, asphyxia and ischaemia were detected in newborns. They were found to be underweight, short, in need of artificial feeding, and in a prolonged painful condition. Children with cerebral palsy developed differently in the postnatal period, and most of them had delayed neuromotor development (holding the head, sitting, standing, walking) compared to normal peers. During medical examinations, the children were diagnosed with spastic diplegia, left-sided hyperkinesia, spastic tetraparesis, and spastic hemiparesis. They also had concomitant disorders, namely: speech hearing, vision disorders (strabismus), mental retardation. **Conclusions.** A comprehensive study of children with cerebral palsy in the perinatal, intrapartum and postnatal periods is extremely important. Early diagnosis will allow building the ways of perspective rehabilitation, outline the conditions of physical, emotional, cognitive and social development of a child with cerebral palsy, improve the quality of life and integration into society.

Keywords: children with cerebral palsy; perinatal period; intrapartum period; postnatal period; comprehensive study

Introduction

Scientific research in the field of medicine, special education and psychology shows that the state of a child's physical [1] and neuromotor capabilities [2] significantly affects their psychophysical [3], speech [4] and intellectual [5] development, personality formation and the ability to successfully integrate into society in the future. However, according to statistics, the number of children with neuromotor disabilities is increasing every year, and this trend is particularly

evident in Ukraine. One of the most difficult categories is children with cerebral palsy.

Cerebral palsy is a persistent non-progressive movement syndrome (hyperkinesia, ataxia, paresis, paralysis) provoked by damage to the central nervous system in the perinatal, intrauterine and postnatal periods [6]. The specificity of the disorders affects not only the motor functioning of the child, but also their intellectual [7, 8], mental [9] and speech development [10], and nutrition, which, according to re-

search, is interdependent with neuromotor maturity [11]. Sometimes, it is combined with epileptic seizures, hearing and visual impairment, etc. This problem is still relevant in paediatric neurology worldwide.

Spontaneous motor activity is one of the first ways in which infants experience and interact with their environment. Disorders of these movements are the first indicator of a problem in psychophysical development [12]. Accordingly, early diagnosis (from 3 months of age [13]), while studying the structure of the brain, observing motor activity, allows identifying markers of cerebral palsy [14], determine the characteristics of mental sphere, timely implement physiotherapy [15], and develop a rehabilitation programme aimed at improving neurological status [16], motor and psycho-speech development in this group of children [17, 18].

When examining children with central palsy, a group of researchers believes it is advisable to consider the socioeconomic background of families, which affects the severity of the disease, especially in low-income settings [19].

An important step in determining the causes of cerebral palsy is to study the mother's pregnancy history. Perinatal damage to the central nervous system outlines pathological conditions that have arisen under the influence of negative factors. This subsequently affects the growth and development of the foetus [20]. It is worth noting that the perinatal period is divided into late antenatal (22–24 weeks of gestation), intrapartum — the process of childbirth and early neonatal — the first 7 days of a child's life.

Careful observation of “risk group” infants is necessary to determine neurological status and to develop a positive trajectory for their treatment and development. Early diagnosis is becoming a tool for clinical assessment in combination with history taking, assessment of motor functions, neuroimaging, and observation [21]. It is important for preventing secondary complications and improving the quality of life of the child and immediate family. In infants, symptoms of cerebral palsy occur and develop before the age of 2 years, so it is advisable to use a combination of standardised instruments together with clinical history to predict the risk of its occurrence [22].

The analysis of scientific sources allows us to clearly predict the importance of perinatal, intrauterine and postnatal (early age) study of the causes of cerebral palsy, determine research methods and identify potential dangers.

The purpose was to study the adverse factors of the perinatal and postnatal periods that provoke the onset of cerebral palsy.

Materials and methods

Design. The study examines the main pathological markers of the perinatal (intrapartum) and postnatal periods indicating cerebral palsy. In particular, the history of the mother's pregnancy, childbirth, the first manifestations of central nervous system damage, and concomitant disorders. Indicators of general and motor development of young children (from 1 to 3 years) are taken into account.

Participants. The study included 86 young children, namely of the first (16.3 %, $n = 14$), second (46.5 %, $n = 40$) and third (37.2 %, $n = 32$) years of life. The results of the study materials were compared with the parameters of nor-

motypic development indicated in the Munich Functional Developmental Diagnosis [23], the Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III [24], the Peabody Developmental Motor Scale — second edition [25, 26], and the data of early neuromotor development of the child [27, 28].

Instruments and procedure. To study the pathogenic influence on the development of a child with cerebral palsy in the perinatal (intrapartum) period, the mother's anamnestic data were collected, in particular:

- age during pregnancy;
- pregnancy: toxicosis (first trimester), gestosis (second, third trimester), chronic diseases, infectious diseases, cytomegalovirus infection, acute respiratory viral infection (ARVI), leg oedema;
- features of childbirth: early labour, dehydration, rapid labour, caesarean section, chemical stimulation, mechanical stimulation.

To study the postnatal period of children's development (1 week, 1 month, 6 months), we analysed the indicators of the first manifestations of neurological symptoms and investigated concomitant disorders (speech, hearing, vision, mental retardation).

Additional attention was paid to general physical (weight, height at birth) and neuromotor development (head holding, sitting, standing, walking). The parameters were assessed using a point system, in particular: 3 points corresponded to normotypical indicators, 2 points revealed minor deviations, 1 point characterised the need for assistance from an adult, 0 points — no necessary skills.

Results

Markers of abnormalities in the perinatal period

The study data show that most children with cerebral palsy were born to women aged 26 to 35 years (46.5 %, $n = 40$). According to researchers, childbirth after 30–35 years is more often accompanied by any pathology, which is quite logical [29]. A slightly smaller percentage (34.9 %, $n = 30$) were aged 21–25 years. And only 18.6 % of participants were under the age of 20 at the time of their children's birth ($n = 16$). It is worth noting that the age of the fathers of children with cerebral palsy is also predominantly in the range of 26 to 35 (44.2 %, $n = 38$) and 21 to 25 years (37.2 %, $n = 32$). Significantly lower number of men were aged 36 to 45 (15.1 %, $n = 13$) and over 45 years (3.5 %, $n = 3$) (Table 1).

All interviewed parents claimed that they had not any developmental disabilities in their lives. Also, there were no cases of children with psychophysical disorders in their families.

Table 1. Age of parents at the birth of a child with cerebral palsy

Age, years	Mother		Father	
	%	n	%	n
< 20	18.6	16	—	—
21–25	34.9	30	37.2	32
26–35	46.5	40	44.2	38
36–45	—	—	15.1	13
> 45	—	—	3.5	3

A study of maternal health during the perinatal period of child development showed that 73.3 % (n = 63) experienced severe toxicosis in the first trimester of pregnancy. In 26.7 % (n = 23), gestosis of the second and third trimesters was observed. In addition, pregnancy was accompanied by chronic diseases (10.5 %, n = 9), infectious diseases (27.9 %, n = 24), cytomegalovirus (17.4 %, n = 15), ARVI (24.4 %, n = 21), and leg oedema (19.7 %, n = 17) (Fig. 1).

Markers of abnormalities in the intrapartum period

These health problems also affected the course of labour. In particular, 48.8 % (n = 42) of women had prolonged labour, 25.6 % (n = 22) were dehydrated, 18.6 % (n = 16) had rapid labour, 30.2 % (n = 26) had a caesarean section. Stimulation of labour was used in 74.4 % (n = 64) of the participants: in 54.7 % (n = 47) — with medication and in 19.7 % (n = 17) — mechanically. In 25.6 % (n = 22) of women, there was no stimulation. According to the parents, 44.2 % (n = 38) of the newborns had hypoxia, 41.9 % (n = 36) had asphyxia, and 14 % (n = 12) had ischaemia.

At the time of birth, 48.8 % (n = 42) of babies screamed immediately, 41.9 % (n = 36) — after mechanical stimulation, and 9.3 % (n = 8) — within 5 seconds, scream was weak or resembled moans. In 18.6 % (n = 16) of cases, white asphyxia was recorded, and in 34.9 % (n = 30) — blue asphyxia. It was also noted that 72 % (n = 62) of children had a compatible Rh factor.

The newborns did not immediately take the breast and had weak sucking movements. Most of the children were artificially fed and had impaired unconditioned reflexes (sucking, snout and swallowing) responsible for the act

of swallowing. A significant percentage of babies (60.5 %, $n = 52$) had deteriorating health conditions and were in intensive care, 39.5 % ($n = 34$) were discharged on time.

Markers of abnormalities in the postnatal period

The study found that there were significantly more boys (65.1 %, n = 56) with central palsy than girls (34.9 %, n = 30). Most children born with cerebral palsy (37.2 %, n = 32) weighed less than 2 kg, 30.2 % (n = 26) — less than 2.5 kg, 14 % (n = 12) — less than 3 kg, only 18.6 % (n = 16) had a normal weight of 3 to 4 kg. Height ranged from 40 to 50 cm in 62.8 % (n = 54) of babies, was less than 40 cm in 25.6 % (n = 22), more than 50 cm — in 11.6 % (n = 10).

Most parents reported that the first neurological symptoms were noticed in the first week of life in 23.3 % (n = 20) of children, in the first months of life — in 48.8 % (n = 42), and by 6 months — in 27.9 % (n = 24). After visiting medical institutions, 30.2 % (n = 26) of children were diagnosed with cerebral palsy by the age of 6 months, 25.6 % by the age of one year (n = 22), and 44.2 % by the age of 2 years (n = 38). It is worth noting that 27.9 % (n = 24) of children were suspected of having a developmental disorder by their parents, 20.9 % (n = 18) by their close environment, and 48.8 % (n = 42) by medical professionals.

During the examination, a significant percentage of children with cerebral palsy (spastic diplegia, left-sided hyperkinesia, spastic tetraparesis, spastic hemiparesis) had concomitant disorders, namely: speech (100 %, n = 86), mental retardation (71.0 %, n = 61), hearing (40.7 %, n = 35), vision (37.2 %, n = 32) (strabismus).

Children with cerebral palsy, in contrast to their peers with normal development, acquire neuromotor skills more slowly (Table 2).

At the end of the first month of life, the main indicator of a child's normal development is the ability to lift their head immediately while lying on the stomach. Only 14 % (n = 12) of babies make their first attempts to hold their heads. Most babies (30.2 %, n = 26) master this skill at 3 months, 14 % (n = 12) — at 6 months, 16.3 % (n = 14) — by 1 year, 14 % (n = 12) — by 2 years 6 months, 11.6 % (n = 10) of participants had not developed this skill at the time of the survey.

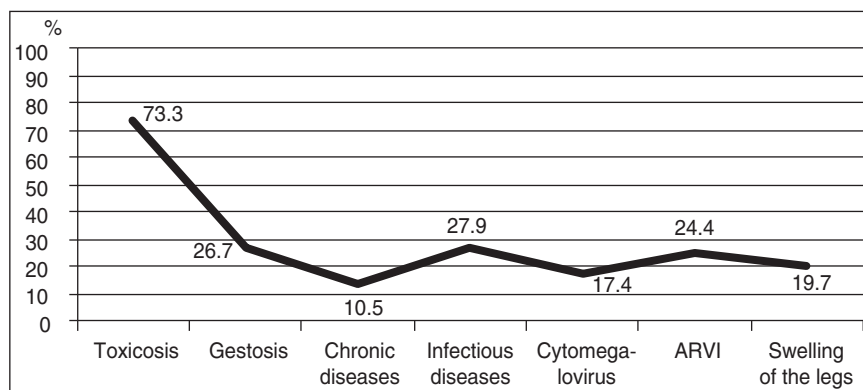


Figure 1. Maternal health during pregnancy

Table 2. Neuromotor development of a child with cerebral palsy

The first stage of neuromotor development	Children with cerebral palsy								Missing skill	Children with normotypic development			
	Age group									Age group			
	Months				Years					Months			
	1	3	6	9	1	2	3	> 3		1	6	8	11
Holding the head	14	30.2	14	–	16.3	14	–	–	11.6	+	–	–	–
Sitting	–	–	18.6	30.2	18.6	–	11.6	–	20.9	–	+	–	–
Standing	–	–	–	17.4	11.6	17.4	30.2	–	23.3	–	–	+	–
Walking	–	–	–	–	5.8	17.4	29.1	17.4	30.2	–	–	–	+

Based on normotypical development, most children make their first attempts at sitting by the 6th month of life. Only 18.6 % (n = 16) of children with cerebral palsy were close to normal. A significant percentage (30.2 %, n = 26) mastered the skill of sitting at 9 months, 18.6 % (n = 16) learned to sit by the age of 1 year, 11.6 % (n = 10) — by the age of 3 years, 20.9 % (n = 18) of participants are still unable to sit.

By the end of the eighth month, a child with normal development makes attempts to stand in one place, holding on to a stable object and even moving along it. Only 17.4 % (n = 15) of children with cerebral palsy could stand at 9 months of age. Other subjects mastered this skill later, in particular: 11.6 % (n = 10) — at 1 year, 17.4 % (n = 15) — by 2 years, 30.2 % (n = 26) — by 3 years. And many children (23.3 %, n = 20) could not stand on their own.

From the age of 11 months, babies with normal development can take their first steps by holding on to adults' hands or furniture. Children with cerebral palsy develop more slowly, namely: 5.8 % (n = 5) try to walk independently for the first time after the age of 1; 17.4 % (n = 15) — from the age of 2; 29.1 % (n = 25) — from the age of 3; 17.4 % (n = 15) — after the age of 3; 30.2 % (n = 26) do not have the ability to master this skill.

Discussion

The positions of many scientists confirm the relevance of our study. Early detection of cerebral palsy opens new psychomotor opportunities for this category of children. Considering the critical period and neuroplasticity of the brain will outline a promising trajectory for their lives [13].

In the early stages of development of children with cerebral palsy, it is important to take into account the systematic study of neuromotor capabilities and their close relationship with various aspects, namely: considering the dependence of motor maturity and food intake [11], assessing serious functional impairments affecting motor mechanisms [6], studying potential abnormalities in the structure of the brain of infants and monitoring their movements, which will allow identifying the first signs of cerebral palsy [14].

In our opinion, the diagnosis should be much more thorough than stated by the above authors. It should include the age and genetic potential of the parents, features of the perinatal, intrapartum and postnatal periods of a child's development, the first manifestations of neurological symptoms and concomitant disorders (hearing, vision, intelligence, speech, etc.).

Clinical assessment, history taking, study of motor functions, neuroimaging of children with motor disorders can provide timely detection of signs of neuromotor deficit and implementing effective physiotherapeutic, personalised intervention [6, 15], increasing the time organisation of spontaneous movements (for infants with postural asymmetry and/or tone regulation problems), improving neurological condition [16, 21], drawing up a long-term plan to stimulate psychophysical development [12].

A comprehensive study of young children with cerebral palsy is extremely important. This will help identify their individual needs, develop effective rehabilitation methods (improving motor, cognitive, and speech skills), prevent secondary complications, and improve the quality of life of the child and the immediate family [3, 4, 8, 22].

Conclusions

The analysis of the study materials suggests that perinatal and postnatal markers of cerebral palsy are of great importance in its diagnosis. In particular, the study of the perinatal period makes it possible to focus on critical stages of foetal development during the formation of organs and body systems. Identification of possible complications before birth allows specialist physicians to take into account pathological risks in time.

According to the study, children with cerebral palsy were constantly at risk during their perinatal development. Most of their mothers and fathers were middle-aged and older. A significant percentage of women were severely affected by toxicosis and gestosis of pregnancy, some of them were in hospital. Their health deteriorated due to chronic, infectious, viral and other diseases that significantly affected the intrapartum period and the course of labour, which required stimulation (medical and mechanical).

Hypoxia, asphyxia and ischaemia were detected in most newborns. Their postnatal development was characterised by certain complications: underweight, short stature, and artificial feeding. Most children with cerebral palsy had development delay of the main neuromotor components (holding the head, sitting, standing, walking).

It is worth noting that cerebral palsy is often accompanied by concomitant diseases (epilepsy, hearing, vision, speech, intellectual disabilities, etc.), and a comprehensive examination should include the participation of various specialists, such as neurologists, speech therapists, orthopaedists, paediatricians and psychologists. This will allow us to have a complete picture of the child's health status. It will also include physical therapy, speech therapy, sensory integration and social and psychological support in the rehabilitation process. The results of a comprehensive examination at this stage will help the family better understand the child's needs and adapt him or her to the educational and social environment for further psychophysical development.

Acknowledgments. The authors are grateful for the cooperation of medical and pedagogical specialists, parents of children with cerebral palsy.

References

1. Ivanko OG, Patsera MV, Kyzyma NV, Krut OS, Shulha AO, Pidkova VYa, Radutna OA. *Physical development of a child. Zaporizhzhia: ZDMU; 2013 (in Ukrainian).*
2. Bielova O. *Neuromotor functionality of speech readiness for school in older preschool children with logopathology. Life Span and Disability. 2023;24(2):165-196.*
3. Bielova O, Konopliasta S. *Description of kinesthetic and kinetic motor praxis in older preschool children with logopathology. Pedagogy of Physical Culture and Sports. 2023;27(5):386-395. doi: 10.15561/26649837.2023.0505.*
4. Bielova O, Konopliasta S. *Functionality of oral and articulatory praxis in older preschool children with logopathology. Child's Health. 2023;18(6):410-416. doi: 10.22141/2224-0551.18.6.2023.1627.*
5. Bielova O. *Intellectual functionality of speech in children of older preschool age with logopathology. Child's Health. 2024;19(3):140-146. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1692.*

6. Dar H, Stewart K, McIntyre S, Paget S. Multiple motor disorders in cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2024;66(3):317-325. doi: 10.1111/dmcn.15730.
7. Sigurdardottir S, Eiriksdottir A, Gunnarsdottir E, Meintema M, Arnadottir U, Vik T. Cognitive profile in young Icelandic children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008;50(5):357-362. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355334>.
8. Haiash O, Mykhalska S, Myronova S, Bielova O. Studying the level of dialogical speech development in pupils with intellectual disorders as an indicator of their mental health. *Child's Health*. 2024;19(2):51-57. doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1675.
9. Li S, Tsao P, Tu Y, Hsieh W, Yao N, Wu Y, Jeng S. Cognitive and motor development in preterm children from 6 to 36 months of age: Trajectories, risk factors, and predictability. *Early Human Development*. 2022;172:105-634. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2022.105634.
10. Mahr TJ, Rathouz PJ, Hustad KC. Longitudinal growth in the intelligibility of connected speech from 2 to 8 years in children with cerebral palsy: A novel Bayesian approach. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2020;63(9):2880-2893. doi: 10.1044/2020_jslhr-20-00181.
11. Yiting Z, Hongmei T, Tingting P, Jinling L, Liru L, Chaoqiong F, Research Group. Relationship between nutritional status and severity of cerebral palsy: A multicentre cross-sectional study. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2023;55. Available from: <https://medicaljournalssweden.se/jrm/article/view/4395>.
12. Sokół M, Adde L, Klimont L, Pilarska E, Einspieler C. Early intervention and its short-term effect on the temporal organization of fidgety movements. *Early Human Development*. 2020;151:105-197. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037837822030476X>.
13. Kim F, Maitre N. A call for early detection of cerebral palsy. *Neo-Reviews*. 2024;25(1):e1-e11. doi: 10.1542/neo.25-1-e1.
14. Wang J, Shen X, Hu X, Yang H, Yin H, Zhu X, Meng F. Early detection relationship of cerebral palsy markers using brain structure and general movements in infants born < 32 weeks gestational age. *Early Human Development*. 2021;163:105-452. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378221001511>.
15. Da Paz MMS, Machado LR, Urruchia VRR, Fritsch SRS, de Souza TG, Tudella E. Early detection of neuromotor delays and impairments in infants at biological risk: Previous results. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2024;28:100-931. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413355524003423>.
16. Toma A, Dima V, Alexe A, Bojan C, Nemeş A, et al. Early intervention guided by the general movements examination at term corrected age: Short-term outcomes. *Life*. 2024;14(4):480. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/14/4/480>.
17. Bielova O. Features of speech development in children with cerebral palsy. In: Abdullayev A, Rebar I, et al., eds. *Modern Education, Training, and Upbringing: Collective Monograph*. Boston: Primedia Launch; 2021. 17-20. Available from: <https://isg-konf.com/wp-content/uploads/2021/04/Monograph-USA-Pedagogy-2021-I-isg-konf.pdf>.
18. Miller F, Bachrach S. *Cerebral Palsy: A Complete Guide for Caregiving*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2006.
19. Einspieler C, Bos A, Krieger-Tomantschger M, Alvarado E, Barbosa V, Bertoni N, Marschik P. Cerebral palsy: Early markers of clinical phenotype and functional outcome. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10):1616. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590221>.
20. Strizek B. Perinatal brain damage: What the obstetrician needs to know. *Journal of Perinatal Medicine*. 2023;51(6):752-756. doi: 10.1515/jpm-2022-0523.
21. Papavasiliou AS. Neuromotor assessment in high-risk infants is a valuable tool for early CP diagnosis. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022;37:A1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379822000368>.
22. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd R, Brunstrom-Hernandez J, Badawi N. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatrics*. 2017;171(9):897-907. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715518>.
23. Hellbrügge Th. *Fortschritte der Sozialpädiatrie 4: Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik. Erstes Lebensjahr*. Hansisches Verlagshaus GmbH; 2011 (in German).
24. Klein-Radukic S, Zmyj N. The predictive value of the cognitive scale of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III. *Cognitive Development*. 2023;65:101291. doi: 10.1016/j.cogdev.2022.101291.
25. See MSN, Ereno IL, Teh WY, Baral VR, Vaughan RD, Yeo CL. Agreement between Hammersmith Neonatal Neurological Examination (HNNE) and Test of Infant Motor Performance (TIMP) in neurodevelopmental assessment of preterm infants < 32 weeks' gestation at term corrected age. *Early Human Development*. 2024;190:105973. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2024.105973.
26. Case-Smith J, Alexander H. *The Bayley-III Motor Scale. Bayley-III Clinical Use and Interpretation*. 2009;77-146. doi: 10.1016/B978-0-12-374177-6.10004-2.
27. Kravtsova A, Kukuruza A. *Early child development: A guide for specialists and parents*. Kyiv; 2015 (in Ukrainian). Available from: <https://www.unicef.org/ukraine/media/13461/file/Early%20child%20development.pdf>.
28. Frolova TV, Stenkova NF, Tereshchenkova II, Siniaeva IR. Neuropsychiatric development of early childhood. Kharkiv: KhNMU; 2020 (in Ukrainian).
29. Zhou L, Meng Q, Xiao J, Gao Y, Wu YW, Ritz B, Liew Z. Parental age and childhood risk for cerebral palsy in California. *The Journal of Pediatrics*. 2022;255:147-153. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347622010010>.

Received 07.02.2025

Revised 18.02.2025

Accepted 26.02.2025

Information about authors

Olena Bielova, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Head of the Department of Speech Therapy and Special Techniques, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; e-mail: alena.bielova77@gmail.com; phone: +380 (67) 194-61-19; <https://orcid.org/0000-0001-6162-4106>

Svitlana Konoplyasta, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Department of Speech-Language Pathology and Speech Psychology, Dragomanov Ukrainian State University, Kyiv, Ukraine; e-mail: s.yu.konoplyasta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9233-7505>

Alina Symytsia, PhD in Pedagogical Sciences, Associate Professor, Department of Applied Psychology and Speech Therapy, Berdiansk State Pedagogical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: alina_starceva@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6526-0207>

Svitlana Fedorenko, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Department of Applied Psychology and Speech Therapy, Berdiansk State Pedagogical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: fedorenkosvit@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3321-6946>

Yuliia Mykhalska, PhD in Psychological Sciences, Associate Professor, Department of Psychological, Medical and Pedagogical Fundamentals of Correctional Work, Kamianets-Podilskyi Ivan Ohienko National University, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; e-mail: mykhalska@kpnpu.edu.ua; Doctor, Kamianets-Podilskyi City Hospital, Kamianets-Podilskyi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8378-5928>

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.

Белова О.Б.¹, Конопляста С.Ю.², Синиця А.О.³, Федоренко С.В.³, Михальська Ю.А.^{1,4}

¹Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, м. Кам'янець-Подільський, Україна

²Український державний університет імені Михайла Драгоманова, м. Київ, Україна

³Бердянський державний педагогічний університет, м. Запоріжжя, Україна

⁴Кам'янець-Подільська міська лікарня, м. Кам'янець-Подільський, Україна

Перинатальні та постнатальні маркери дитячого церебрального паралічу

Резюме. Актуальність. Метою дослідження є виявлення несприятливих факторів перинатального та постнатального періодів, що провокують розвиток дитячого церебрального паралічу. **Матеріали та методи.** В експериментальному дослідженні використовували теоретичні методи, спрямовані на аналіз результатів наукових досліджень і формування висновків. Емпіричні методи включали аналіз, порівняння, обробку даних, опитування й анкетування батьків дітей із церебральним паралічем. Останнє включало запитання, що охоплювали перинатальний (відомості про батьків, вагітність), інтранатальний (особливості перебігу пологів) і постнатальний (оцінка загального та нейромоторного розвитку дитини) періоди. Вивчали показники перших проявів неврологічної симптоматики й супутніх розладів. **Результати.** Результати досліджень чітко вказують на те, що перинатальний період розвитку є важливим етапом функціонування плода. Виявлення патологічних факторів дозволяє завчасно запобігти негативним наслідкам. Досліджувані діти з церебральним паралічем перебували в групі високого ризику на перинатальному етапі. Їхні матері під час вагітності страждали на тяжкий токсикоз/гестоз і знаходились у стаціонарі. Стан їхнього здоров'я погіршився через хронічні, інфекційні, вірусні захворювання, набряки кінцівок, що вплинуло на

інтранатальний період, зокрема перебіг пологів, які часто потребували медикаментозної або механічної стимуляції. У новонароджених виявлено гіпоксію, асфіксію та ішемію. Характерними для них були дефіцит маси тіла, низький зріст, потреба у штучному вигодовуванні, тривалий хворобливий стан. Діти з церебральним паралічем по-різному розвивалися в постнатальному періоді, у більшості з них спостерігалася затримка розвитку нейромоторних функцій (тримання голови, сидіння, стояння, ходьба) порівняно з нормотиповими однолітками. Під час медичного огляду діагностовано спастичну диплегію, лівосторонні гіперкінези, спастичний тетрапарез, спастичний геміпарез, а також супутні розлади, а саме порушення мовленнєвого слуху, зору (косоокість), розумову відсталість. **Висновки.** Комплексне обстеження дітей із церебральним паралічем у перинатальному, інтранатальному та постнатальному періодах є надзвичайно важливим. Рання діагностика дозволить побудувати шляхи перспективної реабілітації, окреслити умови фізичного, емоційного, когнітивного та соціального розвитку дитини, покращити якість життя та інтеграцію в суспільство.

Ключові слова: діти з церебральним паралічем; перинатальний період; інтранатальний період; післяпологовий період; комплексне дослідження

Мінеральна щільність та якість кісткової тканини у дітей та підлітків

Резюме. Актуальність. Знижена мінеральна щільність (МЩ) та якість кісткової тканини (КТ) часто є причиною остеопорозу, що притаманний не тільки дорослим, а й дітям. На сьогодні основною стратегією в запобіганні виникненню остеопорозу є досягнення максимально високих показників кісткової маси (КМ) в дитинстві та підлітковому віці. Виявлення найбільш значущих чинників, що сприятимуть накопиченню КМ, може запобігти виникненню переломів не лише в похилому, а й у підлітковому віці, коли скелет, що розвивається, є надзвичайно вразливим. **Мета:** вивчення у школярів показників МЩ та якості КТ і визначення їх зв'язку з віком, статтю, стадією статевого розвитку, фізичною активністю і рівнем забезпеченості вітаміном D. **Матеріали та методи.** Обстежено 142 дитини віком 8–17 років, учнів загальноосвітніх шкіл м. Києва. Усім школярам проведено антропометричні вимірювання та визначено стадію статевого розвитку за Tanner. Для оцінки МЩ та якості КТ використовували двоенергетичну рентгенівську денситометрію (DXA). Про низьку КМ для даного хронологічного віку свідчили рівні МЩКТ < –2 SD за z-критерієм. Оцінку якості трабекулярної КТ проведено за допомогою методики Trabecular Bone Score (TBS). Дефіцит вітаміну D встановлювали при рівні 25(ОН)D у сироватці крові нижче за 20 нг/мл, його недостатність — 21–30 нг/мл, а оптимальний рівень — 31–50 нг/мл. Статистична обробка отриманих даних здійснювалась загальноприйнятими методами варіаційної медичної статистики з використанням пакета Microsoft Excel 365 та Statistics (IBM Corp, США). **Результати.** У 6,3 % школярів виявлені низькі показники КМ. У дітей та підлітків з недостатньою вагою та низькою фізичною активністю виявлено статистично значущо нижчі значення МЩКТ. У дітей з низькими показниками МЩКТ визначається статистично значущий дефіцит вітаміну D, а при нормальних показниках МЩКТ середній рівень 25(ОН)D був у межах його недостатності. Виявлено, що МЩКТ збільшується при статевому дозріванні дитини. **Висновки.** Вік та рівень статевої зрілості вірогідно впливають на МЩКТ та показники TBS. Достатня фізична активність, оптимальний статус вітаміну D та забезпечення нормальної маси тіла можуть сприяти досягненню вищих значень МЩКТ та покращенню здоров'я скелета в цілому. **Ключові слова:** діти; підлітки; мінеральна щільність кісткової тканини; двоенергетична рентгенівська денситометрія; Trabecular Bone Score; вітамін D; фізична активність; рівень статевої зрілості

Старечий остеопороз —
це педіатричне захворювання...
Prof. Charles Enrique Dent, 1973

Вступ

Найбільш поширеним захворюванням кістково-м'язової системи в дорослих, беззаперечно, є остеопороз. Це метаболічне захворювання характеризується низькою мінеральною щільністю (МЩ) та прогресуючим порушенням мікроархітектури

кісткової тканини (КТ) і, як наслідок, підвищеною крихкістю кісток. Упродовж тривалого часу перебіг захворювання може бути безсимптомним, а першим проявом хвороби є виникнення перелому. Саме остеопоротичні переломи спричиняють значні соціально-економічні витрати, часто стають причиною інвалідності й навіть призводять до смерті. У всьому світі остеопороз щороку спричиняє понад 8,9 мільйона переломів, а це кожних 3 секунди новий випадок [1].

Для забезпечення міцності та фізіологічного функціонування скелета з раннього дитинства поступово накопичується кісткова маса (КМ). Проте найактивніше цей процес відбувається з початком статевого дозрівання — це так званий перший (генетичний) кут піку щільності КТ (рис. 1).

Приблизно на третьому десятилітті життя досягається так званий пік кісткової маси (ПКМ) [3], а надалі відбувається її вікова втрата. Настанням ПКМ вважають той її рівень, коли вона досягає найбільших значень та максимальної міцності і більше не змінюється [4]. І хоча величина ПКМ зумовлюється генетично, 20–40 % її залежить від рівня фізичної активності (ФА), забезпеченості вітаміном D, мінералами і наявності шкідливих звичок [3, 4]. Тобто при зміні способу життя можливо суттєво збільшити ПКМ.

На сьогодні основною стратегією для запобігання виникненню остеопорозу в старшому віці є досягнення максимальних показників КМ у дитинстві [3, 4]. Сучасні дослідження демонструють важливість накопичення максимальних показників КМ, адже збільшення її піку на 10 % знижує рівень переломів у подальшому житті на 50 % [3, 5].

З розширенням знань щодо важливості досягнення ПКМ виникає необхідність відстежувати процеси накопичення кісткових мінералів серед дитячого населення, що є актуальним не тільки за наявності ризику захворювань кістково-м'язової системи, а й у здорових дітей для покращення накопичення КМ, оскільки поняття міцності кістки включає низку компонентів, зумовлених МЩКТ, процесами її моделювання та ремоделювання, будовою кристалічної решітки, характеристиками колагену тощо. Але, на жаль, на сьогодні практична медицина поки що не має такого інструменту, що здатний одночасно оцінити всі наведені вище параметри [4, 6].

Однак у цьому контексті досить великі можливості має гістоморфологічна біопсія, яка здатна розкрити широкий спектр характеристик КТ. Проте цей метод не використовується для скринінгу і моніторингу стану кісток, особливо у пацієнтів дитячого і підліткового віку, скелет яких активно росте та розвивається. Також інвазивність методу суттєво обмежує його використання у педіатричній практиці [6]. Тому на сьогодні найчастіше для оцінки стану кісткової системи використовують метод двоенергетичної рентгенівської денситометрії (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), який є доступним, з малою дозою опромінення та дозволяє швидко і точно здійснювати вимірювання не лише у дорослих, а й у дітей та підлітків [3, 6, 7].

Основним принципом роботи DXA є вимірювання про-

ходження рентгенівських променів з різною енергією через тіло людини з визначенням кількості КТ на їх шляху. За допомогою матриці, чутливої до цих променів, апарат вираховує МЩКТ і може застосовуватися як для всього тіла, так і для окремих ділянок скелета [7].

Проте, за визначенням Міжнародної асоціації клінічної денситометрії (ISCN), діагноз остеопорозу у педіатричних пацієнтів не може бути верифікований лише за результатами денситометрії. Для встановлення діагнозу враховуються також такі критерії, як:

1) наявність в анамнезі одного чи декількох компресійних переломів хребців незалежно від значень МЩКТ;

2) показники МЩКТ нижче -2 (z-score);

3) клінічно значуща історія переломів, а саме:

— 2 і більше переломи до 10 років життя;

— або 3 і більше переломи до 19 років [8, 9].

Попри численні дослідження щодо МЩКТ у дітей України, її вивчення залишається актуальною не тільки медичною, а й соціальною проблемою. Як відомо, процеси, що відбуваються в КТ протягом дитячого і підліткового віку, є дуже динамічними і здатні активно змінюватись під дією факторів навколишнього середовища. Аналіз наукової літератури демонструє, що для кожної країни чи регіону ці процеси мають свої особливості і можуть суттєво відрізнятися, що зумовлено харчовими звичками особи, географічним розташуванням країни, розвитком системи охорони здоров'я тощо [4, 6]. На сьогодні в Україні здійснена низка досліджень щодо стану КТ у дітей в різних регіонах країни, однак більшість з них стосується вивчення показників КМ у пацієнтів із захворюваннями, такими як рекурентний бронхіт, ювенільний ревматоїдний артрит, хронічний гастродуоденіт тощо, що здатні безпосередньо впливати на стан КТ [10–13]. Водночас недостатньо висвітлені сучасні дані останніх років, що стосуються стану МЩ та якості кісток у дітей і підлітків залежно від віку, статі, статевого розвитку, фізичної активності та рівня забезпеченості вітаміном D й іншими мікро- та макронутрієнтами. При цьому наявні дослідження зазвичай

Перший кут піку щільності кісткової тканини (генетичний) починається в 11-15 років

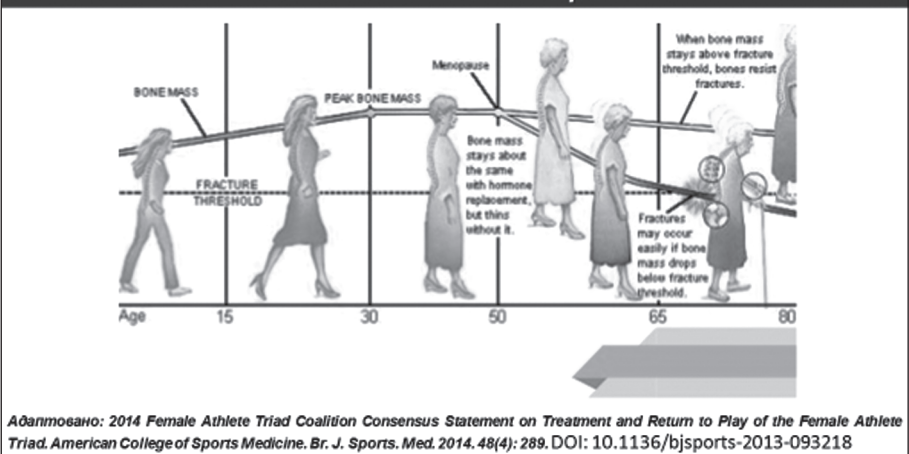


Рисунок 1. Етапи росту і втрати щільності кісткової тканини (адаптовано за [2])

проводились із використанням ультразвукової денситометрії [14, 15], а не двоенергетичної рентгенівської денситометрії, яка в останні роки вважається найсучаснішим методом.

Окрім цього, зараз у світі зріс інтерес до оцінки якості трабекулярної КТ за допомогою визначення показника TBS (Trabecular Bone Score) у дітей. На відміну від МЩКТ, цей показник відображає стан трабекулярної кістки [16, 17], і у дітей та підлітків України цей показник не досліджувався.

Вищесказане свідчить про актуальність проблеми комплексного вивчення МЩ та якості КТ у дітей і підлітків у сучасних умовах з урахуванням їх віку, статі, статевого розвитку, фізичної активності та рівня забезпеченості вітаміном D для раннього виявлення ознак остеопорозу та запобігання переломам кісток у майбутньому.

Метою нашого дослідження стало вивчення у школярів м. Києва показників МЩ та якості КТ і визначення їх зв'язку з віком, статтю, стадією статевого розвитку, фізичною активністю та рівнем забезпеченості вітаміном D.

Матеріали та методи

На базі ДКЛ № 9 м. Києва та ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» обстежено 142 учні віком 8–17 років загальноосвітніх шкіл м. Києва (77 (54,2 %) хлопців та 65 (45,8 %) дівчат). Критеріями включення у дослідження були: учні, батьки яких надали згоду на участь у дослідженні; відсутність тяжкої алергічної, інфекційної чи соматичної патології. Критеріями виключення з дослідження були: відмова дітей у віці від 8 до 17 років чи їхніх батьків від проходження обстеження; вік дитини менше 8 років; наявність тяжкої алергічної, інфекційної чи соматичної патології; некоректно заповнена анкета. За віком дітей було поділено на 3 групи: I група — діти 8–11 років ($n = 48$), II група — 12–14 років ($n = 44$), III група — 15–17 років ($n = 50$). Згоду на участь у дослідженні було отримано від учасників (старше 14 років) та їх законних представників. Протокол дослідження був схвалений комітетом біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Усім школярам проводили антропометричні дослідження (вимірювання зросту, маси тіла, визначення індексу маси тіла (ІМТ)). Отримані дані оцінювали на основі референтних значень ВООЗ [18]. Статевий розвиток оцінювали згідно з класифікацією Tanner [19].

З метою виявлення факторів ризику, які могли б потенційно впливати на стан кісткової системи в дітей та підлітків, ми розробили анкету-опитувальник, що містила дані про сімейний анамнез, особливості стану здоров'я, заняття спортом, наявність шкідливих звичок, наявність і локалізацію переломів у дітей, час, проведений перед екраном телевізора, комп'ютера чи телефона, кількість епізодів гострих захворювань за рік тощо.

Для оцінки МЩ та якості КТ проводили DXA (Prodigy GE Lunar, США) поперекового відділу хребта (L_1 – L_4), усього тіла (крім голови) та проксимального

відділу стегнових кісток. На кожній з ділянок визначали МЩКТ у $г/см^2$. Також розраховували z-критерій відповідно до віку. Низьку КМ або низьку МЩКТ для даного хронологічного віку констатували, коли МЩКТ за z-критерієм відповідала рівню $< -2 SD$ [8].

Оцінку якості трабекулярної КТ проведено за допомогою методики TBS (Trabecular Bone Score) Insight (Med-Imaps 2006 року). TBS визначається на основі варіацій відтінків сірого на зображеннях, отриманих за допомогою рентгенівської денситометрії поперекового відділу хребта.

Статус вітаміну D оцінювали за рівнем 25(OH)D, визначеним електрохемілюмінесцентним методом Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) з використанням тест-систем cobas на базі ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Дефіцит вітаміну D встановлювали при рівні 25(OH)D у сироватці крові нижче за 20 нг/мл, недостатність — 21–30 нг/мл, оптимальний рівень — 31–50 нг/мл [20].

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали загальноприйнятими методами медичної статистики з використанням пакета Microsoft Excel 365 та Statistics (IBM Corp, США). Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Колмогорова — Смирнова. Числові дані, що підлягали нормальному розподілу, подані у вигляді $M \pm \sigma$, де M — середнє значення, σ — середньоквадратичне відхилення. Якісні показники подані в абсолютних та відносних величинах. Якщо числові значення підпорядковувалися нормальному розподілу, використовували t-критерій або однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Для виявлення статистично значущих відмінностей у даних, що не відповідали нормальному розподілу, між двома незалежними групами використовували критерій Манна — Уїтні. Для виявлення різниці між трьома групами порівняння — критерій Краскелла — Уолліса з подальшим попарним порівнянням.

Результати

Серед обстежених дітей і підлітків згідно з показниками ІМТ нормальна вага була виявлена у 113 (79,6 %), знижена — у 8 (5,6 %), надмірна — у 12 (8,5 %), ожиріння — у 9 (6,3 %). За стадіями статевого розвитку за Tanner обстежені були розподілені таким чином: 1-ша стадія — 33 (23,3 %), 2-га — 30 (21,2 %), 3-тя — 21 (14,7 %), 4-та — 24 (16,9 %), 5-та — 34 (23,9 %).

Згідно з аналізом анамнестичних даних обстежених було виявлено, що 17 (11,9 %) школярів мають супутню патологію: міопію (H52.1) — 10 (7,0 %), гіперметропію (H52.0) — 2 (1,4 %), по одному випадку (0,7 %) — залізодефіцитну анемію (D50.9) I ступеня, синдром Елерса — Данлоса (Q79.6), atopічний дерматит (L20), сезонний алергічний риніт (J30) та функціональний запор (K59.0). У 109 обстежених (76,7 %) відмічались порушення постави та у 25 (17,6 %) — плоскостопість I–III ступеня. Поширеність карієсу зубів у школярів становила 93,5 %, з них множинного (ураження 3 та більше корінних зубів) — у 37 дітей (39,7 %).

30 (21,2 %) обстежених дітей віком 8–17 років мали 4 і більше епізоди гострих респіраторних інфекцій про-

тягом року, що опосередковано свідчить про зниження їх антиінфекційної резистентності (рис. 2).

Встановлено, що 9 (6,3 %) обстежених дітей мали низькі показники МШКТ. Частота виявлення знижених показників МШКТ відповідно до вікової групи показана на рис. 3.

КМ активно збільшується з віком і, відповідно, зростає МШКТ та статистично значущо відрізняється за віковими групами (рис. 5).

З початком статевого дозрівання починають збільшуватися показники МШКТ і статистично значущо відрізняються залежно від стадії статевого дозрівання (рис. 6).

У дітей та підлітків також прослідковуються статево-особливості накопичення КМ. Так, у дівчат 11 років показники МШКТ починають перевищувати показники однолітків чоловічої статі зі збереженням такої динаміки до 14 років. У 15–16 років хлопці наздоганяють дівчат за вмістом кісткових мінералів, а у віці 17 років — випереджають (рис. 7).

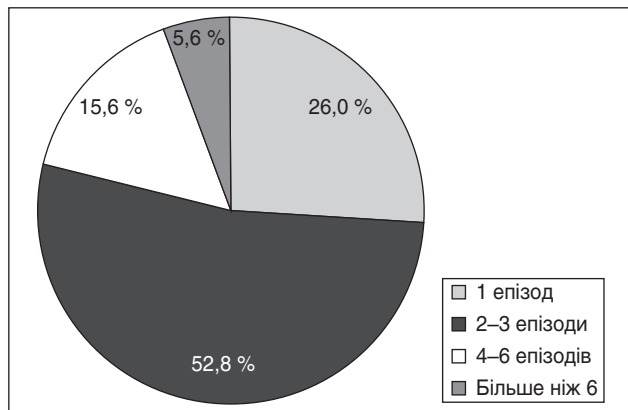


Рисунок 2. Частота випадків гострих респіраторних інфекцій на рік в обстежених школярів

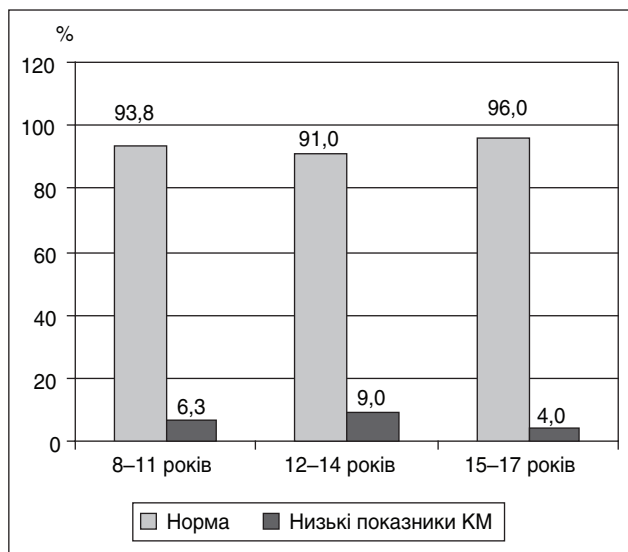


Рисунок 3. Частота виявлення низьких показників МШКТ за z-критерієм

Відомо, що сучасні діти у більшості країн, включаючи Україну, тривалий час проводять перед екраном телевізора, телефона, комп'ютера, у такий спосіб значно зменшуючи свою фізичну активність та час перебування на свіжому повітрі. Ось чому Американська асоціація педіатрії рекомендує обмежити час перегляду телепередач та іншого контенту до 1–2 годин на день (максимально 14 годин на тиждень) [21]. Згідно з результатами нашого дослідження лише 86 опитаних дітей (60,5 %) не перевищували дані рекомендації. 27 школярів (19,0 %) перебували перед екраном від 15 до 28 годин на тиждень, а 20,5 % дітей перевищували рекомендований час у 2 рази та більше (29–40 годин на тиждень), що зменшувало їх час перебування на свіжому повітрі та ФА. Окрім цього, вказане також підтверджується результатами нашого опитування. Зокрема, тільки 48 дітей (33,8 %) повідомили, що вони відвідують спортивну секцію та: займаються футболом — 22 (45,8 %), фігурним катанням — 15 (31,2 %), бойовими мистецтвами — 9 (18,7 %) і по 1 випадку (2,1 %) — пла-

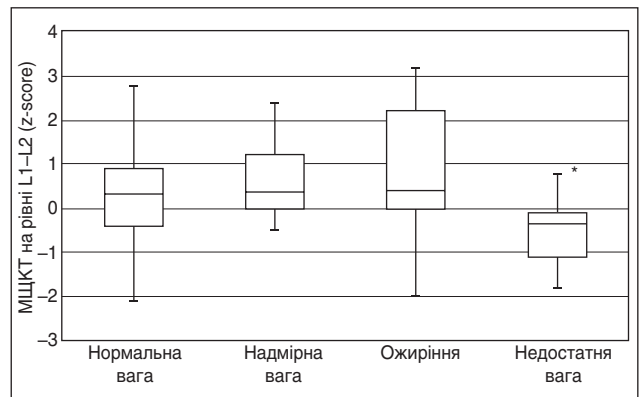


Рисунок 4. Показники МШКТ в дітей залежно від ІМТ

Примітки: * — $p < 0,05$ — статистично значуща різниця між показниками дітей з ожирінням і недостатньою вагою.

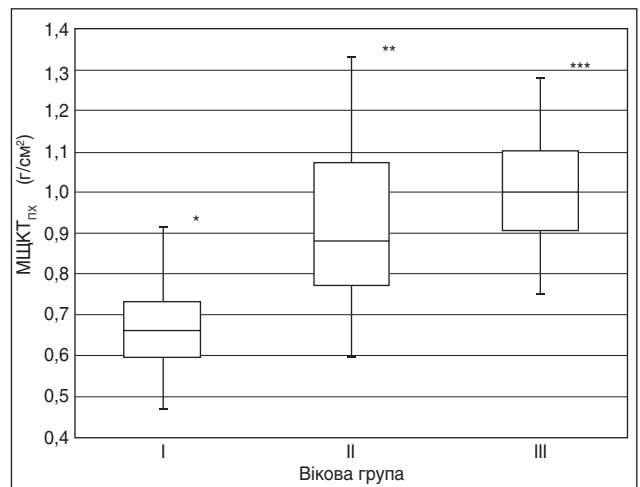


Рисунок 5. МШКТ на рівні поперекового відділу хребта (L_1-L_4) у дітей залежно від вікової групи
Примітки: * — $p < 0,05$ — статистично значуща різниця між показниками дітей I і II групи; ** — I і III групи; *** — II і III групи.

ванням та фехтуванням. А решта дітей (2/3) вела малорухливий спосіб життя.

У школярів, які займаються спортом, МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта становила $0,89 \pm 0,21$ г/см², а у дітей, що не займаються спортом, — $0,80 \pm 0,19$ г/см² ($t = 2,41$; $p = 0,01$), що є статистично значущою різницею. МЩКТ на рівні стегнової кістки між цими дітьми статистично не відрізнялася ($t = -0,23$; $p = 0,81$). При цьому жодна дитина з низькими показниками КМ не займалася спортом і не відвідувала спортивну секцію.

При аналізі показників TBS у школярів виявлено їх статистично значуще збільшення з віком (рис. 8).

Значення TBS збільшувалося та статистично відрізнялось залежно від стадії статевого розвитку (рис. 9).

Дані щодо МЩКТ відповідно до рівня забезпеченості їх вітаміном D надані на рис. 10.

Аналізуючи МЩКТ відповідно до рівнів вітаміну D, ми виявили, що у дітей з нормальними показниками МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта середній показник вітаміну D становив $23,11 \pm 9,14$ нг/мл, що є у межах недостатності. У дітей з низькими по-

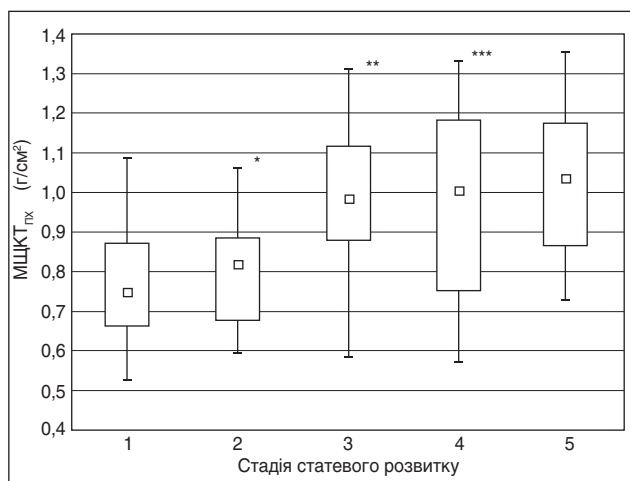


Рисунок 6. Показники МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта у дітей залежно від стадії статевого розвитку

Примітки: * — $p < 0,05$ — статистично значуща різниця між показниками дітей 2-ї й 4-ї стадії; ** — 1-ї й 3-ї стадії; *** — 1-ї й 4-ї стадії.

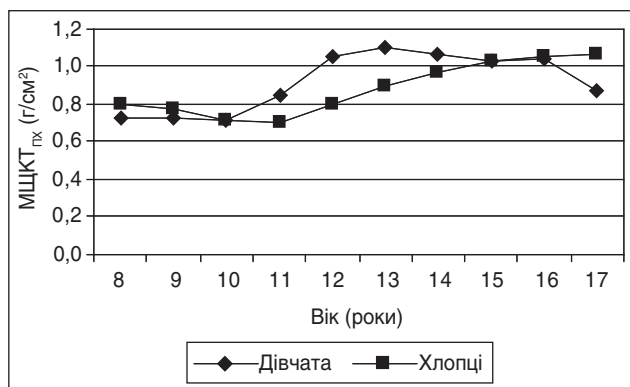


Рисунок 7. Показники МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта у дітей залежно від віку та статі

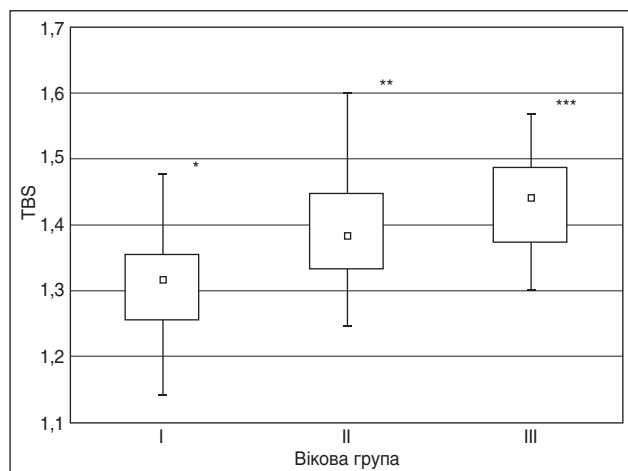


Рисунок 8. Показники TBS у дітей залежно від вікової групи

Примітки: * — $p < 0,05$ — статистично значуща різниця між показниками в дітей I і II групи; ** — I і III групи; *** — II і III групи.

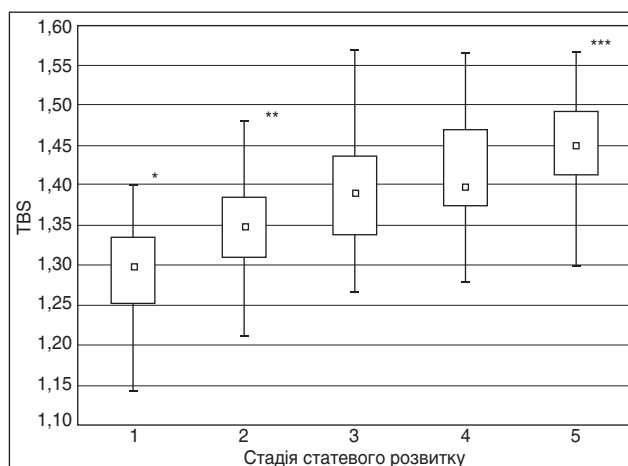


Рисунок 9. Показники TBS у дітей залежно від стадії статевого розвитку

Примітки: * — $p < 0,05$ — статистично значуща різниця між показниками дітей 1 і 2, 3, 4, 5-ї стадії; ** — 2-ї й 4-ї стадії; *** — 2-ї й 5-ї стадії.

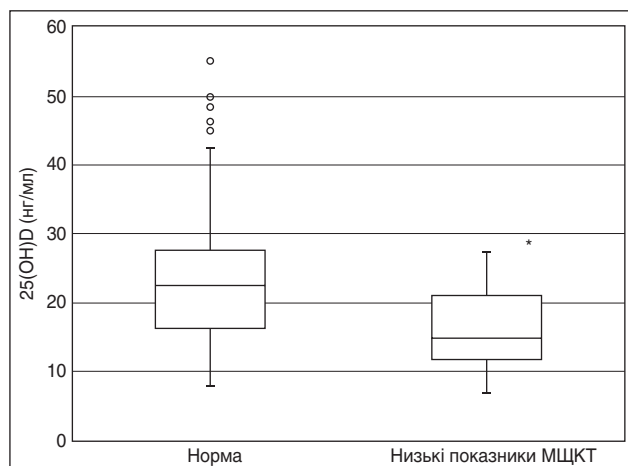


Рисунок 10. Рівень 25(OH)D залежно від МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта
Примітка: * — $p < 0,05$ — статистично значуща різниця між показниками.

казниками мінералізації рівень вітаміну D становив $16,17 \pm 7,16$ нг/мл, що відповідає його дефіциту. За допомогою критерію Стюдента встановлено статистично значущу різницю в рівнях вітаміну D між цими дітьми ($t = 2,11$; $p = 0,03$).

Обговорення

Результати нашого дослідження щодо нижчих показників МЩКТ у дітей з недостатньою вагою узгоджуються з даними [22] і можуть бути пов'язаними з особливістю їх кісткового метаболізму з вираженим дисбалансом маркерів формування і резорбції кісток [22]. Однак ми вважаємо, що передусім недостатня маса тіла в обстежених дітей та підлітків зумовлена впливом аліментарних факторів. Нещодавно нами були опубліковані результати оцінки фактичного раціону школярів за допомогою комп'ютерної програми «Тест раціонального харчування» (ТРХ-аналіз), затвердженої до використання МОЗ України (№ 378-2012 від 19.09.2012 року), що дає можливість з'ясувати дані щодо фактичного харчування людини за вмістом основних макро- та мікронутрієнтів [23]. У 20 % обстежених нами школярів виявлено добовий дефіцит білка, у 90 % — дефіцит йоду та кальцію, у понад 70 % — цинку й селену. Менш вираженою була нестача калію, магнію, заліза, міді, фтору, марганцю та фосфору. Відмічено також значний дефіцит вітаміну D, β -каротину, вітаміну А, біотину та вітаміну Е. Практично в половині дітей частка насичених жирних кислот в раціоні перевищує рекомендовану норму, а рівень поліненасичених жирних кислот значно знижений. У 93,8 % школярів виявлено порушення співвідношення між кальцієм і фосфором, що корелює з виникненням кістково-м'язового болю, судом в нижніх кінцівках, переломів, карієсу зубів та рекурентної респіраторної патології [23]. При цьому в жодній обстеженій дитини не виявлено тяжкої соматичної патології, здатної значно впливати на масу тіла.

В обстежених нами дітей і підлітків виявлена статистично значуща різниця в показниках МЩКТ відповідно до стадій статевого дозрівання. На сьогодні відомо, що статеві гормони є одним з основних регуляторів розвитку скелета як у жінок, так і в чоловіків. Завдяки естрогенам та тестостерону проявляються статеві особливості в будові та розмірі кісток між статями [24]. За даними [25], у дітей та підлітків спостерігаються статеві відмінності у накопиченні кісткових мінералів. Активне накопичення КМ у дівчат пов'язане з менархе у віці 11–14 років, протягом першого року після чого відбувається найбільший приріст КМ. Врешті-решт, чоловіки досягають вищих показників КМ порівняно з жінками, що пояснюється більшою товщиною кортикального шару та розміром кісток, а також довшим періодом росту кісток [24]. Наші результати узгоджуються з наведеними даними наукової літератури.

Одним із важливих факторів у підтримці здорового скелета протягом усього життя є, безумовно, дотримання здорового способу життя, зокрема забезпечення дитині вікової ФА [3, 4, 6]. Як відомо, КТ є найбільш чутливою до впливу ФА в підлітковому віці, тобто в час її найактивнішого розвитку. Саме в цей період ФА

сприяє накопиченню кісткових мінералів, збільшенню м'язової сили та ПКМ і, як наслідок, зменшенню частоти переломів [26]. Проте людство все частіше обирає малорухомий спосіб життя з тривалим перебуванням перед екраном телевізора, комп'ютера чи телефона. Така негативна тенденція спостерігається не лише у дорослих, а й у дітей і підлітків. R. Guthold et al. виявили, що лише 20 % дітей у віці 11–17 років мають достатню ФА [27], що збігається з отриманими нами даними, згідно з якими значна частина дітей та підлітків перевищує рекомендований час перебування перед екраном гаджетів у 2 і більше рази. Це сприяє не лише зниженню ФА, але й зменшенню часу перебування на відкритому повітрі, що може впливати на утворення вітаміну D в шкірі. І хоча нами не було встановлено вірогідної залежності між МЩКТ та часом, проведеним досліджуваними перед екраном гаджета, в міжнародних базах даних є дослідження, що підтверджують негативний зв'язок між значним екранним часом та станом кісток у дітей і підлітків [28].

Окрім МЩКТ, ми оцінювали якість трабекулярної КТ за TBS — індексом, що відображає трабекулярну мікроархітектуру кістки. У дорослих цей показник добре вивчений і використовується для прогнозування ризику виникнення переломів. Значення TBS вище за 1,31 є нормальним значенням і свідчить про низький ризик переломів. Значення нижче за 1,23 вказує на високий ризик виникнення переломів [29]. Ми виявили збільшення цього показника у дітей з віком та стадією статевого дозрівання, що свідчить про удосконалення трабекулярної мікроархітектури кісток у міру дорослішання дитини.

У низці досліджень повідомляється про значну поширеність дефіциту вітаміну D серед дитячого населення, що може мати значний негативний вплив на кісткову мінералізацію [30–32]. Проте, попри ці факти, додаткові добавки вітаміну D демонструють досить неоднозначний вплив на мінеральний вміст кісток [33, 34]. Тому на сьогодні залишається актуальним пошук саме тих категорій дітей, яких критично необхідно забезпечити вітаміном D для досягнення найбільш сприятливих результатів для кісткової тканини. Як відомо, недостатній забезпеченості вітаміном D дітей може сприяти низка факторів, зокрема низький рівень споживання вітаміну D з їжею, що було підтверджено нашим попереднім дослідженням [23]. Було встановлено, що раціон 96,9 % дітей не відповідає добовій потребі у вітаміні D [23]. Не менш важливим чинником, на нашу думку, в утворенні вітаміну D є сезонність. Оскільки географічне розташування України сприяє синтезу вітаміну D в шкірі лише з кінця квітня до вересня, в холодну пору року спостерігається значна різниця в сироваткових значеннях 25(OH)D [35]. І хоча 16 (11,2 %) обстежених повідомили, що вони періодично вживають полівітамінні та мінеральні комплекси, однак у їх складі або взагалі відсутній вітамін D, або він є в недостатній кількості. У ході дослідження також було виявлено тривожний факт, що лише 56 (39,4 %) обстежених дітей вживали вітамін D на першому році життя, а отже, в таких сім'ях, безперечно, є менша обізнаність

батьків щодо користі вітаміну D для здоров'я, зокрема кісток, та, відповідно, відсутнє розуміння необхідності й ефективних шляхів забезпечення ним дитини у всі вікові періоди.

Висновки

1. Отримані нами результати дослідження демонструють, що 6,3 % школярів мають низькі показники КМ, при цьому вік та рівень статевої зрілості вірогідно впливають на МЩ та показники якості трабекулярної КТ.

2. Діти та підлітки з недостатньою вагою та низькою фізичною активністю мають статистично значущо нижчі значення МЩКТ, що підтверджує дані про те, що достатня фізична активність та забезпечення нормальної маси тіла дітям і підліткам можуть позитивно впливати на досягнення вищих значень ПКМ.

3. Виявлення статистично значущо нижчих рівнів 25(ОН)D у дітей з низькими показниками МЩКТ підтверджує важливість забезпечення оптимального статусу вітаміну D в підтримці здоров'я скелета.

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

Список літератури

- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393:364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
- De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, Misra M, Williams NI, Mallinson RJ. Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement on Treatment and Return to Play of the Female Athlete Triad. *J. Sports. Med*. 2014;48(4):289. doi: 10.1136/bjsports-2013-09321.
- Hereford T, Kellish A, Samora JB, Nichol LR. Understanding the importance of peak bone mass. *J Pediatr Orthop*. 2024;7:100031. doi: org/10.1016/j.jposna.2024.100031.
- Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe J, Lewis R. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016;27:1281–1386.
- Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003;14:843–847.
- Chevalley T, Rizzoli R. Acquisition of peak bone mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(2):101616. doi: 10.1016/j.beem.2022.101616.
- Di Iorgi N, Maruca K, Patti G, Mora S. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug;32(4):477–498.
- ISCD (2019). *Skeletal Health Assessment In Children from Infancy to Adolescence. Official Pediatric Positions of the ISCD as updated in 2019*. <https://www.iscd.org/>.
- Ward LM, Weber DR, Munns CF, Högl W, Zemel BS. A Contemporary View of the Definition and Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):e2088–97. doi: 10.1210/clinem/dgz294.
- Поворознюк В.В., Балацька Н.І., Дзерович Н.І. Мінеральна щільність кісткової тканини, жирова та знежирена маса в дітей різного віку та статі. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2012;1(05):12–18.
- Вертегел А.О., Овчаренко Л.С. Мінеральна щільність кісткової тканини у дітей, хворих на рекурентний бронхіт. *Сучасна педіатрія*. 2016;1(73):71–74. doi: 10.15574/SP.2016.73.71.
- Марушко Т.В., Голубовська Ю.Є. Забезпеченість вітаміном D та мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. *Здоров'я дитини*. 2019;14(1):13–18. doi: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157873.
- Горішний І.М., Горішний М.І., Мочульська О.М., Чорномидз І.В., Синовська О.В. Дослідження стану кісткової тканини у дітей з хронічним гастродуоденітом. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;1:15–18. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10170>.
- Фролова Т.В., Осман Н.С. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022;1(121):31–35. doi:org/10.15574/SP.2022.121.31.
- Андрущенко І.В., Афанасьєва І.О. Ультразвукова денситометрія: частота остеопенії в дітей зі сколіозом I ступеня та остеопенічним синдромом. *Український часопис*. 2024;9(3). doi: 10.32471/umj.1680-3051.165.259262.
- Kalkwarf HJ, Shepherd JA, Hans D, Gonzalez Rodriguez E, Kindler JM, Lappe JM, Oberfield S, Winer KK, Zemel BS. Trabecular Bone Score Reference Values for Children and Adolescents According to Age, Sex, and Ancestry. *J Bone Miner Res*. 2022 Apr;37(4):776–785. doi: 10.1002/jbmr.4520.
- Fraga MM, de Sousa FP, Szejnfeld VL, de Moura Castro CH, de Medeiros Pinheiro M, Terreri MT. Trabecular bone score (TBS) and bone mineral density (BMD) analysis by dual X-ray absorptiometry (DXA) in healthy Brazilian children and adolescents: normative data. *Arch Osteoporos*. 2023 Jun 15;18(1):82. doi: 10.1007/s11657-023-01291-1.
- World Health Organization. BMI-for-age (5–19 years). <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age/>.
- Tanner JM. *Growth at Adolescence 2nd ed*. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications. 1962.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415.
- Guram S, Heinz P. Media use in children: American Academy of Pediatrics recommendations. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018;103:99–101.
- Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Rowicka G. Assessment of Biochemical Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Thin and Normal-Weight Children. *Cartilage*. 2018 Jul;9(3):255–262.
- Бекетова Г.В., Климова Ю.В. Харчування в підтримці здорового скелета. *Здоров'я дитини*. 2024;4(19):13–20. DOI <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.19.4.2024.1703>.
- Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, Coralie F, Alexia V. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 4;22(4):1568. doi: 10.3390/ijms22041568.
- Kralick A, Zemel BS. Evolutionary Perspectives on the Developing Skeleton and Implications for Lifelong Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:99.
- Karlsson MK, Rosengren BE. Exercise and peak bone mass. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18:285–290.
- Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health*. 2018;6(10):e1077–86.

28. Lamas C, Sánchez-Pintos P, Castro MJ, Pipaon MS, Couce ML. Screen Time and Bone Status in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2021;9:675214.
 29. Shevroja E, Reginster JY, Lamy O. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. *Osteoporos Int.* 2023 Sep;34(9):1501-1529. doi: 10.1007/s00198-023-06817-4.
 30. Taylor SN. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(2):30-41. doi: 10.1159/000505635.
 31. Марушко Ю.В., Гишак Т.В. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей. Стан проблеми у світі та Україні. Сучасна педіатрія. Україна. 2021;4(116):36-45. doi: 10.15574/SP.2021.116.36.
 32. Benameur T. Seasonal Variations in 25-Hydroxyvitamin D Levels among Pediatric Patients Attending the Healthcare Centre. *Nutrients.* 2024;16(3):379. https://doi.org/10.3390/nu16030379.
 33. Karimian P, Ebrahimi HK, Jafarnejad S, Delavar MA. Effects of vitamin D on bone density in healthy children: A systematic review. *J Family Med Prim Care.* 2022 Mar;11(3):870-878. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2411_20.
 34. Wu F, Fuleihan GE, Cai G, Lamberg-Allardt C, Viljakainen HT, Rahme M. Vitamin D supplementation for improving bone density in vitamin D-deficient children and adolescents: systematic review and individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2023 Sep;118(3):498-506. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.05.028.
 35. Поворозняк В.В., Бекетова Г.В., Климова Ю.В., Мусієнко А.С. Рівень 25(OH)D, дефіцит та недостатність у школярів міста Києва. Світ медицини та біології. 2021;1(75):135-138. doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-135-138.
- Отримано/Received 21.12.2024
Рецензовано/Revised 02.01.2025
Прийнято до друку/Accepted 04.03.2025 ■

Information about authors

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, Kyiv, Ukraine; e-mail: docbeketova59@gmail.com; phone: +380 (97) 487-48-00; https://orcid.org/0000-0002-8400-4580
Yuliia V. Klymova, PhD Programme, Department of Pediatrics, Child Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

H.V. Beketova, Yu.V. Klymova
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Bone mineral density and Trabecular Bone Score in children and adolescents

Abstract. Background. Decreased bone mineral density (BMD) and bone tissue (BT) quality are often the causes of osteoporosis, which is common not only in adults but also in children. Today, the main strategy for preventing the occurrence of osteoporosis is to achieve the highest bone mass (BM) in childhood and adolescence. The main strategy in preventing the occurrence of osteoporosis is to achieve the highest bone mass (BM) in childhood and adolescence. Identifying the most significant factors contributing to the accumulation of BM can prevent fractures not only in the elderly but also in adolescence, when the developing skeleton is extremely vulnerable. The purpose of the research work was to study the BMD indicators and BT quality in schoolchildren and determine their relationship with age, gender, sexual development, physical activity and the level of vitamin D supply. **Materials and methods.** One hundred and forty-two pupils of Kyiv secondary schools aged 8–17 years were examined. All children underwent anthropometric measurements, and the stage of sexual development according to Tanner was determined. Dual-energy X-ray densitometry was used to assess BMD and BT quality. Low BM for this chronological age was indicated by BMD levels < –2 SD according to the z-criterion. Trabecular

BT quality was assessed using the Trabecular Bone Score. Vitamin D deficiency was detected when the level of 25(OH)D in blood serum was below 20 ng/ml, its insufficiency — 21–30 ng/ml, and the optimal level — 31–50 ng/ml. Statistical processing of the obtained data was carried out by generally accepted methods of medical statistics using Microsoft Excel 365 and Statistics (IBM Corp, USA). **Results.** 6.3 % of schoolchildren had low BM indicators. In children and adolescents with insufficient weight and low physical activity, statistically significantly lower BMD were detected. A statistically significant deficiency of vitamin D was determined in children with low BMD, and with normal BMD, the average level of 25(OH)D was within the limits of its insufficiency. It was found that BMD increases during puberty. **Conclusions.** Age and level of sexual maturity likely influence BMD and the Trabecular Bone Score. Adequate physical activity, optimal vitamin D status, and maintaining a normal body weight can contribute to higher BMD and overall skeletal health improvement.

Keywords: children; adolescents; bone mineral density; dual-energy X-ray densitometry; Trabecular Bone Score; vitamin D; physical activity; puberty level

Шевчук В.А.¹, Одушкіна Н.В.¹, Ткаченко М.В.¹, Коваленко Н.І.¹,
Смородський В.О.¹, Ткаченко І.Г.¹, Соловйова А.Г.²

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²Харківська обласна дитяча клінічна лікарня, м. Харків, Україна

Етіологічна характеристика та чутливість до антибіотиків збудників гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки

Резюме. **Актуальність.** Глобальною проблемою є швидке поширення антибіотикорезистентних збудників інфекційних захворювань. **Мета:** визначення чутливості до антибіотиків збудників гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне дослідження з використанням медичної документації 59 дітей віком від 2 місяців до 17 років. Аналізували результати мікробіологічного дослідження виділень з рани та визначення чутливості бактерій до антибіотиків. **Результати.** Із 62 ізольованих штамів бактерій найчастіше виділялися *S. aureus* (46,8 %), *S. epidermidis* і *S. pneumoniae* (по 12,9 %). Інші бактерії (*E. faecalis*, *S. viridans*, *P. diminuta*, *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp. і *Peptostreptococcus* spp.) виявлялися менше ніж у 10 % випадків. Бактерії були у монокультури і в двокомпонентних асоціаціях. Усі досліджені штами *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* проявили чутливість до захищених пеніцилінів, оксациліну, цефепіму, цефтароліну, цефтобіпролу, карбапенемів, рифампіцину, оксазолідинонів. Стафілококи також були чутливі до цефазоліну, цефадоксилу, цефалексину, цефаклору, аміноглікозидів, тайгецикліну, моксифлоксацину. Найбільшу стійкість стафілококи мали до бензилпеніциліну, ампіциліну, тикарциліну, піперациліну (68–80 %), пневмокок — до норфлуксацину (80 %). *S. aureus* був резистентним до макролідів, тетрациклінів, норфлуксацину, хлорамфеніколу. *S. epidermidis* виявився стійким до макролідів, цефуроксиму, цефтріаксону та цефотаксиму. Пневмокок характеризувався стійкістю до макролідів, тетрациклінів та ампіциліну. Кількість резистентних штамів *S. epidermidis* становила 87,5 %, *S. aureus* — 75,7 %, *S. pneumoniae* — 62,5 %. Кількість антибіотиків, до яких був стійкий *S. aureus*, коливалася від шести до тринадцяти, *S. epidermidis* — від одного до семи препаратів, *S. pneumoniae* — від одного до восьми антибіотиків. **Висновки.** Серед збудників гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки переважають грампозитивні факультативно-анаеробні бактерії, насамперед *S. aureus*, *S. epidermidis* і *S. pneumoniae*, які мають множинну резистентність до антибіотиків. **Ключові слова:** щелепно-лицева ділянка; гнійно-запальні захворювання; етіологія; антибіотикорезистентність збудників; діти

Вступ

Гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки та шиї у дітей становлять велику частку госпіталізацій у щелепно-лицеві відділення [1, 2]. Найбільшу поширеність серед цієї патології мають гострий періостит, гострий лімфаденіт, фурункули, абсцеси, флегмони [3, 4]. З огляду на анатомію щелепно-лицевої ді-

лянки її інфекційні процеси можуть поширюватися та спричиняти тяжкі ускладнення. У рідкісних випадках вони можуть призвести до сепсису, який становитиме життєву загрозу для пацієнта [5, 6].

У дітей тяжкий перебіг гнійно-запальних захворювань може призвести до формування зубощелепних аномалій, патологій скронево-нижньощелепного су-

глоба, порушення розвитку кісток лицевого скелета [7, 8]. За даними деяких дослідників, чим молодший пацієнт, тим частіше причина інфекції залишається не-встановленою [9]. Розвиток запального захворювання пов'язують із станом гігієни, санації ротової порожнини, із захворюваннями тканин пародонта, з утрудненим прорізуванням зуба мудрості, яке часто зустрічається в цій віковій категорії [10, 11].

Постійний розвиток технології метагеноміки та секвенування дав змогу виявити у ротовій порожнині людини понад 700 видів мікроорганізмів, що значно розширило розуміння зв'язку між мікробіотою порожнини рота та різними хронічними захворюваннями людини, включно із запальними захворюваннями кишечника, серцево-судинними, раковими захворюваннями, діабетом, хворобою Альцгеймера, ревматоїдним артритом та муковісцидозом [12, 13].

Незважаючи на відому етіологію та клінічний перебіг запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки, точна природа зв'язку між цими інфекціями та іншими факторами, що змінюють їх перебіг, залишається повністю не з'ясованою. Причинні фактори розвитку гострих запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки в дітей можуть бути як одонтогенними, так і не-одонтогенними. Найбільш поширеним станом визнають одонтогенну інфекцію щелепно-лицевої ділянки (28,7–90 %) [14–17].

Етіологічним чинником гнійно-запальних захворювань найчастіше є мікроорганізми, що входять до складу мікробіоти, яка в нормі зустрічається у ротовій порожнині. Такі захворювання є полімікробними інфекціями, що складаються з різноманітних аеробних, факультативно-анаеробних та облигатно-анаеробних бактерій. *Streptococcus*, *Staphylococcus* та *Prevotella* є родами, які найчастіше виявляються при одонтогенній інфекції. На ранній стадії інфекції домінуючими є аеробні бактерії, але відсоток анаеробних штамів зростає, якщо інфекція прогресує до хронічного стану [18].

Ранні діагностика та лікування одонтогенних інфекцій є обов'язковими для запобігання виникненню ускладнень, як-от серцево-судинні захворювання, медіастиніт, тромбоз кавернозного синуса та сепсис. Сучасний стандарт лікування включає хірургічний етап (розтин і дренивання гнійного вогнища) і медикamentозний (антибіотикотерапія, щоденні перев'язки, антисептична обробка рани) [18].

Безконтрольне застосування антибактеріальних препаратів призвело до формування резистентності мікроорганізмів до антибіотиків і зміни видового складу та властивостей мікробіоти [19].

Мета дослідження: визначити етіологічну структуру та проаналізувати профіль антибіотикорезистентності збудників гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у дітей для розробки відповідних стратегій профілактики та втручання.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне дослідження з використанням медичної документації 59 пацієнтів віком від 2 місяців до 17 років, які знаходилися на лікуванні в Об-

ласному центрі дитячої хірургічної стоматології КНП ХОР «ОДКЛ». Критеріями для включення дітей у дослідження були: а) пацієнти, які госпіталізовані у відділення; б) пацієнти не старше 18 років; в) пацієнти з діагностованою гнійно-запальною патологією (хворі на абсцеси, фурункули, флегмони, аденофлегмони щелепно-лицевої ділянки та гострий гнійний періостит). Після госпіталізації хворих до стаціонару встановлювали клінічний діагноз. Для цього були застосовані клінічні методи дослідження: опитування (скарги хворого, анамнез хвороби та життя), об'єктивне дослідження (загальний огляд, визначення загального стану, вимірювання температури тіла, дослідження дихальної, серцево-судинної, травної та сечовивідної систем шляхом пальпації, перкусії та аускультатії), огляд і пальпація вогнища запалення, огляд ротової порожнини. Усім пацієнтам проводились клінічні дослідження крові та сечі. Із допоміжних методів діагностики застосовували рентгенологічне дослідження кісток обличчя та зубів.

Огляд, лікування дітей та бесіди з батьками, які підписали форми інформованої згоди, проводили лікарі. Клінічний матеріал — виділення з рани. До уваги брали результати мікробіологічного дослідження клінічного матеріалу та визначення чутливості виділених культур мікроорганізмів до хіміотерапевтичних препаратів. Виділення та ідентифікацію чистих культур проводили бактеріологічним методом. Для визначення чутливості бактерій до антибіотиків та інтерпретації результатів користувалися експертними правилами EUCAST 2024. При виконанні роботи дотримані основні етичні принципи.

Дослідження є частиною НДР «Рання діагностика, профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей та підлітків», державний реєстраційний номер: 0123U103116.

Результати

Було ізолювано 62 штами бактерій, які віднесли до 8 видів і 3 родів (табл. 1). Найчастіше виділялися *S. aureus* (46,8 %), *S. epidermidis* і *S. pneumoniae* (по 12,9 %). Інші види бактерій виявлялися менше ніж у 10 % випадків. За винятком *P. diminuta* і *Prevotella* spp., усі виділені бактерії належали до грампозитивних. Мікроорганізми були представлені як у монокультурі, так і в двокомпонентних асоціаціях з частотою виділення 74,2 і 25,8 % відповідно. Найбільш поширені бактерії — стафілококи і пневмокок — переважали в монокультурі. Бактерії, які виділялися в поодиноких випадках, зустрічалися як в монокультурі, так і у складі асоціацій.

Найчастіше асоціації були представлені комбінацією *S. aureus* з *S. viridans* та *P. diminuta* з пептококами. У двох хворих виділявся *S. epidermidis* з *E. faecalis* та *S. pneumoniae*, в одного хворого була асоціація *S. pyogenes* з лактоацидами.

Дослідження чутливості *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* до різних груп антибіотиків показало, що всі штами цих видів бактерій проявили чутливість до захищених пеніцилінів (ампіциліну/сульбактаму і піперациліну/тазобактаму), оксациліну, цефепіму, цефтароліну, цефтобіпролу, карбапенемів, рифампіцину,

оксазолідинонів (табл. 2). Крім того, стафілококи мали абсолютну чутливість до тикарциліну/клавуланату, цефазоліну, цефадроксилу, цефалексину, цефаклору, аміноглікозидів, тайгетикліну, моксифлоксацину.

Найбільшу стійкість стафілококи проявили до бензилпеніциліну, ампіциліну, тикарциліну, піпера-

циліну, феноксиметициліну (68–80 %). *S. aureus* продемонстрував резистентність до макролідів (8–9 %), тетрациклінів (11–15 %), норфлуксацину (17 %), хлорамфеніколу (13 %) (табл. 2). Епідермальний стафілокок виявився найбільш стійким до макролідів (33 %) і був резистентним до цефуроксиму і цефтріаксону (по

Таблиця 1. Видовий склад мікроорганізмів, виділених з клінічного матеріалу

Вид бактерій	Кількість виділених штамів (абсолютне значення/%)		
	Загальна	У монокультурі	У двокомпонентних асоціаціях
<i>S. aureus</i>	29/46,8	24/82,8	5/17,2
<i>S. epidermidis</i>	8/12,9	6/75,0	2/25,0
<i>S. pneumoniae</i>	8/12,9	7/87,5	1/12,5
<i>E. faecalis</i>	5/8,1	2/40,0	3/60,0
<i>S. viridans</i>	4/6,5	3/75,0	1/25,0
<i>Lactobacillus</i> spp.	3/4,8	2/66,7	1/33,3
<i>S. pyogenes</i>	1/1,6	0	1/100
<i>S. haemolyticus</i>	1/1,6	1/100	0
<i>P. diminuta</i>	1/1,6	0	1/100
<i>Prevotella</i> spp.	1/1,6	1/100	0
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1/1,6	0	1/100
Всього	62/100	46/74,2	16/25,8

Таблиця 2. Чутливість до антибіотиків бактерій, виділених з клінічного матеріалу, у відсотках

Антибіотики	Вид бактерій								
	<i>S. aureus</i>			<i>S. epidermidis</i>			<i>S. pneumoniae</i>		
	R	I	S	R	I	S	R	I	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Бензилпеніцилін	68	–	32	80	–	20	–	–	–
Ампіцилін	68	–	32	80	–	20	14,3	–	85,7
Ампіцилін + сульбактам	–	–	100	–	–	100	–	–	100
Амоксицилін	72	–	28	80	–	20	–	–	100
Амоксицилін + клавуланат	–	–	100	–	12	88	–	–	100
Тикарцилін	71	–	29	75	–	25	–	–	–
Тикарцилін + клавуланат	–	–	100	–	–	100	–	–	–
Піперацилін	75	–	25	75	–	25	–	–	100
Піперацилін + тазобактам		–	100	–	–	100	–	–	100
Феноксиметилпеніцилін	71	–	29	75	–	25	–	–	100
Оксацилін	–	–	100	–	–	100	–	–	100
Цефазолін	–	–	100	–	–	100	–	–	–
Цефадроксил	–	–	100	–	–	100	–	–	–
Цефалексин	–	–	100	–	–	100	–	–	–
Цефокситин	4	–	96	12	–	88	–	–	100
Цефаклор	–	–	100	–	–	100	–	66,7	33,3
Цефуроксим	–	–	100	12	–	88	–		100
Цефотаксим	–	92	8	25	–	75	–	–	100
Цефтріаксон	–	92	8	12	–	88	–	–	100

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Цефепім	–	–	100	–	–	100	–	–	100
Цефтаролін	–	–	100	–	–	100	–	–	100
Цефтобіпрол	–	–	100	–	–	100	–	–	100
Меропенем	–	–	100	–	–	100	–	–	100
Іміпенем	–	–	100	–	–	100	–	–	100
Ертапенем	–	–	100	–	–	100	–	–	100
Гентаміцин	–	–	100	–	–	100	–	–	–
Тобраміцин	–	–	100	–	–	100	–	–	–
Амікацин	–	–	100	–	–	100	–	–	–
Еритроміцин	9	–	91	43	–	57	33,3	–	66,7
Азитроміцин	8	–	92	33	–	67	33,3	–	66,7
Кларитроміцин	9	–	91	33	–	67	33,3	–	66,7
Рокситроміцин	9	–	91	33	–	67	33,3	–	66,7
Кліндаміцин	–	–	100	20	–	80	50	–	50
Тайгециклін	–	–	100	–	–	100	–	–	–
Тетрациклін	15	5	80	–	–	100	33,3	–	66,7
Доксициклін	11	5	84	–	–	100	33,3	–	66,7
Міноциклін	11	5	84	–	–	100	33,3	–	66,7
Ванкоміцин	–	50	50	–	–	100	–	–	100
Ципрофлоксацин	–	95	5	–	100	–	–	–	–
Левовфлоксацин	–	90	10	–	100	–	–	100	–
Офлоксацин	–	–	100	–	50	50	–	–	–
Норфлоксацин	17	–	83	–	–	100	80	–	20
Моксифлоксацин	–	–	100	–	–	100	–	50	50
Рифампіцин	–	–	100	–	–	100	–	–	100
Хлорамфенікол	13	–	87	–	–	100	–	–	100
Лінезолід	–	–	100	–	–	100	–	–	100
Тедізолід	–	–	100	–	–	100	–	–	100

Примітки: R – резистентні штами, I – помірно чутливі штами, S – чутливі штами.

12 %) та цефотаксиму (25 %). Пневмокок характеризувався стійкістю до норфлоксацину (80 %), макролідів і тетрациклінів (по 33,3 %) та ампіциліну (14,3 %).

Аналіз чутливості бактерій до антибіотиків виявив поширення штамів з множинною резистентністю (рис. 1). Із трьох досліджених видів коків *S. epidermidis* мав найбільшу кількість резистентних штамів (87,5 %), зокрема до одного, шести і семи антибіотиків — по 25 % і до п'яти антибіотиків — 12,5 % штамів. Загальна кількість штамів *S. aureus*, які проявили стійкість до антибіотиків, була 75,7 %, зокрема, стійкими до шести антибіотиків були 41,4 %, до семи — 13,8 % штамів. По 3,4 % штамів *S. aureus* були нечутливі до дванадцяти і тринадцяти антибіотиків. Показники *S. pneumoniae* були найнижчими, загалом 62,5 % штамів пневмокока мали резистентність, а саме до одного антибіотика — 37,5 %, до двох і восьми — по 12,5 % штамів.

Обговорення

Отримані в роботі дані про етіологічні чинники гнійно-запальних захворювань шелепно-лицевої ділянки у дітей загалом збігаються з результатами інших дослідників. Збудники цих захворювань представлені широким спектром грампозитивних і грамнегативних бактерій, які належать до облігатних і факультативних анаеробів мікробіому порожнини рота. Досліджені нами бактерії належали лише у 3,2 % до грамнегативних (*P. diminuta* і *Prevotella* spp.), а грампозитивні бактерії були представлені як факультативними (стафілококи, стрептококи, ентерококи), так і облігатними анаеробами (лактобактерії, пептострептококи). Співвідношення факультативних і облігатних анаеробів було 92 : 8 %. Крім названих бактерій, інші автори вказують на виділення факультативних анаеробів *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *E. coli* та облігатних анае-

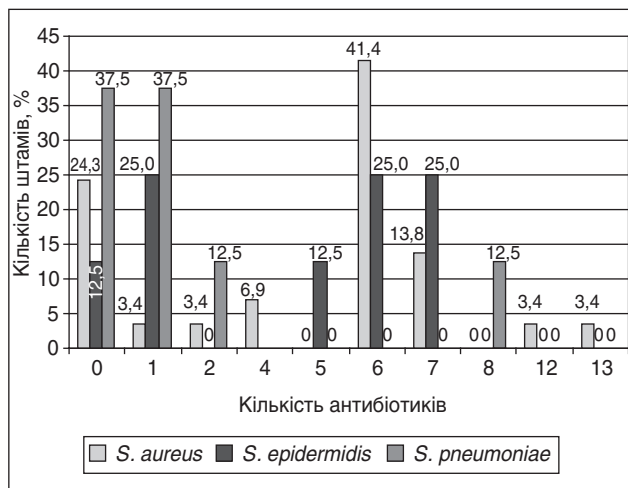


Рисунок 1. Характеристика полірезистентності грампозитивних коків, виділених у хворих на гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки

робів *Bacteroides* spp., *Actinomyces* spp., *Porphyromonas saccharolytica*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp. [20–22]. За даними різних авторів, в аеробному спектрі домінуючими бактеріями були стрептококи групи *viridans* та стафілококи, в анаеробному спектрі — *Prevotella* spp. та *Propionibacteria* spp. [23–25].

У проведеному нами дослідженні переважав *S. aureus* (46,8 %), що може бути наслідком зараження штамми зі шкіри. Виділення *S. aureus* має клінічне значення, оскільки відомо про значне поширення резистентних штамів, які не реагують на традиційну антибіотикотерапію. За даними авторів [14, 20], найчастіше ізольованими мікроорганізмами з факультативних анаеробів також був *S. aureus*.

Гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки — це змішані аеробно-анаеробні інфекції [26]. Облігатно-анаеробні бактерії в нашому дослідженні були представлені *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp. і *Peptostreptococcus* spp. Використання сучасних методів культивування дало змогу іншим дослідникам виявляти в клінічному матеріалі облігатні анаероби від 25 до 65 % [20, 24]. Ці бактерії є найбільш вірулентними і стійкими до антимікробних засобів, які зазвичай застосовуються.

За даними авторів [20, 27], аеробні види можуть переважати в клінічному матеріалі, якщо для дослідження використовують мазок, а анаеробні — у разі аспірації зразка матеріалу. Проте дослідження на ранній стадії захворювання також показує переважання аеробних бактерій, а з перебігом процесу, коли в замкненому просторі зменшується вміст кисню, починають накопичуватися анаероби. G.B. Kwon і співавт. [24] відзначають, що за п'ять років спостереження відбулося вірогідне зростання грампозитивних аеробних бактерій з 56,8 до 72,4 %, тоді як частота грамнегативних анаеробних бактерій вірогідно знизилася з 23,3 до 12,8 %.

У нашому дослідженні ріст бактерій не відзначався у 9,7 % випадків; це могло бути пов'язано з тим, що па-

цієнт отримував антибіотикотерапію до госпіталізації, що відмітили й інші автори [20].

Важливим напрямком лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки є антибіотикотерапія. Оскільки виділення чистої культури збудників та тести на чутливість до антибіотиків займають кілька днів, для початкового лікування використовують емпіричні антибіотики. У зв'язку з домінуванням грампозитивних аеробних видів бактерій до антибіотиків, які часто призначають емпірично, належать пеніциліни, цефалоспорины і кліндаміцин. Проте для профілактики і лікування інфекцій стоматологи частіше призначають антибіотики широкого спектра дії без визначення чутливості до них збудників. Відповідно, це спричиняє непотрібний вплив таких антибіотиків і ріст резистентності збудників, що все більше підтверджують результати досліджень [17, 24].

За нашими даними, чутливими до всіх досліджених антибіотиків були 37,5 % штамів *S. pneumoniae*, 24,3 % — *S. aureus* і 12,5 % — *S. epidermidis*. Інші штамми мали резистентність до від одного до тринадцяти антибіотиків. За даними авторів [28], стійкість до антибіотиків демонстрували більше ніж 42 % штамів, причому стрептококи мали найвищий рівень резистентності (50,8 %). Більшість резистентних бактерій (72,7 %) мали стійкість до кількох антибіотиків [29].

Основні бета-лактамі антибіотики є ключовими препаратами для лікування інфекцій щелепно-лицевої ділянки, оскільки ці інфекції викликані переважно грампозитивними аеробами [26, 29, 30]. Результати наших досліджень чутливості грампозитивних коків до бета-лактамічних антибіотиків демонструють високий рівень резистентності до пеніцилінів і чутливості до цефалоспоринов 1, 4 і 5-го поколінь та карбапенемів. Подібні дані наведені в інших дослідженнях. Так, авторами відмічається абсолютна стійкість *S. aureus* до пеніциліну/ампіциліну [31]. Також відзначається активність цефалоспоринов першого та другого покоління проти аеробних та анаеробних грампозитивних коків [20]. За іншими даними, чутливість до пеніциліну G та ампіциліну становила 60,4 та 80,5 % відповідно, до цефотаксиму та цефтріаксону (цефалоспорины 3-го покоління) — 93,5 та 95,5 % відповідно [24]. Наші дослідження виявили, що цефотаксим і цефтріаксон відрізнялися за ефективністю щодо різних видів бактерій. Усі штамми *S. pneumoniae* були чутливими до цих антибіотиків, штамми *S. aureus* були чутливі у 8 % випадків і помірно чутливі — у 92 %, а *S. epidermidis* продемонстрував стійкість до цефотаксиму у 25 % та цефтріаксону — у 12 % випадків.

Зазначається, що поява і поширення бактерій, які експресують бета-лактамазу, пов'язані з попереднім введенням бета-лактамічних антибіотиків, як правило, як неповним лікуванням одонтогенної інфекції. Крім того, ймовірність продукування бета-лактамази зростає з тривалістю попереднього застосування бета-лактамічного антибіотика [31]. Повідомляється, що частота пеніцилінрезистентних одонтогенних інфекцій коливається в межах 8–81 % [30].

Оскільки загальна стійкість до бета-лактамних антибіотиків розвивається через продукування бета-лактамази, зараз використовують комбінації пеніцилінів з інгібіторами цього ферменту [32]. Захищені пеніциліни демонструють високу ефективність проти більшості мікроорганізмів. Так, до амоксициліну з клавулановою кислотою були чутливі від 82 до 100 % штамів [20, 21, 30, 33]. Усі досліджені нами штами грампозитивних коків також були чутливими до комбінацій ампіциліну з сульбактамом, тикарциліну з клавуланатом і піперациліну з тазобактамом.

Антибіотиком вибору для лікування пацієнтів з алергією на бета-лактамі антибіотики є кліндаміцин, який демонструє чудове проникнення в порожнини абсцесу [30]. Є повідомлення про виділення резистентних бактерій до цього антибіотика у 27,6 % [24] та 34–47 % випадків [23]. За результатами наших досліджень, кліндаміцин був ефективним щодо *S. aureus*, але стійкість до нього мали 50 % *S. pneumoniae* і 20 % *S. epidermidis*.

Нами був виявлений високий рівень чутливості коків до оксазолідинонів (лінезоліду і тедізоліду), фторхінолонів (ципрофлоксацину, оксифлоксацину, левофлоксацину і моксифлоксацину), що збігається з даними інших дослідників [24].

На сьогодні підвищена резистентність бактерій виявляється до еритроміцину (від 31,2 до 45 %) [24]. Подібна тенденція зареєстрована у наших дослідженнях, а саме штами *S. aureus* мали стійкість до макролідів у 9 %, *S. epidermidis* — у 33–43 % і *S. pneumoniae* — у 33,3 % випадків [23].

При аналізі чутливості до тетрациклінів (тетрацикліну, доксицикліну і міноцикліну) виявлено 11–15 % резистентних штамів *S. aureus* і 33,3 % — *S. pneumoniae*. За даними авторів [24], 47,4 % досліджених ізолятів показали стійкість до тетрацикліну.

Таким чином, результати наших досліджень чутливості збудників гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у дітей до антибіотиків збігаються з даними інших дослідників, а деякі відмінності у поширеності етіологічних чинників цих захворювань можна пояснити географічною різницею та місцевою практикою призначення антибіотиків. Моніторинг регіональних показників антибіотикорезистентності збудників надає можливість практичним лікарям ефективно проводити етіотропну терапію та відповідально призначати антибіотики з метою вирішення глобальної проблеми поширення стійкості мікроорганізмів.

Висновки

Серед збудників гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у дітей переважають грампозитивні факультативно-анаеробні бактерії, насамперед *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *S. viridans*. Облігатно-анаеробні бактерії були представлені *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp. і *Peptostreptococcus* spp.

S. aureus, *S. epidermidis* і *S. pneumoniae* характеризувалися множинною резистентністю до від двох до

тринадцяти антибіотиків. Високі показники стійкості стафілококи проявили до бензилпеніциліну, ампіциліну, тикарциліну, піперациліну, феноксиметициліну, макролідів, а пневмокок — до норфлоксацину, макролідів, тетрациклінів, ампіциліну.

Абсолютну чутливість *S. aureus*, *S. epidermidis* і *S. pneumoniae* продемонстрували до захищених пеніцилінів, оксациліну, цефалоспоринов 1, 4 та 5-го поколінь, карбапенемів, рифампіцину, оксазолідинонів. Крім того, стафілококи не мали стійкості до тайгецикліну, аміноглікозидів, моксифлоксацину.

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

Інформація про фінансування. Фінансування відсутнє.

Внесок авторів. Внесок усіх авторів у підготовку статті однаковий.

Список літератури

1. Mahmudov Jahongirmirzo Komilovich. Purulent-Inflammatory Diseases of the Maxillofacial Region in Patients with Various Chronic Diseases. *Indonesian Journal of Innovation Studies*. 2022;18. <https://doi.org/10.21070/ijins.v18i.637>.
2. Steblovskiy D, Skikevich M, Bondarenko V. Structural features of purulent inflammatory diseases of the maxillofacial region in residents of the Poltava region. *Ukrainian Dental Almanac*. 2020;4:50-52. <https://doi.org/10.31718/2409-0255.4.2020.09>.
3. Wang Z, Sun W, Yang X, et al. Clinical analysis of patients with oral and maxillofacial infections in oral emergency. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023 Jun 18;55(3):543-547. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2023.03.022. (in Chinese).
4. Fu XJ, Li WS, Xiang L, Liao LS. Analysis of 256 pediatric oral and maxillofacial emergency in-patients during the outbreak of COVID-19. *Dent Traumatol*. 2022 Oct;38(5):367-373. doi: 10.1111/edt.12759.
5. Weise H, Naros A, Weise C, et al. Severe odontogenic infections with septic progress — a constant and increasing challenge: a retrospective analysis. *BMC Oral Health*. 2019 Aug 2;19(1):173. doi: 10.1186/s12903-019-0866-6.
6. Bougatef H, Moussaoui E, Kallel I, et al. Periapical Osteitis Ossificans: Report of Two Cases Resolved with Endodontic Treatment. *Case Rep Dent*. 2020 Nov 24;2020:8876268. doi: 10.1155/2020/8876268.
7. Rajendra Santosh AB, Ogle OE, Williams D, Woodbine EF. Epidemiology of Oral and Maxillofacial Infection. *Dent Clin North Am*. 2017 Apr;61(2):217-233. doi: 10.1016/j.cden.2016.11.003.
8. Vardas E, Adamo D, Canfora F, et al. Impact of COVID-19 Disease on the Development of Osteomyelitis of Jaws: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024 Jul 23;13(15):4290. doi: 10.3390/jcm13154290.
9. Yang W, Hu L, Wang Z, et al. Deep Neck Infection: A Review of 130 Cases in Southern China. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(27):e994. doi: 10.1097/MD.0000000000000994.
10. Gualtero DF, Lafaurie GI, Buitrago DM, et al. Oral microbiome mediated inflammation, a potential inductor of vascular diseases: a comprehensive review. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Aug 30;10:1250263. doi: 10.3389/fcvm.2023.1250263.
11. Teal L, Sheller B, Susarla HK. Pediatric Odontogenic Infections. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2024 Aug;36(3):391-399. doi: 10.1016/j.coms.2024.03.005.

12. Peng X, Cheng L, You Y, et al. Oral microbiota in human systemic diseases. *Int J Oral Sci.* 2022 Mar 2;14(1):14. doi: 10.1038/s41368-022-00163-7.
13. Khmiz T, Tkachenko M, Kovalenko N, et al. Importance of antimicrobial factors for microbiocenosis and local immunity of the oral cavity in children with mucoviscidosis. *Pol Merkur Lekarski.* 2022 Jun 24;50(297):190-194. PMID:35801603.
14. Rasteniene R, Simenaite G, Brukiene V. Maxillofacial infections in lithuanian hospitalised children and adolescents: a 17-years retrospective study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2023 Oct;24(5):603-611. doi: 10.1007/s40368-023-00824-z.
15. Rasteniene R, Pūrienė A, Aleksejūnienė J, et al. Odontogenic Maxillofacial Infections: A Ten-Year Retrospective Analysis. *Surg Infect (Larchmt).* 2015 Jun;16(3):305-12. doi: 10.1089/sur.2013.264.
16. Zhou J, Wan T, Miao R, et al. Oral and maxillofacial emergencies: A retrospective study of 5220 cases in West China. *Dent Traumatol.* 2023 Apr;39(2):140-146. doi: 10.1111/edt.12798.
17. Samaranyake L, Matsubara VH. Normal oral flora and the oral ecosystem. *Dent Clin North Am.* 2017;61:199-215. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.11.002>.
18. Tan FY, Selvaraju K, Audimulam H, et al. Length of hospital stay among oral and maxillofacial patients: a retrospective study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2021 Feb 28;47(1):25-33. doi: 10.5125/jkaoms.2021.47.1.25.
19. Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial Resistance (AMR). *Br J Biomed Sci.* 2023;80:11387. doi: 10.3389/bjbs.2023.11387.
20. Umeshappa H, Shetty A, Kavatagi K, et al. Microbiological profile of aerobic and anaerobic bacteria and its clinical significance in antibiotic sensitivity of odontogenic space infection: A prospective study of 5 years. *Natl J Maxillofac Surg.* 2021 Sep-Dec;12(3):372-379. doi: 10.4103/njms.NJMS_1_20.
21. Judith MJ, Aswath N, Padmavathy K. Microbiota of Dental Abscess and their Susceptibility to Empirical Antibiotic Therapy. *Contemp Clin Dent.* 2022 Oct-Dec;13(4):369-374. doi: 10.4103/ccd.ccd_782_21.
22. Tent PA, Juncar RI, Onisor F, et al. The pathogenic microbial flora and its antibiotic susceptibility pattern in odontogenic infections. *Drug Metab Rev.* 2019 Aug;51(3):340-355. doi: 10.1080/03602532.2019.1602630.
23. Bigus S, Russmüller G, Starzengruber P, et al. Antibiotic resistance of the bacterial spectrum of deep space head and neck infections in oral and maxillofacial surgery — a retrospective study. *Clin Oral Investig.* 2023 Aug;27(8):4687-4693. doi: 10.1007/s00784-023-05095-y.
24. Kwon GB, Kim CH. Microbial isolates and antibiotic sensitivity in patients hospitalized with odontogenic infections at a tertiary center over 10 years. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2023 Aug 31;49(4):198-207. doi: 10.5125/jkaoms.2023.49.4.198.
25. Wang P, Huang Y, Long J. A Five-Year Retrospective Study of 746 Cases with Maxillofacial Space Infection in Western China. *Infect Drug Resist.* 2022 Aug 31;15:5099-5110. doi: 10.2147/IDR.S377657.
26. Caruso SR, Yamaguchi E, Portnof JE. Update on Antimicrobial Therapy in Management of Acute Odontogenic Infection in Oral and Maxillofacial Surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2022 Feb;34(1):169-177. doi: 10.1016/j.coms.2021.08.005.
27. Naim H, Rizvi M, Gupta R, et al. Drug resistance and molecular epidemiology of carbapenem resistant gram-negative bacilli isolates. *J Glob Infect Dis.* 2018;10:133-139. doi: 10.4103/jgid.jgid_74_17.
28. Heim N, Jürgensen B, Kramer FJ, et al. Mapping the microbiological diversity of odontogenic abscess: are we using the right drugs? *Clin Oral Invest.* 2021;25:187-193. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03350-0>.
29. Liao I, Han J, Bayetto K, et al. Antibiotic resistance in severe odontogenic infections of the South Australian population: a 9-year retrospective audit. *Aust Dent J.* 2018 Jun;63(2):187-192. doi: 10.1111/adj.12607.
30. Yun JH, Kim SJ, Kim HS, Jung SY. Assessment of change in microbiology and antibiotic sensitivity of deep neck infection over 10 years. *Korean J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021;64:327-35. <https://doi.org/10.3342/kjorl-hns.2020.00157>.
31. Mungul S, Maharaj S. Microbiology of paediatric deep neck space infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;123:116-22. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.04.042.
32. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare.* 2023;11(13):1946. <https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>.
33. López-González E, Vitales-Noyola M, González-Amaro AM, et al. Aerobic and anaerobic microorganisms and antibiotic sensitivity of odontogenic maxillofacial infections. *Odontology.* 2019 Jul;107(3):409-417. doi: 10.1007/s10266-019-00414-w.

Отримано/Received 14.02.2025

Рецензовано/Revised 11.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 17.03.2025

Information about authors

Viktor Shevchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry and Implantology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: va.shevchuk@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0416-3424>

Nataliia Odushkina, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry and Implantology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: nv.odushkina@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9335-2528>

Maryna Tkachenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry and Implantology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mv.tkachenko@knmu.edu.ua; phone: +380 (97) 537-18-84; <https://orcid.org/0000-0003-2731-4774>

Nataliia Kovalenko, PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Grynyov, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ni.kovalenko@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7838-7880>

Vitalii Smorodskiy, Assistant, Department of Pediatric Dentistry and Implantology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vo.smorodskiy@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8662-1996>

Ihor Tkachenko, Assistant, Department of Pediatric Dentistry and Implantology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ih.tkachenko@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0006-1692-5077>

Anhelina Soloviova, PhD in Medicine, Medical Director, Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tmv.13@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0005-0649-7120>

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. No funding available.

Authors' contribution. The contribution of all authors to the preparation of the article is equal.

V.A. Shevchuk¹, N.V. Odushkina¹, M.V. Tkachenko¹, N.I. Kovalenko¹, V.O. Smorodskiy¹, I.H. Tkachenko¹, A.H. Soloviova²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

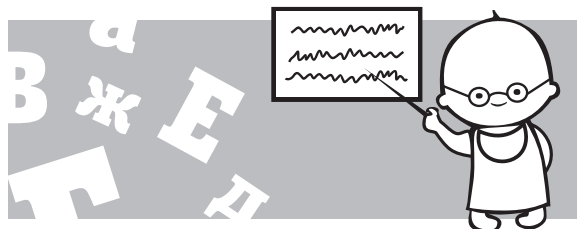
²Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

Etiological characteristics and antibiotic sensitivity of causative agents of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region

Abstract. Background. The rapid spread of antibiotic-resistant pathogens of infectious diseases is a global problem. The purpose of this study was to determine antibiotic sensitivity of causative agents of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region. **Materials and methods.** The medical records of 59 patients aged from 2 months to 17 years were examined retrospectively. The results of microbiological examination of wound discharge and sensitivity of bacteria to antibiotics were analyzed. **Results.** Sixty-two isolated bacterial strains were identified, mainly *S.aureus* (46.8 %), *S.epidermidis* (12.9 %) and *S.pneumoniae* (12.9 %). Other bacteria (*E.faecalis*, *S.viridans*, *P.diminuta*, *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp. and *Peptostreptococcus* spp.) were detected in less than 10 % of cases. All strains of *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pneumoniae* exhibited sensitivity to penicillinase-resistant penicillins, oxacillin, cefepime, ceftaroline, ceftobiprole, carbapenems, rifampicin, oxazolidinones. Staphylococci were also sensitive to cefazolin, cefadroxil, cephalixin, cefaclor,

aminoglycosides, tigecycline, moxifloxacin. Staphylococcus had the superresistance to benzylpenicillin, ampicillin, ticarcillin, piperacillin (68–80 %), pneumococcus — to norfloxacin (80 %). *S.aureus* was resistant to macrolides, tetracyclines, chloramphenicol. *S.epidermidis* was resistant to macrolides, cefuroxime, ceftriaxone, and cefotaxime. Pneumococcus exhibited resistance to macrolides, tetracyclines and ampicillin. The amount of resistant strains of *S.epidermidis*, *S.aureus* and *S.pneumoniae* was 87.5, 75.7, and 62.5 %, respectively. The number of antibiotics to which *S.aureus* was resistant ranged from 6 to 13, *S.epidermidis* — from 1 to 7, and *S.pneumoniae* — from 1 to 8. **Conclusions.** Among the pathogens of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region, gram-positive facultative anaerobic bacteria predominate, primarily *S.aureus*, *S.epidermidis*, and *S.pneumoniae*, which have multiple resistance to antibiotics.

Keywords: maxillofacial region; purulent-inflammatory diseases; etiology; antibiotic resistance of pathogens; children



A case report: rehabilitation of a child after necrosis and amputations due to meningococcal infection

Abstract. Background. Meningococcal infection is a severe disease that can lead to widespread necrosis of the skin and soft tissues. Such damage often results in mummification of the fingers and toes, necessitating surgical interventions, including autologous skin grafting, necrosectomy, and amputations. According to international data, the risk of limb involvement and the need for amputation in meningococcemia varies depending on the severity of the infection. The incidence of such cases ranges from 10 to 30 % among patients with severe forms of the disease. In Ukraine, similar statistical data are fragmented, but cases of sepsis with tissue necrosis have been reported. Global experience demonstrates that early diagnosis, modern treatment methods, and vaccination can reduce the frequency of severe complications. However, even with successful treatment, patients often require long-term rehabilitation, including prosthetic fitting, physical therapy, and psychosocial support. **Materials and methods.** This article presents the rehabilitation experience in a 12-year-old female patient who suffered extensive necrotic skin and soft tissue lesions caused by meningococcal infection. The rehabilitation program included medication treatment of pain syndrome, instrument-assisted soft tissue mobilization, manual therapy, kinesitherapy, and proprioceptive neuromuscular facilitation to improve functional recovery. **Results.** Through a comprehensive approach, the patient regained mobility in the affected joints, improved her gait pattern, and partially resumed gymnastics activities. Rehabilitation significantly enhanced quality of life and functional independence. Prosthetic fitting is planned to further restore physical activity. Thus, the rehabilitation process demonstrated positive dynamics in restoring body functions, activity, and social participation. Despite residual functional limitations, a multidisciplinary approach significantly improved the patient's quality of life, independence, and adaptation to new conditions. **Conclusions.** The rehabilitation process restores bodily functions, activity, and social participation. A holistic approach, including medication treatment of pain syndrome, physical therapy, specialized footwear, and vaccination, enhances recovery. Integrating these methods into national standards will ensure accessibility, financial support, and better health outcomes, reducing complications and improving patients' quality of life and independence.

Keywords: rehabilitation; meningococcus; amputation; necrosis

Introduction

Meningococcal infection is a severe disease that can lead to life-threatening complications. Purpura fulminans (PF) is a serious dermatologic manifestation of acute meningococcemia, characterized by skin hemorrhages and necrosis due to vascular thrombosis in the dermis and disseminated intravascular coagulation. These lesions often result in mummification of the fingers and toes, necessitating surgical interventions, such as autologous skin grafting, necrosectomy, and amputations [1].

PF is considered a significant predictor of poor outcomes following meningococcal infection. According to international data, the risk of limb involvement and the need for amputation due to meningococcemia varies depending on the severity of the infection. The incidence of such cases ranges from 10 to 30 % among patients with severe forms of the disease [2]. In Ukraine, statistical data on this issue remain fragmented; however, cases of sepsis with tissue necrosis have been reported.

The economic costs of treatment and subsequent rehabilitation for such patients are substantial and exceed the

expenses associated with immunoprophylaxis. Among all invasive bacterial infections, generalized forms of meningococcal infection pose the greatest threat to a child's life and health. This underscores the need to improve approaches to prevention, early diagnosis, timely and effective medical care for these patients, and the optimization of the epidemiological surveillance system in meningococcal infection.

However, even with successful treatment, patients often require long-term rehabilitation, including prosthetic fitting, physical therapy, and psychosocial support [3].

Analyzing the available literature, we encountered a lack of sufficient coverage on the rehabilitation of patients who have survived acute meningococemia.

H. Rode et al. in their study analyzed a 22-year experience in managing 68 children with severe meningococcal septicemia. They emphasize that surgical intervention, particularly necrosectomy and amputations, plays a crucial role in treatment, preventing further necrosis and improving survival outcomes. The authors highlight that advancements in intensive care have contributed to a decline in mortality rates. However, a considerable proportion of patient's experience life-altering disabilities requiring prolonged medical, physical, and psychological rehabilitation [4].

K. Lowe and J. Boyce in their case report focus on the rehabilitation process of a child with meningococcal septicemia and quadrilateral limb loss. They underscore the importance of a multidisciplinary rehabilitation approach, which involves the following key stages:

1. Early physical rehabilitation — initiated even in the intensive care unit to prevent contractures, pressure sores, and muscle atrophy.

2. Prosthetic adaptation — modern prosthetic devices can partially restore lost limb function, and early training significantly enhances the child's adaptation.

3. Psychological support — essential for both the child and their family, as limb loss presents a profound psychological challenge.

4. Social reintegration — encompassing self-care training, school reintegration, and broader social adaptation. Both studies emphasize that successful management of such patients requires close collaboration between specialists, including intensivists, surgeons, rehabilitation physicians, and psychologists. While surgical treatment is life-saving, the long-term quality of life for these patients largely depends on comprehensive rehabilitation efforts [5].

Our article presents the rehabilitation experience in a 12-year-old female patient who suffered extensive necrotic skin and soft tissue lesions caused by meningococcal infection. The rehabilitation program included instrument-assisted soft tissue mobilization, manual therapy, kinesiotherapy, and proprioceptive neuromuscular facilitation to improve functional recovery.

Case report

Information about the patient

Patient A., a 12-year-old girl, was diagnosed with extensive necrosis of the skin and soft tissues of the upper and lower limbs, trunk, and buttocks, affecting 30 % of the body surface; mummification of the toes on the right foot and fingers on the left hand as a consequence of meningococcal

infection; status post-autologous skin grafting (performed on May 16, 23, 28, June 4, 11, 16, 2024); status post-necrosectomy of the right foot (June 20, 2024) at the level of the tarsometatarsal joint; amputation of digits I–V of the left hand; necrosectomy of the calcaneus and medial cuneiform bones (April 26, 2024) (Fig. 1).

The patient was referred for rehabilitative treatment.

Clinical data and diagnostic assessment

At the time of admission to the rehabilitation department, the patient was assessed according to the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [6]. The data are presented in Table 1.

The rehabilitation priorities were defined as the restoration of musculoskeletal function, improvement of self-care abilities through adaptive devices, reduction of asthenia, and stabilization of the patient's psycho-emotional state. The overall rehabilitation goals included:

1. Medical: pain management, prevention of complications (contractures, infections, trophic disorders), and maintenance of overall physiological health.

2. Functional: restoration of mobility and adaptation to new physical capabilities.

3. Psychological: improvement of psycho-emotional well-being and adaptation to physical changes.

4. Social: facilitating the patient's return to maximum possible independence and reintegration into social life.

Therapeutic intervention

Acute phase (first 4 weeks). For pain management, gabapentin was prescribed at a dosage of 300 mg per day, following international guidelines [7]. As part of the rehabilitation strategy, breathing exercises were introduced, including deep inhalations and exhalations (10 repetitions, 3–5 times a day) and diaphragmatic breathing. To promote joint mobility recovery, passive joint movements were combined with gentle stretching and isometric exercises (muscle contraction without movement for 5 seconds, repeated 10 times).

Early recovery phase (weeks 4–12). Passive exercises were replaced with active movements, including flexion and



Figure 1. The condition of the right lower limb after amputation before the beginning of rehabilitation

extension of the limbs in a seated position and leg lifts while lying down (3 sets of 10 repetitions). Balance exercises were introduced, such as sitting on a chair without support (30–60 seconds) and standing up from a seated position with support. Additionally, resistance training using elastic bands was incorporated (stretching the band with hands and feet, 3 sets of 10 repetitions). The patient was trained in walking with axillary crutches, progressing to forearm crutches, and eventually transitioning to a single crutch. Breathing exercises were continued throughout this phase.

Late recovery phase (6–12 months). A comprehensive stretching program was implemented, targeting the back, legs, and arms (holding each stretch for 30 seconds). Resistance training was intensified with an expander (3 sets of 15 repetitions), swimming and water exercises (30 minutes, 2–3 times per week) were introduced. The patient also

participated in social integration activities, such as group therapeutic exercise sessions and outdoor walking (20–30 minutes).

Further crutch training included walking on stairs, inclines, uneven surfaces, and transitioning from two crutches to one or other mobility aids. Additionally, the program focused on daily life adaptation, including carrying objects and navigating crowded places (Fig. 2).

During the early and late recovery phases, Instrument-Assisted Soft Tissue Mobilization (IASTM) was applied to target soft tissues, including fascia, muscles, and tendons. This technique is based on mechanical stimulation of tissues, which helps reduce pain, restore mobility, and improve functional capacity [8]. Studies indicate that IASTM can stimulate tissue regeneration and reduce inflammation, which are crucial factors in recovery from peripheral nerve

Table 1. Patient assessment according to the ICF before the start of rehabilitation

Category	ICF code	Impairment
Functional impairments (body functions)	b28015	Pain in the skin (consequences of necrosis)
	b820	Impaired skin functions (damage to 30 % of the skin surface)
	b730	Decreased muscle strength (atrophy, weakness due to immobilization)
	b710	Joint function impairment (limited mobility due to amputations, scarring)
	b1302	Increased neuromuscular excitability
	b455	Impaired lung ventilation function
	b280	Persistent pain in affected areas, phantom pain
	b235	Impaired balance and coordination (shifted center of gravity, toe amputation)
	b130	Asthenic syndrome, reduced endurance
	b755	Increased nervous system sensitivity due to pain and stress
Structural impairments	s8102	Impaired skin structure
	s7501	Amputation of toes on the right foot
	s7301	Amputation of fingers on the left hand
Activity limitations (activities and participation)	d450	Restricted mobility (difficulty walking, need for assistive devices)
	d445	Difficulty maintaining body position
	d640	Difficulties with self-care (personal hygiene, cooking)
	d530	Impaired ability to care for the skin (inability to perform self-care)
	d540	Limited fine motor skills (inability to button clothes, impaired dexterity)
	d850	Work limitations (inability to perform precise movements)
	d910	Social integration issues (emotional exhaustion, adaptation to new capabilities)
Environmental factors	e115	Presence of assistive devices (prostheses, orthoses, crutches)
	e355	Social support (family, medical personnel)
	e150	Physical barriers (non-adapted environment, stairs, curbs)
	e310	Need for care (support from family and medical staff)
Personal factors	–	Post-traumatic stress, need for psychological support
	–	High motivation for rehabilitation (provided proper support)
	–	Reduced ability to perform physical tasks



Figure 2. Rehabilitation of the patient in the late recovery period

injuries. Moreover, this method offers advantages over traditional approaches, providing faster results and minimizing relapses of pathological conditions [9]. Throughout the rehabilitation period, the patient also attended psychotherapy sessions to address post-traumatic stress.

As part of the rehabilitation process, a customized footwear platform was developed to simulate proper weight-bearing and improve gait patterns (Fig. 3). This experimental approach proved to be highly effective, significantly accelerating progress in gait training.

Further observations and results

After a long course of rehabilitation, the patient was re-evaluated according to the ICF [6]. The data are presented in Table 2.

The patient's rehabilitation process demonstrates a gradual improvement in physical abilities, indicating the effectiveness of the applied recovery measures. At the initial



Figure 3. Using a specially designed footwear platform to simulate proper weight-bearing and improve gait patterns

stage, the patient exhibited significant joint mobility impairments (b710) due to tissue scarring and contractures following surgical interventions. Muscle strength reduction (b730) was pronounced due to prolonged immobilization and atrophy. Difficulties in maintaining balance (b235) were observed, especially due to toe amputation, which affected stability while walking. There was also a significant decrease in energy levels (b130), accompanied by rapid fatigue and general weakness.

During rehabilitation, joint mobility gradually improved. The range of motion in the preserved joints significantly increased, contributing to the restoration of limb functionality. Regular training helped enhance muscle tone and

regain the ability to perform basic physical tasks. Balance improvement was achieved through training with assistive devices, while learning new walking techniques compensated for stability impairments. Increased endurance and reduced asthenic manifestations indicate positive dynamics in the overall energy state recovery.

At the beginning of rehabilitation, there were significant limitations in self-care (d540): the patient was unable to perform most daily tasks due to impaired fine motor skills, limited mobility, and general weakness. Mobility (d450) was difficult, as the girl required assistance when walking due to muscle weakness and the loss of part of the foot. The inability to perform household tasks (d640) and social isolation (d910) also negatively impacted the quality of life.

Through rehabilitation, the patient gradually regained the ability to manage self-care tasks, particularly with the aid of adaptive devices. She learned to complete basic daily activities, such as washing and dressing. Mobility improved with the use of crutches, allowing for increased walking distances and greater independence in daily life. The ability to perform light household chores, such as cooking, partially returned, contributing to increased autonomy. An important result of rehabilitation was improved social integration: the patient gradually restored social connections and began participating in community life, positively affecting emotional well-being.

Subsequently, the girl achieved significant progress in restoring motor activity. She partially resumed gymnastics, which positively impacted physical condition and psychological comfort. The quality of daily life improved, and the duration of walks increased. The patient continues rehabilitation in preparation for prosthetic adaptation.

Upon completion of the rehabilitation course, it was recommended to continue regular exercises to maintain muscle tone and prevent atrophy. The exercise program should focus on flexibility, strength, and coordination.

For prosthetic adaptation, we recommended consistent use of prostheses with regular monitoring of their condition

Table 2. Patient assessment according to the ICF after completion of a long-term rehabilitation course

Category	ICF code	Improvements
Functional body improvements		
Joint mobility	b710	Improved range of motion in preserved joints, partial restoration of limb functionality
Muscle strength	b730	Increased muscle tone, restored ability to perform basic physical tasks
Balance and coordination	b235	Improved stability, learning new balance techniques
Energy level	b130	Increased endurance, reduced asthenic symptoms
Improving activity and participation		
Self-care	d540	Partial or complete recovery of everyday skills, use of adaptive devices
Mobility	d450	Improving walking with crutches, overcoming short distances
Household activities	d640	Performing light household tasks, cooking
Social participation	d910	Restoring social contacts, improving emotional state

to ensure maximum integration into daily life. For skin and graft care, a 5% bepanten cream was advised for moisturizing and healing.

Additionally, it was recommended to continue regular consultations with a psychologist to maintain motivation and emotional balance, as well as to participate in support groups to share experiences with patients in similar conditions. Ongoing supervision by a family doctor, along with check-ups by a physical therapist and a physician specializing in physical and rehabilitation medicine every 3–6 months, was deemed essential.

Discussion

An analysis of literature sources and our clinical experience highlights the key aspects of treatment and rehabilitation for patients with severe meningococcal sepsis and its consequences. The study by H. Rode et al. emphasizes the importance of surgical intervention, particularly necrosectomy and amputation as crucial life-saving procedures. The authors highlight a significant reduction in mortality rates due to advancements in intensive care [4]. However, the prolonged rehabilitation period and the necessity of a comprehensive approach remain major challenges.

The study by K. Lowe and J. Boyce focuses on a multidisciplinary approach to rehabilitation of patients who have undergone amputations due to meningococcal sepsis. They identify several key stages: early physical rehabilitation, prosthetic adaptation, psychological support, and social reintegration. The authors stress that successful recovery largely depends on interdisciplinary collaboration among specialists [4].

Our study expands upon the existing research by providing a detailed analysis of the rehabilitation process in a specific clinical case. It neither emphasizes surgical treatment nor general rehabilitation approaches alone but rather presents a structured recovery program incorporating IASTM, gradual gait adaptation, a specially designed weight-bearing simulation platform, and individually tailored physical exercises. Additionally, the study underscores the importance of psychological support and social adaptation in improving the patient’s quality of life.

Conclusions

Thus, the rehabilitation process demonstrates a positive dynamic in restoring bodily functions, activity, and social participation. Despite residual functional limitations, a comprehensive approach to recovery has significantly improved the patient’s quality of life, enhancing her independence and adaptation to new conditions.

Given the increased susceptibility of individuals with reduced mobility to infectious diseases, preventive measures, such as vaccination, play a crucial role in maintaining overall health during rehabilitation. Immunization against meningococcal (serogroups A, C, W, Y, and B) and pneumococcal infections, as well as seasonal vaccinations against influenza and COVID-19, can help reduce the risk of severe complications that may hinder the recovery process. Moreover, timely vaccination can prevent the onset of infectious diseases, reducing the burden on both patients and the healthcare system.

The use of a specialized footwear platform in rehabilitation, which simulates support and improves gait patterns, can greatly accelerate progress in gait training.

We believe that a holistic rehabilitation approach incorporating instrumental, manual, and kinesiological techniques, along with proprioceptive neuromuscular facilitation, will play a crucial role in enhancing the patient’s functional state. The combination of physical therapy, preventive healthcare strategies, including vaccination, and an individualized approach will contribute to an improved quality of life and a return to an active lifestyle.

Considering the importance of both rehabilitation and preventive healthcare, it will be essential to integrate these methods into national treatment, prevention, and rehabilitation standards. Incorporating vaccination and comprehensive rehabilitation strategies into these protocols will allow for their coverage by the National Health Service of Ukraine, ensuring broader accessibility and financial support for patients in need.

Ethical declaration. This study was conducted in accordance with the ethical standards set forth in the Declaration of Helsinki and with adherence to ethical principles.

Informed consent. We obtained written and oral informed consent of the patient for this case.

References

1. Pitukweerakul S, Sinyagovskiy P, Aung PP. Purpura fulminans in acute meningococemia. *J Gen Intern Med.* 2017 Jul;32(7):848-849. doi: 10.1007/s11606-017-4017-y.
2. Mohanty S, Johansson Kostenniemi U, Silfverdal SA, Salomons-son S, Iovino F, et al. Increased risk of long-term disabilities following childhood bacterial meningitis in Sweden. *JAMA Netw Open.* 2024 Jan 2;7(1):e2352402. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.52402.
3. Mohd-Razali S, Ahmad-Affandi K, Ibrahim S, Abdul-Rashid AH, Abdul-Shukor N. The osseous pathology of purpura fulminans in a two-year-old child: A case report. *Malays Orthop J.* 2023 Mar;17(1):180-183. doi: 10.5704/MOJ.2303.021.
4. Rode H, Millar AJW, Argent A, Hudson D, Davies J. Meningococcal septicaemia and purpura fulminans in children — surgical management and outcome: A 22-year review of 68 patients. *Prim Intent.* 2001 Nov;9(4). Available from: https://journals.cambridge.org.au/applcation/files/1816/0618/4975/0904_02.pdf.
5. Lowe KG, Boyce JM. Rehabilitation of a child with meningococcal septicaemia and quadrilateral limb loss: A case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004 Aug;85(8):1354-1357. doi: 10.1016/j.apmr.2003.09.030.
6. World Health Organization. International classification of functioning, disability and health (ICF). Geneva: World Health Organization; 2001. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42407>.
7. Banerjee S, Butcher R. Pharmacological interventions for chronic pain in pediatric patients: A review of guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 May 5.
8. Shewail F, Abdelmajeed S, Farouk M, Abdelmegeed M. Instrument-assisted soft tissue mobilization versus myofascial release therapy in treatment of chronic neck pain: A randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023 Jun 3;24(1):457. doi: 10.1186/s12891-023-06540-5.
9. Mahmood T, Hafeez M, Ghauri MW, Salam A. Instrument assisted soft tissue mobilization — an emerging trend for soft tissue dysfunction. *J Pak Med Assoc.* 2021 Mar;71(3):977-981. doi: 10.47391/JPA.1168.

Received 01.02.2025

Revised 03.03.2025

Accepted 05.03.2025

Information about authors

I.P. Zlepko, Lecturer, Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ip.zlepko@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0004-9513-7794>
 H.P. Samoilova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: hp.samoilova@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3119-5480>
 O.V. Markovska, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ov.markovska@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8759-4272>
 S.I. Latoguz, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: si.latozuz@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2222-932X>
 N.O. Buriachenko, Lecturer, Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: no.buriachenko@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0005-0862-7451>
 O.S. Hurbych, Lecturer, Department of Sports, Physical and Rehabilitative Medicine, Physical Therapy, Ergotherapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: os.hurbych@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0009-8122-8827>

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

Information about funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-for-profit sectors.

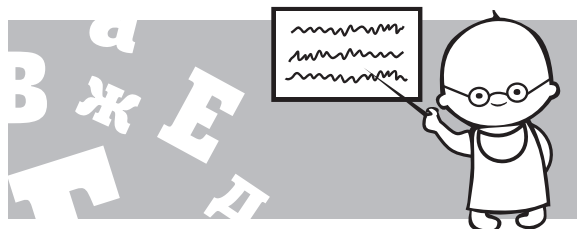
Злепко І.П., Самойлова Г.П., Марковська О.В., Латогуз С.І., Буряченко Н.О., Гурбич О.С.
 Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Клінічний випадок: реабілітація дитини після некрозу та ампутації внаслідок менінгококової інфекції

Резюме. Актуальність. Менінгококова інфекція є серйозним захворюванням, яке може призводити до виникнення поширених некрозів шкіри та м'яких тканин. Наслідком таких уражень нерідко стають муміфікація пальців кистей і стоп, а також необхідність хірургічних втручань, включно з автодермопластиком, некретоміями та ампутаціями. Згідно з міжнародними даними, ризик ураження кінцівок і необхідність ампутації внаслідок менінгококсемії варіюють залежно від тяжкості перебігу інфекції. Частота таких випадків становить від 10 до 30 % серед пацієнтів із тяжкими формами хвороби. В Україні подібна статистика є фрагментарною, але випадки сепсису з некрозом тканин також зустрічаються. Світовий досвід показує, що завдяки ранній діагностиці, сучасним методам лікування й вакцинації можна зменшити частоту тяжких ускладнень. Однак навіть за успішного лікування пацієнти часто потребують тривалої реабілітації, включно з протезуванням, фізичною терапією та психосоціальною підтримкою. **Матеріали та методи.** У статті представлено досвід реабілітації 12-річної пацієнтки після тяжких некротичних уражень шкіри і м'яких тканин, спричинених менінгококовою інфекцією. Описано застосування медикаментозного

лікування больового синдрому, інструментальної мобілізації м'яких тканин, мануальної терапії, кінезіотерапії, пропріоцептивного нервово-м'язового розтягування для поліпшення функціонального стану. **Результати.** Завдяки комплексному підходу пацієнтка відновила рухливість уражених суглобів, покращила патерн ходьби й частково повернулася до занять гімнастикою. Реабілітація сприяла підвищенню якості життя та функціональної незалежності. Заплановано протезування для подальшого відновлення активності. **Висновки.** Таким чином, у процесі реабілітації спостерігається позитивна динаміка відновлення функцій організму, активності та соціалізації. Незважаючи на залишкові функціональні обмеження, комплексний підхід до відновлення дозволив суттєво поліпшити якість життя пацієнтки, підвищити рівень її самостійності та адаптації до нових умов. Комплексний підхід, що включає фізичну терапію, спеціалізоване взуття і вакцинацію, покращує одужання. Інтеграція цих методів у національні стандарти забезпечить доступність, фінансову підтримку, зменшить ускладнення та підвищить якість життя й незалежність пацієнтів.

Ключові слова: реабілітація; менінгокок; ампутація; некроз



Клінічний випадок алергічного блефарокон'юнктивіту у дівчинки після фарбування вій

Резюме. Алергічний блефарокон'юнктивіт є поширеним захворюванням, що виникає внаслідок алергічних реакцій на різноманітні алергени, зокрема компоненти косметичних засобів. Один із найбільш поширених і небезпечних алергенів — парафенілендіамін, який використовується у фарбах для волосся, туші для вій та інших косметичних продуктах. Це особливо важливо для дітей, організм яких більш чутливий до різних подразників. Незважаючи на те, що алергія на парафенілендіамін давно відома у медичній практиці, випадки розвитку алергічних реакцій у дітей, особливо після використання косметичних засобів для фарбування вій, досі залишаються рідкісними і недостатньо вивченими. У нашому клінічному випадку описано розвиток алергічного блефарокон'юнктивіту у дівчинки 11 років після фарбування вій. Цей випадок підкреслює важливість обережного підходу до використання косметичних засобів у дітей та необхідність підвищеної уваги до можливих алергічних реакцій на компоненти косметики. Акцентовується увага на необхідності проведення своєчасної діагностики та адекватного лікування, щоб уникнути ускладнень, а також алергообстеження для точного визначення алергену та запобігання повторним реакціям у майбутньому. Опис клінічного випадку має важливе значення для підвищення обізнаності про потенційні ризики алергічних реакцій на косметичні засоби у дітей.

Ключові слова: блефарокон'юнктивіт; алергія; діти; парафенілендіамін

Вступ

Алергічний блефарокон'юнктивіт (АБК) є поширеним захворюванням, яке характеризується запаленням повік та кон'юнктиви і зазвичай виникає внаслідок алергічної реакції на різноманітні подразники, серед яких важливу роль відіграють косметичні засоби. Один із найбільш небезпечних алергенів — це парафенілендіамін (para-phenylenediamine, PPD), який був розроблений для використання у фарбі для волосся наприкінці XIX століття та вперше описаний Гофманом у 1863 році [1]. PPD — дисперсний барвник глибокого чорного, природного відтінку, завдяки своїм властивостям він є частим компонентом у багатьох фарбах для волосся, туші для вій та інших косметичних засобах, водночас є потужним контактним алергеном [2]. Сьогодні використання PPD у засобах місцевого застосування заборонено в Європейському Союзі (за винятком PPD у фарбах для волосся у концентрації 6 %) [3]. Незважаючи на це, як і раніше, часто трапляються випадки

алергічного контактного дерматиту (АКД), викликаного PPD. Найчастішим проявом сенсibilізації до PPD є АКД, що зазвичай проявляється еритемою, пухирцями і пухирями в місці нанесення барвника і частіше виникає після нанесення татуювань з хною [4, 5]. Різні дослідження за участю пацієнтів з дерматитом показали, що медіана поширеності позитивного патч-тесту на PPD становить 6,2 % у Північній Америці, 4 % — у Європі та 4,3 % — в Азії, хоча можуть бути великі відмінності всередині країни та між різними країнами, що також залежить від поширеності використання патч-тестування в діагностиці АКД у різних країнах [6, 7].

Сенсibilізація до PPD часто зустрічається в педіатричній популяції. Останнім часом спостерігається збільшення частоти позитивних реакцій при проведенні патч-тесту на PPD серед молодого покоління, яке хоче експериментувати зі своєю зовнішністю [8–11]. За результатами дослідження, яке включало в себе патч-тестування 726 дітей віком від 0 до 16 років, що

проводилося в Університетському шпиталі Валенсії у період з 1980 по 2015 рік, було встановлено, що у 4,7 % дітей (34) була алергія на PPD. Середній вік пацієнтів з алергією на PPD становив 12,4 року, 44,2 % були хлопчиками [12].

Частота індукції контактної алергії на PPD татуванням чорною хною оцінюється в 2,5 % на застосування. Ця тенденція сприяла збільшенню випадків алергії на PPD. Після сенсibilізації у пацієнтів пізніше може виникнути алергічний контактний дерматит при використанні фарб для волосся, що містять PPD. Останнім часом молоді люди вважають тимчасове татування хною модою. Чорна хна — це комбінація PPD і натуральної хни, яка підсилює колір, а також скорочує час нанесення [13]. PPD відповідає за більшість АКД і ускладнень, про які повідомляють після тимчасових татувань хною. Наприклад, було повідомлено про реакцію, подібну до ангіоневротичного набряку, після першого застосування фарби для волосся, що містить PPD, у 15-річного підлітка, який не знав про попередню сенсibilізацію до PPD через татування чорною хною. Тимчасові татування хною є важливим джерелом впливу та сенсibilізації до PPD, особливо у дітей, що може мати наслідки для здоров'я та кар'єри в подальшому житті [14]. У деяких випадках це може призвести до дуже тяжких або навіть фатальних системних алергічних реакцій [15, 16]. Хоча раніше повідомлялось, що PPD викликає АКД, в літературі описані декілька випадків блефарокон'юнктивіту після використання фарб з PPD для вій і брів [17, 18]. Необхідно також зазначити, що наявність АБК значно впливає на якість життя пацієнтів, особливо при пізньому зверненні до лікаря та несвоєчасній діагностиці, тож своєчасна діагностика та лікування поліпшує якість життя пацієнтів з АБК та запобігає розвитку ускладнень.

Метою статті було розкрити особливості перебігу, діагностики та лікування алергічної реакції на PPD у дитини на підставі клінічного випадку.

На дослідження було отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Дівчинка Я., 11 років, звернулась до педіатричного стаціонару зі скаргами на сльозотечу, набряк та свербіж очей. За 2 дні до госпіталізації перукар пофарбував її дитини чорною фарбою для брів та вій. Через добу після фарбування виникли виділення з очей, батьки розцінили симптоми як прояв кон'юнктивіту та спробували лікувати самостійно за допомогою використання місцевих антибактеріальних засобів і антигістамінних препаратів (АГП). Стан дитини погіршувався, приєдналась сльозотеча, свербіж та набряк повік, що змусило батьків звернутися по медичну допомогу. З анамнезу відомо, що 4 роки тому були прояви алергічного контактного дерматиту на татування хною, що минули після однократного прийому АГП.

При госпіталізації стан дитини оцінений як ближчий до тяжкого за рахунок шкірних проявів у вигляді періорбітального набряку, загального знедуjuanня. ЧСС 108 уд. на хвилину, ЧД 20 на хвилину, SpO₂ 99 %.

Виразений набряк та гіперемія повік, кон'юнктива ін'єкована, слизова оболонка гіперемована, набрякла, сльозотеча, серозні виділення з очей. Аускультативно дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця гучні, ритм правильний. Призначене лікування, у яке входили місцеві та системні глюкокортикостероїдні препарати, АГП 2-го покоління, поліпшило стан дитини на 3-тю добу стаціонарного лікування (рис. 1). Під час перебування у стаціонарі дівчинка була консультована офтальмологом та алергологом, і на 6-ту добу з позитивною динамікою була виписана зі стаціонару у задовільному стані, з мінімальними проявами блефарокон'юнктивіту та рекомендаціями продовжувати прийом АГП до 2 тижнів.

Після виписки зі стаціонару з метою підтвердження причини алергічної реакції було проведено патч-тестування. Для патч-тестування використовувався стандартний набір гаптенів і діагностичних пластирів, що входять до складу європейської панелі. Метод, який використовується для проведення патч-тестів, був описаний у рекомендаціях Європейського товариства контактного дерматиту з діагностичного патч-тестування [19]. На спині дівчинки були зафіксовані 3 пластири, які містили на своїй адгезивній частині по 10 гаптенів кожний (рис. 2).

Через 48 годин після початку тестування пластири були зняті та проведена попередня оцінка результатів (рис. 3).

На шкірі спини була помітна вкрай позитивна реакція на PPD, виражена позитивна — на Caine mix III: Tetracaine hydrochloride, Dibucaine hydrochloride, Benzocaine (суміш речовин, що використовуються як місцеві анестетики в медицині) та слабо позитивна —

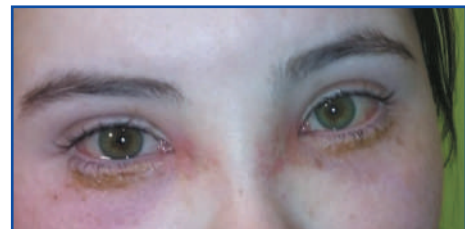


Рисунок 1. Прояви блефарокон'юнктивіту у дівчинки Я., 11 років

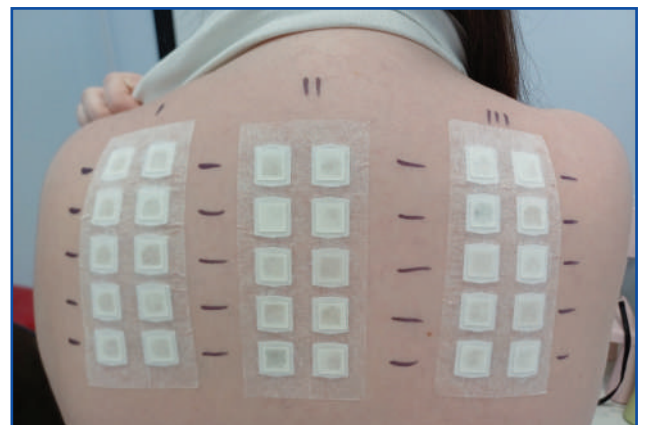


Рисунок 2. Перший день патч-тестування дівчинки Я., 11 років

на Hydroxyethyl methacrylate (метакриловий мономер, що використовується в УФ-фарбах, адгезивах, лаках, стоматологічних матеріалах, штучних нігтях) (рис. 4). Через ще 48 годин при першій оцінці результатів до попередніх реакцій додалась виражена позитивна реакція на N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenylenediamine (IPPD), який використовується для захисту каучуку від окиснення та розтріскування при згинанні, в рукавичках, взутті, змазках, мастилах та ін. На 7-й день тестування, при фінальному оцінюванні результатів, залишалась



Рисунок 3. Результат патч-тестування дівчинки Я., 11 років, через 48 годин



Рисунок 4. Результат патч-тестування дівчинки Я., 11 років, через 96 годин



Рисунок 5. Фінальний результат патч-тестування дівчинки Я., 11 років

вкрай позитивна реакція на PPD та виражена позитивна реакція на IPPD (рис. 5).

За результатами патч-тестування було підтверджене припущення про причину виникнення симптомів блефарокон'юнктивіту у дитини, якою стала фарба для вій, що містила в складі PPD, а також виявлена сенсibilізація до інших алергенів. Таким чином, патч-тестування допомогло не тільки виявити алерген, а й запобігти проявам АКД у майбутньому, правильно ідентифікувавши сенсibilізацію дитини.

Висновки

Алергія на PPD є одним із найбільш поширених типів алергії на компоненти косметичних засобів, оскільки цей інгредієнт використовується в багатьох продуктах для фарбування волосся, шкіри та вій. Незважаючи на те, що алергія на PPD давно відома у медичній практиці, випадки розвитку алергічних реакцій у дітей, особливо після використання косметичних засобів для фарбування вій, досі залишаються рідкісними і недостатньо вивченими. У дітей реакція на цей компонент може бути особливо вираженою через незрілий імунітет та підвищену чутливість до подразників. У цьому випадку розвиток алергічного блефарокон'юнктивіту після фарбування вій у дівчинки 11 років є класичним прикладом токсикоалергічної реакції, що спричинила запалення кон'юнктиви, свербіж, набряк та почервоніння очей, а також свербіж і припухлість повік. Цей клінічний випадок підкреслює важливість обережного підходу до використання косметичних засобів у дітей, необхідність обізнаності медичних працівників щодо можливих алергічних реакцій на компоненти фарб для вій та інших косметичних продуктів, а також важливість раннього виявлення і лікування алергічних захворювань.

Проведення алергообстеження та тестування на алерген (зокрема, на PPD) допомагає уникнути повторних випадків у майбутньому.

Населення має бути поінформовано про ризики, пов'язані з нанесенням татуювань і фарбуванням вій та брів з використанням фарб, до складу яких входить PPD, і про те, що слід утриматися від їх використання у дітей з огляду на високий ризик тяжких алергічних реакцій.

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

Внесок авторів. Святенко Т.В. — концептуалізація, методологія; Скрыбіна К.В. — дослідження, написання тексту; Захаров С.В., Погребняк Л.А., Акімова В.В. — написання тексту.

Список літератури

1. Mukkanna KS, Stone NM, Ingram JR. Para-phenylenediamine allergy: current perspectives on diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2017;10:9-15. doi: 10.2147/JAA.S90265.
2. Diego S, Linda L. Paraphenylenediamine in black henna temporary tattoos: 12-year Food and Drug Administration data on incidence, symptoms, and outcomes. *J Am Dermatol*. 2015;72:724-726.

3. The SCCNFP's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 5th revision. SCCNFP, 2003.
4. Hon K, Leung A, Cheng J, Luk D, Leung A, Koh M. Allergic Contact Dermatitis in Pediatric Practice. *Current Pediatric Reviews*. 2024;20(4):478-488. doi: 10.2174/1573396320666230626122135.
5. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Sensini C, Malatesta N, Stingeni L. Advancing the understanding of allergic contact dermatitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 22;10:1184289. doi: 10.3389/fmed.2023.1184289.
6. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019;80(2):77-85. doi: 10.1111/cod.13119.
7. Vogel TA, Coenraads PJ, Bijkersma LM, Vermeulen KM, Schutelaar ML, EDEN Fragrance Study Group p-Phenylenediamine exposure in real life — a case-control study on sensitization rate, mode and elicitation reactions in the northern Netherlands. *Contact Dermatitis*. 2015;72(6):355-361. doi: 10.1111/cod.12354.
8. Sudhir Nayak UK. Hair dye dermatitis and para-phenylenediamine contact sensitivity. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(4):246-247.
9. Zafrir Y, Trattner A, Hodak E, Eldar O, Lapidot M, Ben Amittai D. Patch testing in Israeli children with suspected allergic contact dermatitis: a retrospective study and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35:76-86. <https://doi.org/10.1111/pde.13333>.
10. Lembo S, Lembo C, Patruno C, Cuomo P, Ayala F, Balato N, Balato A. Contact sensitization of children: a two-decade years history in Naples. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153:483-490. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05466-9>.
11. Ortiz Salvador JM, Esteve Martínez A, Subiabre Ferrer D, Martínez VAM, de la Cuadra OJ, Zaragoza NV. Pediatric allergic contact dermatitis: clinical and epidemiological study in a tertiary hospital. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:571-578. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.12.018>.
12. Ortiz Salvador JM, Martínez AE, Ferrer DS, Martínez VAM, de la Oyanguren JC, Zaragoza NV. Para-phenylenediamine allergic contact dermatitis due to henna tattoos in a child and adolescent population. *Anales de Pediatría*. 2017;86(Iss. 3):122-126.
13. de Groot AC. Side-effects of henna and semi-permanent 'black henna' tattoos: a full review. *Contact Dermatitis*. 2013;69(1):1-25. doi: 10.1111/cod.12074.
14. Haluk Akar H, Adatepe S, Tahan F, Solmaz I. Hair dyes and temporary tattoos are a real hazard for adolescents? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014;46(1):35-37.
15. Kluger N, Raison-Peyron N, Guillot B. Temporary henna tattoos: sometimes serious side effects. *Press Med*. 2008;37:1138-1142.
16. Soni SS, Nagarik AP, Dinaker M, Adikey GK, Raman A. Systemic toxicity of paraphenylenediamine. *Indian J Med Sci*. 2009;63:164-166.
17. Awan M, Lockington D, Ramaesh K. Severe allergic blepharoconjunctivitis after eyelash colouring. *Eye*. 2010;24:200-201. <https://doi.org/10.1038/eye.2009.50>.
18. Ali L, Foulds JS, Abdul Ghaffar S. Severe eyelid allergic contact dermatitis secondary to eyelash tint: two case reports. *Contact Dermatitis*. 2017;77:59-60. doi: 10.1111/cod.12749.
19. Johansen JD, Aalto-Korte K et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing — recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015:195-221. doi: 10.1111/cod.12432.

Отримано/Received 30.01.2025

Рецензовано/Revised 28.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 03.03.2025

Information about authors

Tetyana Svyatenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: tatsvyatenko@gmail.com; phone: +380 (97) 579-15-44; <https://orcid.org/0000-0003-4303-2937>

Kateryna Skriabina, PhD in Medicine, Assistant, Department of Propedeutics of Children's Diseases and Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: k.v.skriabina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9792-6269>

Serhii Zakharov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: zakharov@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2278-5692>

Liudmyla Pohrebniak, PhD in Medicine, Assistant, Department of Skin and Venereal Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 413_02@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3458-9995>

Viktoria Akimova, Assistant, Department of Skin and Venereal Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 413@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0001-6166-8464>

Conflicts of interests. The authors declare a conflict of interest and their own financial interests in the preparation of this article.

Authors' contribution. T.V. Svyatenko — conceptualization, methodology; K.V. Skriabina — research, writing text; S.V. Zakharov, L.A. Pohrebniak, V.V. Akimova — writing text.

T.V. Svyatenko, K.V. Skriabina, S.V. Zakharov, L.A. Pohrebniak, V.V. Akimova
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Clinical case of allergic blepharoconjunctivitis in a girl after eyelash dyeing

Abstract. Allergic blepharoconjunctivitis is a common condition that occurs as a result of allergic reactions to various allergens, including components of cosmetics. One of the most common and dangerous allergens is para-phenylenediamine, which is used in hair dyes, mascaras, and other cosmetic products. This is especially important for children, whose bodies are more sensitive to various irritants. Although the allergy to para-phenylenediamine has long been recognized in medical practice, cases of allergic reactions in children, particularly after using cosmetics for dyeing eyelashes, remain rare and poorly understood. This clinical case describes the development of allergic blepharoconjunc-

tivitis in an 11-year-old girl after dyeing eyelashes. It highlights the importance of a cautious approach to the use of cosmetics in children and the need for increased awareness of possible allergic reactions to cosmetic ingredients. Attention is focused on the need for timely diagnosis and appropriate treatment to avoid complications, as well as allergy testing to accurately identify the allergen and prevent future reactions. This clinical case is crucial for raising awareness of the potential risks of allergic reactions to cosmetics in children.

Keywords: blepharoconjunctivitis; allergy; children; para-phenylenediamine



УДК 572.024:612.821

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.2.2025.1807>

Бардась Д.С., Мітюряєва-Корнійко І.О.

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

Клініко-епідеміологічне значення стрес-індукованого впливу психотравмуючих факторів війни в Україні та пандемії COVID-19 на розвиток патологічних змін серцево-судинної системи у дітей

Резюме. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються однією з головних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Водночас вони дедалі частіше виявляються як наслідок впливу несприятливих факторів у дитинстві. Дані епідеміологічних досліджень підтверджують, що вплив соціально-економічного неблагополуччя та психологічного стресу у періоди раннього розвитку мають вирішальне значення для формування ризику ССЗ у дорослому віці. Україна в останні роки переживає тривалі періоди кризи, зокрема воєнні конфлікти та пандемію COVID-19. Ці обставини суттєво впливають на соціально-економічний статус сімей і здоров'я дітей. За даними Bürgin і співавт. (2023), проживання у зоні конфлікту та вимушена міграція мають далекосяжні наслідки для психосоціального та фізичного здоров'я дітей, створюючи додаткові ризики розвитку хронічних патологій, зокрема ССЗ. Незважаючи на значну кількість доказів щодо зв'язку дитячого стресу з дорослими захворюваннями, роль психосоціальних факторів у дитячому віці залишається недостатньо вивченою у контексті їх впливу на формування серцево-судинної патології. Особливо це стосується патофізіологічних механізмів, як-от активація нейроендокринної системи, епігенетичне програмування, метаболічні порушення та судинна дисфункція.

Ключові слова: дитяча психотравма; серцево-судинні захворювання; стрес; соціальні детермінанти здоров'я; профілактика; війна в Україні; COVID-19; огляд

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з головних причин захворюваності та смертності в усьому світі, при цьому їх поширеність продовжує зростати, незважаючи на досягнення у галузі профілактики та лікування. За даними Lloyd-Jones і співавт. (2010), ключовим напрямком сучасної медицини є створення стратегій ранньої профілактики, спрямованих на мінімізацію факторів ризику ще з дитячого віку [1]. ССЗ дорослих часто мають свої витоки у дитинстві, що підтверджують численні епідеміологічні та клінічні дослідження.

Одним із ключових факторів ризику для розвитку ССЗ є вплив несприятливого соціального середовища

та психосоціального стресу в ранньому віці. За даними Felitti та співавт. (1998), несприятливий досвід у дитинстві, включаючи злидні, насильство або розлучення сім'ї, сприяє розвитку таких станів, як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, метаболічний синдром та інші кардіометаболічні розлади [2]. Крім того, дослідження Godoy і співавт. (2021) виявили, що 50 % дорослих із ССЗ мають досвід однієї або більше несприятливої події у дитинстві, що робить дитячий стрес суттєвим предиктором для профілактичних стратегій [3].

Особливо актуальною проблема є для України, яка протягом останнього десятиліття переживає численні кризи, включаючи воєнні дії, пандемію COVID-19 і соціально-економічну нестабільність. Bürgin і співавт.

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Бардась Данило Сергійович, аспірант, кафедра педіатрії № 4, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: danylobardas@gmail.com; тел.: +380 (97) 598-73-75

For correspondence: Danylo Bardas, PhD-student, Department of Pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: danylobardas@gmail.com; phone: +380 (97) 598-73-75

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

(2023) зазначають, що проживання у зоні конфлікту, вимушена міграція та розлучення сімей є потужними стресогенними факторами, які впливають не лише на психічне здоров'я дітей, але й на їх фізичний розвиток, сприяючи зростанню ризику розвитку ССЗ [4]. Lewtak і співавт. (2023) повідомляють, що після початку повномасштабних бойових дій в Україні кількість госпіталізацій дітей із соматичними захворюваннями у Польщі зросла більш ніж у 36 разів [5].

Дослідження впливу пандемії COVID-19 також засвідчили значне зростання кількості серцево-судинних патологій у дітей. За даними Томаг та співавт. (2023), у 95 % дітей, які перенесли SARS-CoV-2, були виявлені серцево-судинні ураження, включаючи коронарну васкулопатію, перикардіальний випіт і клапанну регургітацію [6]. При цьому наслідки COVID-19 на серцево-судинну систему часто залишаються непоміченими через недостатню діагностику.

Сучасні дослідження підтверджують, що дитячий вік є критичним періодом для розвитку не лише психосоціальних, але й фізіологічних адаптацій. Anderson і співавт. (2018) довели, що соціально-економічний статус у ранньому віці впливає на ризик формування кардіометаболічних порушень у дорослому житті, незалежно від умов, у яких людина живе надалі [7] (рис. 1). Це підтверджує важливість ранньої діагностики та втручання, спрямованого на зменшення впливу стресу та соціальних детермінант.

Крім того, дослідження внутрішньоутробного програмування свідчать про те, що навіть перинатальні стреси, спричинені, наприклад, голодом чи травмою матері під час вагітності, призводять до епігенетич-

них змін, які суттєво впливають на метаболізм і формують серцево-судинний ризик у потомства (Eberle та співавт., 2021) [8].

Таким чином, вивчення зв'язку між дитячим стресом, соціально-економічними умовами та розвитком ССЗ є критично необхідним для розробки ефективних профілактичних стратегій. Як підкреслюють Chung і співавт. (2016), інтеграція оцінки соціальних детермінант у педіатричну практику є важливим інструментом для зниження тягаря хронічних захворювань у дорослому віці [9].

З метою визначення ключових етіопатогенетичних механізмів і клініко-епідеміологічних факторів, що сприяють формуванню захворювань серцево-судинної системи у дітей під впливом психосоціальних травм воєнного стану в Україні та стресових наслідків пандемії COVID-19, а також обґрунтування шляхів їх ранньої профілактики було проаналізовано наукові статті, які описують зв'язок між соціально-економічним неблагополуччям і стрес-провокуючими факторами вірусного впливу із ризиком розвитку ССЗ у дітей і в подальшому дорослому віці за 1998–2024 роки. Увагу зосереджено на ролі епігенетичних змін, активації нейроендокринної системи, метаболічних розладів і судинної дисфункції як ключових механізмів формування патології.

Результати

Результати проведеного систематичного огляду підтвердили наявність зв'язку між несприятливими соціально-економічними умовами дитинства та ризиком розвитку ССЗ у дорослому віці. Більшість досліджень (31 із 40) показали, що несприятливі обставини ди-

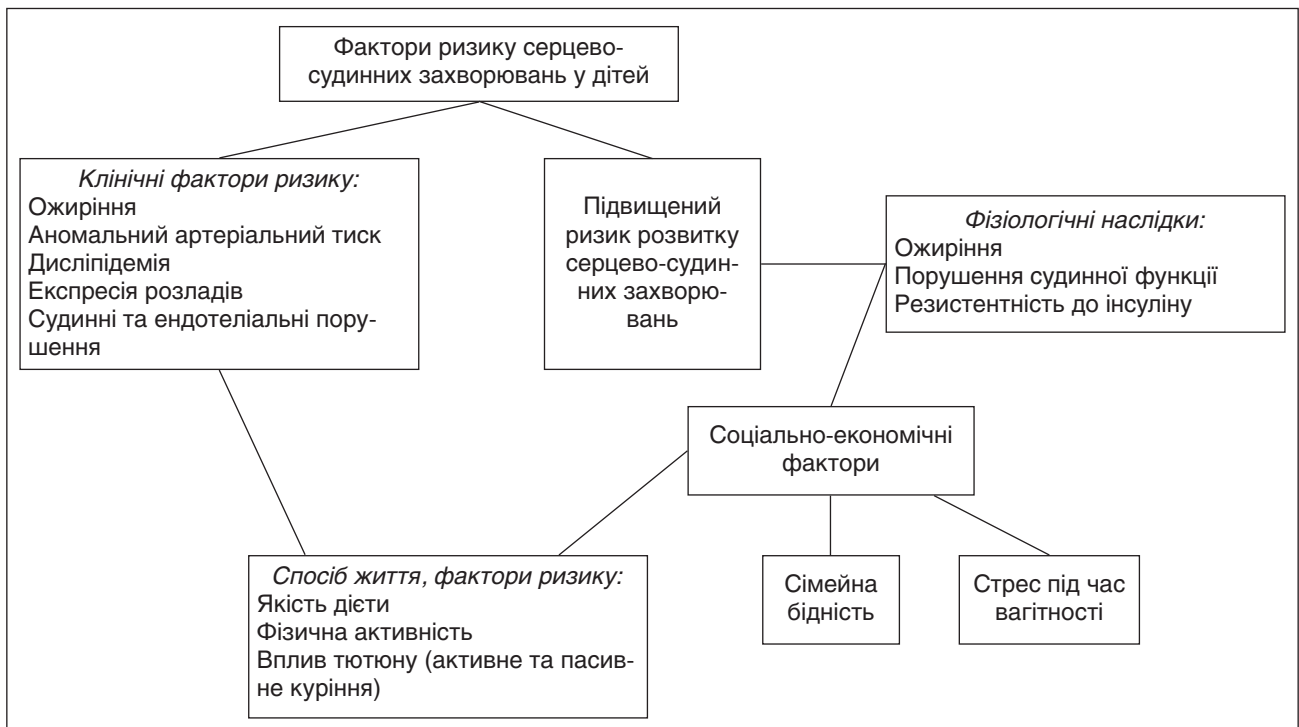


Рисунок 1. Фактори ризику виникнення та подальшого розвитку ССЗ у дітей і в дорослому віці (адаптовано за Falkner B., Gidding S., 2021; Anderson E.L., Fraser A., et al., 2018; Magnussen C.G., Smith K.J., Juonala M., 2013; Schipper H.S., De Ferranti S., 2022)

тинства є важливими факторами ризику розвитку ССЗ незалежно від соціально-економічного статусу в дорослому віці. Діти, які виросли в умовах бідності або стресу, мали вищий рівень серцево-судинних проблем у подальшому житті. Це підтверджується даними, що метаболічний синдром, підвищена жорсткість артерій і кардіометаболічні розлади частіше зустрічаються у дорослих, які мали труднощі у дитинстві. Крім того, втручання, спрямовані на психологічну та соціальну підтримку дітей у складних умовах, можуть значно зменшити ризики подальшого розвитку ССЗ. Психосоціальний стрес, викликаний зовнішніми факторами, такими як війни або пандемії, також значно впливає на здоров'я дітей і дорослих, що підкреслює важливість своєчасної профілактики та контролю факторів ризику, починаючи з раннього дитинства. Однак залишається багато невивчених аспектів, таких як детальні механізми взаємодії між дитячими стресовими подіями та розвитком ССЗ у дорослому віці. Багато досліджень вказують на необхідність поглибленого аналізу соціальних детермінант здоров'я та їхнього впливу на дітей. Тому профілактика ССЗ повинна починатися з дитинства та враховувати не лише фізичні, але і психосоціальні фактори.

Обговорення

Систематичний огляд зв'язку соціально-економічної неблагополуччя у дитинстві та ССЗ у дорослих виявив зв'язок у 31 із 40 досліджень між несприятливими обставинами дитинства та ризиком ССЗ у дорослих [10]. Так, вплив соціально-економічного статусу в дитинстві є потужним прогностичним фактором формування ССЗ у дорослих, серцево-судинної смертності та смертності від інших причин. Однак все ще мало відомо, коли вплив несприятливих умов у дитинстві має найбільше значення, як довго він триває, які поведінкові, психологічні чи фізіологічні шляхи зв'язують дитячий досвід зі здоров'ям дорослих [11]. Крім того, низький соціально-економічний статус у дитинстві пов'язаний із більшим ризиком розвитку метаболічного синдрому та кластеризацією доклінічних метаболічних і серцево-судинних факторів ризику у дорослому віці. Високий рівень материнського піклування компенсував метаболічні наслідки неблагополучного дитинства [12]. Зв'язок між низьким соціально-економічним статусом у дитинстві та кардіометаболічним ризиком часто не залежить від соціально-економічного статусу дорослих [13]. Сімейна бідність на ранньому етапі життя призводить до підвищення рівня кардіометаболічного ризику в старшому віці, переважно серед осіб жіночої статі [14]. Крім того, діти жінок, які пережили стрес під час вагітності, мають вищий ризик несприятливих як короткострокових, так і довгострокових кардіометаболічних наслідків — від дитинства до раннього дорослого віку [8, 15].

Rafiq і співавт. (2020) виявлено, що вплив несприятливого досвіду дитинства пов'язаний зі збільшенням жорсткості артерій, яке є маркером ССЗ у дорослих. Втручання, направлені на осіб із високим впливом травматичних подій на ранньому етапі життя, можуть

знижити ризик жорсткості артерій і, у свою чергу, каскад подій, що призводять до ССЗ [16].

Накопичені дані свідчать, що дитинство є критичним періодом для розвитку адаптаційних реакцій організму. Дослідження Bürgin і співавт. (2023) довели, що життя в умовах конфлікту та вимушена міграція значно впливають на фізичний і психічний стан дітей, формуючи ризик розвитку артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому та дисліпідемії вже у ранньому віці [4]. Психосоціальний стрес впливає на серцево-судинну систему через активацію нейроендокринної системи, збільшення рівня запальних маркерів і порушення гомеостазу судин.

Воєнні конфлікти та пандемія COVID-19 створили додаткові фактори ризику для дитячого здоров'я в Україні. Принаймні 50 % дорослого населення із ССЗ мають досвід однієї або більше несприятливої події до 18 років, але у клінічній практиці ці характеристики залишаються недостатньо визнаними. Дорослі, які зазнали впливу несприятливих подій у дитинстві, мають підвищений ризик поведінкових розладів, що загрожують здоров'ю і, зрештою, сприяють розвитку ССЗ [3]. Так, наприклад, понад 60 % дорослих у США повідомляють про принаймні один епізод стресових подій у дитинстві та приблизно 25 % повідомляють про три або більше [18]. Проаналізовано 16 415 (10,71/1000 людино-років) випадків ССЗ протягом середнього періоду спостереження 11,8 року. Захворюваність на ССЗ зросла на 11 % у тих, хто страждав від несприятливих подій лише у дитинстві, на 4 % — у тих, хто страждав лише у дорослому віці, та на 21 % у тих, хто має кумулятивні негаразди (рис. 2).

Отримані результати свідчать, що труднощі у дитинстві пов'язані з підвищеним ризиком ССЗ, який може бути посилений негараздами у дорослому віці [19]. Важливо, що ці довгострокові наслідки суттєво зменшуються, якщо людина стає вільною від факторів ризику до зрілого віку [20].

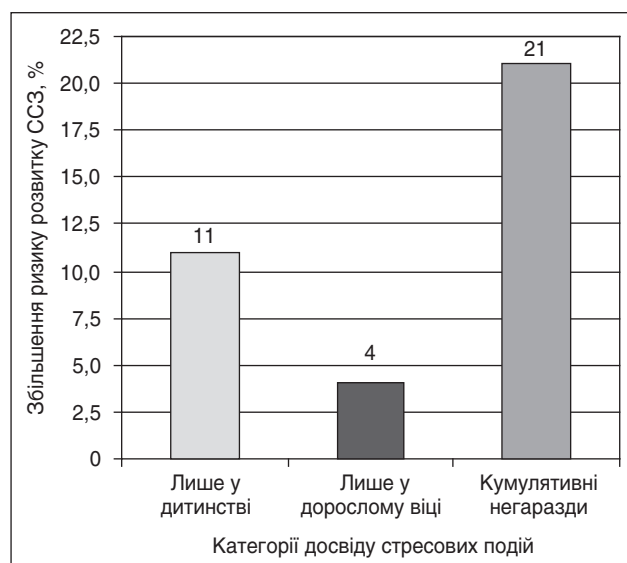


Рисунок 2. Вплив кількості стрес-індукованих подій у дитинстві на розвиток ССЗ (адаптовано за Merrick M. T., Ford D. C., et al., 2018)

При цьому фактори за межами «традиційних» серцево-судинних факторів ризику, як-от психосоціальні негаразди у дитинстві, також асоційовані з розвитком ССЗ, але прямий зв'язок між ними залишається менш вивченим [21]. Фахівці Американської кардіологічної асоціації наголошують на важливості «ідеального» серцево-судинного здоров'я, починаючи з дитинства, для зменшення ССЗ у дорослому віці [1].

Серце можна розглядати не лише як «м'язовий насос», але і як важливий контролюючий орган для складної мережі нервових, ендокринних та імунних сигналів. Серце здатне обробляти неврологічні сигнали незалежно від мозку та взаємодіяти з ендокринною та імунною системами. Серце взаємодіє із психікою через нейроендокринно-імунну систему високоінтегрованим способом, щоб підтримувати гомеостаз організму з особливостями, характерними для чоловіків і жінок [22].

Ранній досвід формує розвиток емоційних і фізіологічних реакцій у відповідь на стрес і, таким чином, довгостроково впливає на здоров'я протягом усього життя. Дитинство — це період розвитку, в якому люди особливо вразливі до шкідливих наслідків стресу, оскільки мозок зазнає інтенсивного росту та змін, що залежать від досвіду [23]. Динамічна взаємодія між нейронними ланцюгами, генетикою та стресовими факторами навколишнього середовища спричиняє фізіологічні зміни на ранньому етапі життя та чинить подальший вплив на здоров'я людини [24].

Минулі епідеміологічні дослідження надали надійні докази зв'язку між негараздами у ранньому віці та різними негативними наслідками для соматичного та психіатричного здоров'я протягом усього життя. Дослідження виявили дозозалежний зв'язок між несприятливим досвідом дитинства та багатьма факторами ризику для здоров'я, включаючи ішемічну хворобу серця, рак, хронічні захворювання легень, захворювання печінки, зловживання психоактивними речовинами, депресію [25]. Сучасні метааналізи продовжують підтверджувати, що негаразди у ранньому віці підвищують ризик ожиріння, серцево-судинних та інших хронічних захворювань у дорослому віці [26, 27]. Моніторинг траєкторій індексу маси тіла у дитинстві може стати основою для скринінгу та профілактики кардіо-метаболічних захворювань у цій групі ризику — 33,17 дітей (n = 410) із надмірною вагою мали підвищений артеріальний тиск (АТ) [28].

Відзначено, що діти з надмірною вагою можуть виявляти ранні ознаки серцево-судинної дисфункції, часто незалежно від інших супутніх захворювань, пов'язаних із ожирінням, таких як дисліпідемія та резистентність до інсуліну [29]. Відомо, що розмір, гемодинаміка та функція серцево-судинних структур різко змінюються від раннього внутрішньоутробного життя до пізнього підліткового віку. Основні детермінанти серцево-судинних розмірів пов'язані із кровотоком, необхідним для задоволення метаболічних потреб. Цей попит, у свою чергу, тісно пов'язаний із розміром і складом тіла, при цьому різні тканини можуть мати різну швидкість метаболізму [30]. Визначено, що кілька

різних факторів, включаючи ожиріння, резистентність до інсуліну, активацію симпатичної нервової системи, зміни гомеостазу натрію, ренін-ангіотензинової системи та функції судин, зумовлюють розвиток у дітей первинної гіпертензії, тому профілактику ССЗ у дорослих слід починати з дитинства, регулярно перевіряючи АТ, консультуючи щодо здорового способу життя й уникаючи факторів ризику, яким можна запобігти [31]. Грунтуючись на спостереженнях за дітьми, які народилися в історичні періоди великого голоду (наприклад, під час Другої світової війни, примусової китайської політики урбанізації — «Великого стрибка» тощо), дослідники дійшли очевидного висновку, що через несприятливий внутрішньоутробний розвиток відбувається епігенетичне пристосування до енергозберігаючого фенотипу, що має назву «внутрішньоутробне програмування». Це програмування зазвичай зберігається протягом усього життєвого циклу із серйозними наслідками для серцево-судинного здоров'я [32].

При цьому, хоча внутрішньоутробний і ранній дитячий періоди вважаються найбільш критичними для метаболічної модуляції, пов'язаної з ризиковим профілем, деякі умови у дитячому та підлітковому віці, як-от бідність і різні види насильства, також демонструють зв'язок із більш пізнім серцево-судинним ризиком [33]. Встановлено, що усі форми жорстокого поводження з дитиною — фізичне, сексуальне та психологічне насильство, зневажливе ставлення до дитини — є соціальними детермінантами, пов'язаними з довгостроковими негативними наслідками для здоров'я [34]. Соціальні детермінанти охоплюють складні багатовимірні фактори, пов'язані з місцем народження дитини, вихованням, діяльністю, місцем проживання, соціально-економічними структурами та структурами навколишнього середовища, і суттєво впливають на здоров'я людини, включаючи гіпертензію та ССЗ [35]. За час війни в Україні кількість осіб із гіпертонічною хворобою 1-ї стадії зросла в 1,8 раза, 2-ї стадії — у 2 рази, 3-ї стадії — у 2,5 раза, соматизовані розлади також зросли в 4,1 раза. Воєнні події в Україні не лише змінили життя кожного українця, а й суттєво вплинули на динаміку та структуру хронічних соматичних захворювань, Психосоціальні фактори сприяли збільшенню захворюваності й серед молодших верств населення [36]. Значна поширеність АГ як фактора ризику ССЗ серед дітей і дорослих викликає занепокоєння в усьому світі [37].

Стрес і гіпертонію часто називають «тихими вбивцями» [38]. У дітей АГ зустрічається не так часто, як у дорослих, її поширеність серед дітей становить приблизно 6 %, але вона постійно зростає. Дитяча гіпертензія переходить у доросле життя та пов'язана із субклінічними ССЗ. Так, збільшення товщини та маси стінки лівого шлуночка дедалі частіше виявляють у молодих людей на рутинних ехокардіограмах. Поліпшене виявлення, подальше спостереження та контроль педіатричної гіпертензії можуть знизити ризик ССЗ у дорослих [39, 40].

Існують переконливі докази, що у дітей із гіпертензією розвиваються типові метаболічні й імунні аномалії, окиснювальний стрес. На молекулярному рівні

гіпертензивне артеріальне ремоделювання пов'язане з порушенням балансу матриксних металопротеїназ (ММР) та їх тканинних інгібіторів. Було виявлено, що у підлітків із гіпертензією спостерігаються порушення сироваткових концентрацій ММР9 і їх тканинних інгібіторів у лейкоцитах периферичної крові [41, 42]. Важливо відзначити, що ці асоціації були очевидні у хлопчиків, але не у дівчат. Ці та інші спостереження були основою для гіпотези про більш раннє біологічне старіння як системне явище, що включає судинну, імунну та нервову системи і метаболізм, а не тільки артерії [43]. Результати наведених вище досліджень показують, що ремоделювання макро- та мікроциркуляції у дітей із гіпертензією наявне вже при діагностиці й у дітей із загальної здорової популяції корелює зі значеннями АТ і може передбачити майбутні значення АТ. Однак, як і з іншими детермінантами гіпертензії, досі невідомо, що відбувається раніше: ремоделювання артерій чи підвищення АТ [44].

Спостереження останніх десятиліть довели не тільки феномен раннього розвитку первинної гіпертензії, а і його зв'язок із порушеннями перебігу вагітності, перинатального періоду, впливом навколишнього середовища, неблагополуччям у ранньому дитинстві [44].

Водночас, незважаючи на згубний вплив соціальних детермінант на здоров'я дитини, небагато дитячих клініцистів регулярно звертають увагу на соціальні та психосоціальні фактори, які впливають на дітей і їхні сім'ї, під час звичайних відвідувань педіатра. Перешкодами для оцінки соціальних детермінант вважають відсутність визнаного впливу або результатів, які можна вимірювати, а також брак часу, професійної підготовки, відповідних інструментів оцінки та знань про ресурси для втручання і консультування із приводу дитячого травматичного досвіду. Клініцистам потрібні інструменти для виявлення соціальних детермінант здоров'я і вирішення цих проблем [9].

Несприятливий досвід дитинства є поширеним явищем, наприклад, за останніми оцінками, у Канаді жорстокого поводження зазнали 27–32 % дітей, серйозні сімейні проблеми наявні у 49 % сімей. Виходячи з цих показників, можна зробити висновок, що потенційний вплив несприятливого досвіду на серцево-судинну систему є більш значним, ніж вважалося раніше [45].

Мільйони дітей у світі сьогодні страждають від війни та терору [46, 47]. Так, протягом війни ситуація в Україні характеризується соціально-психологічною, економічною нестабільністю, зниженням рівня життя більшості населення. Найбільше потребують соціально-психологічної підтримки діти, які не отримують належної уваги батьків або взагалі не мають батьків. Те, як діти реагують на труднощі та кризи, залежить від їх віку та рівня розвитку. У старших дітей і підлітків виявляються такі ж реакції дистресу, що й у дорослих. Визначають такі реакції дітей, які пережили стресові події: порушення сну, повторювальні нав'язливі нічні кошмари, безпідставне почуття тривоги, страху та депресії; соціальну відчуженість, замкненість у собі; проблеми з концентрацією уваги, неможливість зосередитися;

плач, сльозливість, астенічність, емоційну вразливість; зосередженість на певних негативних переживаннях, думках, ідеях; прояви різноманітних форм захисту (регресію, заперечення, уникнення тощо) [48].

Вплив антропогенного середовища на здоров'я дітей часто не враховується, тоді як взаємозалежні стосунки між дітьми та несприятливим середовищем, досліджувані як дитячий досвід, впливають на дітей як через безпосередні загрози, так і через руйнування соціальної структури [49, 50].

У літературі переважно задокументований вплив політичної травми (інформаційної небезпеки) на психічне здоров'я дітей. Оскільки фактори розвитку впливають на переживання травматичних подій дитиною, цей період (від 0 до 6 років) характеризується унікальним спектром реакцій на політичну травму [51]. У систематичному огляді Slone та Mann (2016), що включає 35 досліджень за участю 4365 дітей молодшого віку, вивчено наслідки війни для дітей раннього віку. Результати показали, що ефекти включають посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) і симптоми посттравматичного стресу, поведінкові й емоційні симптоми, проблеми зі сном, психосоматичні симптоми. Сімейне оточення та батьківське піклування виявилися модераторами асоціації впливу війни на дітей [52]. ПТСР характеризується стійкою дезадаптивною реакцією після впливу тяжкої психологічної травми. Травматичні події, які можуть спровокувати ПТСР, включають напади на особу, природні й антропогенні катастрофи, а також участь у бойових діях чи війні. Зростає кількість доказів зв'язку ПТСР з основними факторами ризику ССЗ, як-от гіпертонія, а також із їх серйозними наслідками. Крім того, біологічні та поведінкові механізми, що лежать в основі цих асоціацій, погано вивчені [53, 54].

Незважаючи на те, що вплив війни на дітей неодноразово описано в літературі, існує обмежена кількість медичних досліджень того, як конфлікт впливає на фізичне здоров'я та розвиток дитини. Складний набір політичних, соціальних, економічних і екологічних факторів як результат конфліктів має непрямий і тривалий вплив на дітей, створюючи ризик захворювань і травм, яким можна запобігти, а руйнування медичної та громадської інфраструктури ускладнює лікування постраждалих дітей, обмежуючи доступ до медичної допомоги [55]. Конфлікти змушують сім'ї залишати свої домівки в пошуках безпеки у межах національних (внутрішнє переміщення) і міжнародних кордонів. Під час втечі діти стають більш уразливими до інфекцій і психологічних травм [56].

Вплив збройних конфліктів пов'язаний із вищим тягарем інфекційних і неінфекційних захворювань у дітей. Глобальне дослідження років життя з поправкою на інвалідність (DALY), пов'язане із громадянською війною, виявило суттєве зниження DALY у дітей віком до 14 років для всіх категорій захворювань, із найбільш серйозним зниженням у віковій групі до 5 років [57].

Дослідження впливу навколишнього середовища, пов'язаного з бойовими діями, виявили підвищену поширеність вроджених вад серця. Захворюваність на структурні вади серця у кувейтських немовлят значно

зросла після першої війни у Перській затоці до рівнів, що перевищують міжнародний рівень захворюваності. Середньорічна захворюваність становила 39,5 і 103,4 (на 10 000 живонароджених) до і після війни у Перській затоці відповідно [58]. У США підвищення частоти вроджених вад серця у дітей ветеранів війни у Перській затоці спостерігалось майже одразу після закінчення воєнного періоду. Причина цього збільшення залишається остаточно невстановленою. Вплив забруднення навколишнього середовища вважається сприяючим фактором; інші фактори, такі як можлива психологічна травма, є предметом припущень [59].

За даними Lewtak та співавт. (2023), у Польщі після російського вторгнення в Україну 24 лютого 2022 року хворі до 18 років становили 50,7 % госпіталізованих (до початку війни — 13,7 %). Зафіксоване помітне збільшення щоденної кількості госпіталізованих осіб, яке зросло більш ніж у 5,9 раза серед дорослих, а серед дітей до 18 років — у 36,7 раза [5]. До початку війни у середньому до лікарні потрапляло 0,3 дитини на день, після початку — 11 дітей на день. Причинами, які переважають при госпіталізації дітей, є інфекційні та паразитарні захворювання (респіраторні та кишкові інфекції, інші гастроентерити та коліти інфекційного та неуточненого походження). Також значно зросла частка госпіталізацій, пов'язаних із COVID-19. Із 24 лютого 2022 року (після піку пандемії у Польщі) через COVID-19 госпіталізували 97 дітей (до цієї дати госпіталізували лише одну дитину) [5]. Таку ситуацію в Україні фахівці вважають потрібною надзвичайною ситуацією — продовольчою кризою на тлі конфліктів і пандемії COVID-19, оскільки COVID-19 і війна руйнують інфраструктуру охорони здоров'я України, а відсутність продовольчої безпеки змушує цивільне населення мігрувати [60].

Навіть після одужання після гострої SARS-CoV-2 інфекції у деяких пацієнтів може виникнути постгострий COVID-синдром із серцево-легеневими проява-

ми [61] (рис. 3). Оцінюючи захворюваність і структуру ураження серця після інфікування COVID, Tomar і співавт. (2023) встановили, що зі 111 дітей 95,4 % мали ураження серця. Виявленими аномаліями були коронарна васкулопатія, перикардіальний випіт, клапанна регургітація, дисфункція шлуночків, реверс діастолічного кровотоку в аорті, легенева гіпертензія, брадикардія та внутрішньосерцевий тромб.

Ураження серця після COVID-19 часто залишаються невиявленими, їх можна пропустити, якщо не провести спеціальну оцінку. Рання ехокардіографія сприяє швидкому діагностуванню й оптимальному лікуванню дітей. Виживаність після лікування становила 99 % [6]. Wacker і співавт. (2020) наводять приклад 10-річного пацієнта, коли після COVID-19 ураження серця спочатку полягало в легкому зниженні систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду 40 %), без ознак міокардиту. На 8-й день ехокардіографія показала довгі сегментарні розширення лівої передньої низхідної та правої коронарної артерії. Через місяць після встановлення діагнозу на комп'ютерній томографії було підтверджено дилатацію коронарної артерії з довгими веретеноподібними розширеннями. За висновками авторів, розширення коронарної артерії після інфекції SARS-CoV-2 викликає занепокоєння. Ймовірно, це постінфекційний васкуліт. У жодного пацієнта не було діагностовано міокардит або дисфункцію шлуночків [62].

Крім того, оскільки фізичне здоров'я не тільки корелює із психічним здоров'ям, але й може безпосередньо впливати на нього, також важливо вивчити цей вплив, особливо на тлі тривалих соціальних стресів, таких як пандемія COVID-19 [63, 64]. Зокрема, соціально-економічний статус і фізичне оточення у дитинстві можуть бути асоційовані з різною схильністю до психопатології (тривоги та депресії), пов'язаної з пандемією. Ці висновки підкреслюють важливість вивчення динаміки між раннім соціально-економічним статусом



Рисунок 3. Патогенетичний механізм впливу факторів війни та пандемії COVID-19 на розвиток ССЗ у дітей (адаптовано за Davoudi F., Miyashita S., et al., 2022)

і психічним здоров'ям, особливо під час тривалих соціальних стресів [64].

Висновки

1. Результати проведеного аналізу підтверджують, що в Україні воєнні конфлікти та пандемія COVID-19 створили додаткові несприятливі психофізіологічні умови, які стали потужними предикторами порушень фізичного та психічного стану, ураження серцево-судинної системи (у 2023 році виявлені у 95,4 %), які закладають основу для кардіометаболічних порушень і призвели до зростання кількості госпіталізацій дітей із соматичними захворюваннями у 36 разів.

2. Психосоціальний стрес у дітей впливає на серцево-судинну систему через активацію нейроендокринної системи, збільшення рівня запальних маркерів і порушення гомеостазу судин.

3. Доведено, що під час воєнних дій внутрішньо-утробне програмування, яке виникає внаслідок материнського стресу під час вагітності, також відіграє ключову роль у формуванні серцево-судинного ризику у потомства.

4. Профілактика ССЗ (наслідків психотравмуючого впливу війни) повинна починатися із внутрішньо-утробного періоду та базуватися на таких принципах:

1) рання діагностика та моніторинг: виявлення й оцінка соціальних детермінант здоров'я у педіатричній практиці;

2) запобігання стресу: запровадження програм психосоціальної підтримки для дітей і сімей, які переживають кризи;

3) освітні програми: підвищення обізнаності батьків про вплив дитячого досвіду на довготривале здоров'я;

4) міждисциплінарний підхід: об'єднання зусиль педіатрів, кардіологів, психологів і соціальних працівників у роботі з дітьми груп ризику.

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

Інформація про фінансування. Це оглядова стаття, яка не потребує фінансування роботи.

Внесок авторів. Бардась Д.С. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту, опрацювання літературних джерел; Мітюряєва-Корнійко І.О. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту, опрацювання літературних джерел.

Список літератури

- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):586-613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.
- Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. 1998 May;14(4):245-58. doi: 10.1016/s0749-3797(98)00017-8.

- Godoy LC, Frankfurter C, Cooper M, Lay C, Maunder R, Far-kouh ME. Association of adverse childhood experiences with cardiovascular disease later in life: A review. *JAMA Cardiol*. 2021 Feb 1;6(2):228-35. doi: 10.1001/jamacardio.2020.6050.
- Bürgin D, Anagnostopoulos D, Vitiello B, Sukale T, Schmid M, Fegert JM. Impact of war and forced displacement on children's mental health-multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023 Jun;31(6):845-53. doi: 10.1007/s00787-022-01974-z.
- Lewiat K, Poznańska A, Kanecki K, Tyszkó P, Goryński P, Jankowski K, et al. Ukrainian migrants' and war refugees' admissions to hospital: evidence from the Polish Nationwide General Hospital Morbidity Study, 2014-2022. *BMC Public Health*. 2023 Nov 24;23(1):2336. doi: 10.1186/s12889-023-17202-5.
- Tomar M, Chaudhuri M, Goel T, Agarwal V, Bidhan S, Jain A, et al. Profile of cardiac involvement in children after exposure to COVID-19. *Indian Pediatr*. 2023 May 15;60(5):385-8. doi: 10.1007/s13312-023-2886-1.
- Anderson EL, Fraser A, Caleyachetty R, Hardy R, Lawlor DA, Howe LD. Associations of adversity in childhood and risk factors for cardiovascular disease in mid-adulthood. *Child Abuse Negl*. 2018 Feb;76:138-48. doi: 10.1016/j.chiabu.2017.10.015.
- Eberle C, Fasig T, Brüseke F, Stichling S. Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2021 Jan 22;16(1):e0245386. doi: 10.1371/journal.pone.0245386.
- Chung EK, Siegel BS, Garg A, Conroy K, Gross RS, Long DA, et al. Screening for Social Determinants Of Health Among Children And Families Living In Poverty: A guide for clinicians. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016 May;46(5):135-53. doi: 10.1016/j.cped.2016.02.004.
- Galobardes B, Smith GD, Lynch JW. Systematic review of the influence of childhood socioeconomic circumstances on risk for cardiovascular disease in adulthood. *Ann Epidemiol*. 2006 Feb;16(2):91-104. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.06.053.
- Cohen S, Janicki-Deverts D, Chen E, Matthews KA. Childhood socioeconomic status and adult health. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Feb;1186:37-55. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05334.x.
- Miller GE, Lachman ME, Chen E, Gruenewald TL, Karlamangla AS, Seeman TE. Pathways to resilience: maternal nurturance as a buffer against the effects of childhood poverty on metabolic syndrome at midlife. *Psychol Sci*. 2011 Dec;22(12):1591-9. doi: 10.1177/0956797611419170.
- Puolakka E, Pakkala K, Laitinen TT, Magnussen CG, Hutri-Kähönen N, Tossavainen P, et al. Childhood socioeconomic status in predicting metabolic syndrome and glucose abnormalities in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. *Diabetes Care*. 2016 Dec;39(12):2311-7. doi: 10.2337/dc16-1565.
- Najman JM, Wang W, Plotnikova M, Mamun AA, McIntyre D, Williams GM, et al. Poverty over the early life course and young adult cardio-metabolic risk. *Int J Public Health*. 2020 Jul;65(6):759-68. doi: 10.1007/s00038-020-01423-1.
- Hossin MZ, Kazamia K, Faxén J, Rudolph A, Johansson K, Sandström A, et al. Pre-existing maternal cardiovascular disease and the risk of offspring cardiovascular disease from infancy to early adulthood. *Eur Heart J*. 2024 Sep 4;ehae547. doi: 10.1093/eurheartj/ehae547.
- Rafiq T, O'Leary DD, Dempster KS, Cairney J, Wade TJ. Adverse childhood experiences (ACEs) predict increased arterial stiffness from childhood to early adulthood: Pilot analysis of the Niagara Longitudinal Heart Study. *J Child Adolesc Trauma*. 2020 May 30;13(4):505-14. doi: 10.1007/s40653-020-00311-3.

17. Tomar M, Chaudhuri M, Goel T, Agarwal V, Bidhan S, Jain A, et al. Profile of cardiac involvement in children after exposure to COVID-19. *Indian Pediatr.* 2023 May 15;60(5):385-8. doi: 10.1007/s13312-023-2886-1.
18. Merrick MT, Ford DC, Ports KA, Guinn AS. Prevalence of adverse childhood experiences from the 2011-2014 behavioral risk factor surveillance system in 23 states. *JAMA Pediatr.* 2018 Nov 1;172(11):1038-44. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.2537. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4095.
19. Zou X, Zhao J, Feng A, Chan KHK, Wu WC, Manson JE, et al. Adversities in childhood and young adulthood and incident cardiovascular diseases: a prospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2024 Feb 2;69:102458. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102458.
20. Raitakari O, Pakkala K, Magnussen CG. Prevention of atherosclerosis from childhood. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Aug;19(8):543-54. doi: 10.1038/s41569-021-00647-9.
21. Pool LR, Aguayo L, Brzezinski M, Perak AM, Davis MM, Greenland P, et al. Childhood risk factors and adulthood cardiovascular disease: A systematic review. *J Pediatr.* 2021 May;232:118-126. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.01.053.
22. Dal Lin C, Tona F, Osto E. The Heart as a Psychoneuroendocrine and Immunoregulatory Organ. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:225-39. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_15.
23. Heim CM, Entringer S, Buss C. Translating basic research knowledge on the biological embedding of early-life stress into novel approaches for the developmental programming of lifelong health. *Psychoneuroendocrinology.* 2019 Jul;105:123-37. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.12.011.
24. Berens AE, Jensen SKG, Nelson CA. Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications. *BMC Med.* 2017 Jul 20;15(1):135. doi: 10.1186/s12916-017-0895-4.
25. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med.* 1998 May;14(4):245-58. doi: 10.1016/s0749-3797(98)00017-8.
26. Li L, Pinto Pereira SM, Power C. Childhood maltreatment and biomarkers for cardiometabolic disease in mid-adulthood in a prospective British birth cohort: associations and potential explanations. *BMJ Open.* 2019 Mar 23;9(3):e024079. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024079.
27. Miller NE, Lacey RE. Childhood adversity and cardiometabolic biomarkers in mid-adulthood in the 1958 British birth cohort. *SSM Popul Health.* 2022 Oct 4;19:101260. doi: 10.1016/j.ssmph.2022.101260.
28. Choy CC, Johnson W, Braun JM, Soti-Ulberg C, Reupena MS, Naseri T, et al. Associations of childhood BMI traits with blood pressure and glycated haemoglobin in 6-9-year-old Samoan children. *Pediatr Obes.* 2024 Jun;19(6):e13112. doi: 10.1111/ijpo.13112.
29. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 8;62(15):1309-19. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.042.
30. Dallaire F, Sarkola T. Growth of Cardiovascular Structures from the Fetus to the Young Adult. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:347-360. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_22.
31. Bucher BS, Ferrarini A, Weber N, Bullo M, Bianchetti MG, Simonetti GD. Primary hypertension in childhood. *Curr Hypertens Rep.* 2013 Oct;15(5):444-52. doi: 10.1007/s11906-013-0378-8.
32. Lu J, Li M, Xu Y, Bi Y, Qin Y, Li Q, et al. Early life famine exposure, ideal cardiovascular health metrics, and risk of incident diabetes: findings from the 4C Study. *Diabetes Care.* 2020 Aug;43(8):1902-9. doi: 10.2337/dc19-2325.
33. Kamphuis CB, Turrell G, Giskes K, Mackenbach JP, Van Lenthe FJ. Socioeconomic inequalities in cardiovascular mortality and the role of childhood socioeconomic conditions and adulthood risk factors: a prospective cohort study with 17-years of follow up. *BMC Public Health.* 2012 Dec 5;12:1045. doi: 10.1186/1471-2458-12-1045.
34. Widom CS, Horan J, Brzustowicz L. Childhood maltreatment predicts allostatic load in adulthood. *Child Abuse Negl.* 2015 Sep;47:59-69. doi: 10.1016/j.chiabu.2015.01.016.
35. Chaturvedi A, Zhu A, Gadela NV, Prabhakaran D, Jafar TH. Social determinants of health and disparities in hypertension and cardiovascular diseases. *Hypertension.* 2024 Mar;81(3):387-99. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21354.
36. Kiro L, Zak M, Chernyshov O. Structure and dynamics of the course of chronic non-infectious somatic diseases in patients during war events on the territory of Ukraine. *BMC Public Health.* 2023 Jul 31;23(1):1464. doi: 10.1186/s12889-023-16394-0.
37. López-Bueno R, Nuñez-Cortés R, Calatayud J, Salazar-Méndez J, Petermann-Rocha F, López-Gil JF, et al. Global prevalence of cardiovascular risk factors based on the Life's Essential 8 score: an overview of systematic reviews and meta-analysis. *Cardiovasc Res.* 2024 Feb 27;120(1):13-33. doi: 10.1093/cvr/cvad176.
38. Balwan WK, Kour S. A systematic review of hypertension and stress — the silent killers. *Sch Acad J Biosci.* 2021;6:150-4.
39. Robinson CH, Hussain J, Jeyakumar N, Smith G, Birken CS, Dart A, et al. Long-term cardiovascular outcomes in children and adolescents with hypertension. *JAMA Pediatr.* 2024 Jul 1;178(7):688-98. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.1543.
40. De Venecia T, Lu M, Figueredo VM. Hypertension in young adults. *Postgrad Med.* 2016;128(2):201-7. doi: 10.1080/00325481.2016.1147927.
41. Niemirska A, Litwin M, Trojanek J, Gackowska L, Kubiszewska I, Wierzbicka A, et al. Altered matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 levels in children with primary hypertension. *J Hypertens.* 2016 Sep;34(9):1815-22. doi: 10.1097/HJH.0000000000001024.
42. Trojanek JB, Niemirska A, Grzywa R, Wierzbicka A, Obrycki L, Kulaga Z, et al. Leukocyte matrix metalloproteinase and tissue inhibitor gene expression patterns in children with primary hypertension. *J Hum Hypertens.* 2020 May;34(5):355-63. doi: 10.1038/s41371-019-0197-8.
43. Litwin M, Feber J. Origins of primary hypertension in children: early vascular or biological aging? *Hypertension.* 2020 Nov;76(5):1400-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14586.
44. Litwin M. Pathophysiology of primary hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2024 Jun;39(6):172-37. doi: 10.1007/s00467-023-06142-2.
45. Wade TJ, O'Leary DD, Dempster KS, MacNeil AJ, Molnar DS, McGrath J, et al. Adverse childhood experiences (ACEs) and cardiovascular development from childhood to early adulthood: study protocol of the Niagara Longitudinal Heart Study. *BMJ Open.* 2019 Jul 16;9(7):e030339. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030339.
46. Saugstad OD, Modi N, Moretti C, Obladen M, Vento M, Speer CP. Newborns and children in war and terror. *Neonatology.* 2024;121(2):137-140. doi: 10.1159/000535401.
47. Jawad M, Hone T, Vamos EP, Cetorelli V, Millett C. Implications of armed conflict for maternal and child health: A regression analysis of data from 181 countries for 2000-2019. *PLoS Med.* 2021 Sep 28;18(9):e1003810. doi: 10.1371/journal.pmed.1003810.
48. Федірко Я. Психологічна допомога дітям, які постраждали внаслідок військового конфлікту в Україні. Збірник тез міжнар. наук.-практ. конф. «Підтримка психологічного здоров'я особистос-

ті в умовах війни: міжнародний досвід та українські реалії». Київ, 2024. 193–8.

49. Slone M, Peer A. Children's reactions to war, armed conflict and displacement: resilience in a social climate of support. *Curr Psychiatry Rep.* 2021 Oct 6;23(11):76. doi: 10.1007/s11920-021-01283-3.

50. Al-Azzawi S, Inalhan G. Beyond resilience: exploring a concept of place-based healing for children in war. *Stud Health Technol Inform.* 2018;256:735–42.

51. Shenoda S, Kadir A, Pitterman S, Goldhagen J; Section on international child health. The effects of armed conflict on children. *Pediatrics.* 2018 Dec;142(6):e20182585. doi: 10.1542/peds.2018-2585.

52. Slone M, Mann S. Effects of war, terrorism and armed conflict on young children: A systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2016 Dec;47(6):950–65. doi: 10.1007/s10578-016-0626-7.

53. O'Donnell CJ, Schwartz Longacre L, Cohen BE, Fayad ZA, Gillespie CF, Liberzon I, et al. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease: state of the science, knowledge gaps, and research opportunities. *JAMA Cardiol.* 2021 Oct 1;6(10):1207–16. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2530.

54. Hargrave AS, Sumner JA, Ebrahimi R, Cohen BE. Posttraumatic stress disorder (PTSD) as a risk factor for cardiovascular disease: implications for future research and clinical care. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Dec;24(12):2067–79. doi: 10.1007/s11886-022-01809-y.

55. Kadir A, Shenoda S, Goldhagen J. Effects of armed conflict on child health and development: A systematic review. *PLoS One.* 2019 Jan 16;14(1):e0210071. doi: 10.1371/journal.pone.0210071.

56. ISSOP Migration Working Group. ISSOP position statement on migrant child health. *Child Care Health Dev.* 2018 Jan;44(1):161–70. doi: 10.1111/cch.12485.

57. Ghobarah HA, Huth P, Russett B. The post-war public health effects of civil conflict. *Soc Sci Med.* 2004 Aug;59(4):869–84. doi: 10.1016/j.socscimed.2003.11.043.

58. Abushaban L, Al-Hay A, Uthaman B, Salama A, Selvan J. Impact of the Gulf war on congenital heart diseases in Kuwait. *Int J Cardiol.* 2004 Feb;93(2-3):157–62. doi: 10.1016/S0167-5273(03)00193-1.

59. Araneta MR, Schlangen KM, Edmonds LD, Destiche DA, Merz RD, Hobbs CA, et al. Prevalence of birth defects among infants of Gulf War veterans in Arkansas, Arizona, California, Georgia, Hawaii, and Iowa, 1989–1993. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003 Apr;67(4):246–60. doi: 10.1002/bdra.10033.

60. Nchasi G, Mwashia C, Shaban MM, Rwegasira R, Mallilah B, Chesco J, et al. Ukraine's triple emergency: Food crisis amid conflicts and COVID-19 pandemic. *Health Sci Rep.* 2022 Oct 7;5(6):e862. doi: 10.1002/hsr.2.862.

61. Davoudi F, Miyashita S, Yoo TK, Lee PT, Foster GP. An insight into pathophysiology, epidemiology, and management of cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection, post-acute COVID Syndrome, and COVID vaccine. *Crit Pathw Cardiol.* 2022 Sep 1;21(3):123–9. doi: 10.1097/HPC.000000000000290.

62. Wacker J, Malaspinas I, Aggoun Y, Bordessoule A, Vallée JP, Beghetti M. Coronary artery dilatation in a child with hyperinflammatory syndrome with SARS-CoV-2-positive serology. *Eur Heart J.* 2020 Jul 1;41(32):3103. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa536.

63. Alonzi S, La Torre A, Silverstein MW. The psychological impact of preexisting mental and physical health conditions during the COVID-19 pandemic. *Psychol Trauma.* 2020 Aug;12(S1):S236–8. doi: 10.1037/tra0000840.

64. Pucciarelli DM, Ramasubramani R, Trautmann CH. Associations between psychopathological symptom severity amid the pandemic and the childhood sociodemographic environment. *Cureus.* 2024 Mar 19;16(3):e56458. doi: 10.7759/cureus.56458.

Отримано/Received 20.01.2025

Рецензовано/Revised 17.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2025 ■

Information about authors

Danylo Bardas, PhD-student, Department of Pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: danylobardas@gmail.com; phone: +380 (97) 598-73-75; <https://orcid.org/0009-0009-0102-5115>

Inga Mityuryayeva-Kornijko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ingamk19@gmail.com; phone: +380 (67) 321-13-10; <https://orcid.org/0000-0002-6757-3415>

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

Information about funding. This is a review article that does not require funding for its work.

Authors' contribution. D.S. Bardas — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text, processing of literary sources; I.O. Mityuryayeva-Kornijko — research concept and design, analysis of data obtained, writing the text, processing of literary sources.

D.S. Bardas, I.O. Mityuryayeva-Kornijko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Clinical and epidemiological significance of stress-induced impact of psychotraumatic factors of the war in Ukraine and the COVID-19 pandemic on the development of pathological changes in the cardiovascular system in children

Abstract. Cardiovascular diseases (CVD) remain one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. At the same time, they are increasingly emerging as a consequence of adverse factors inherent in childhood. Epidemiological research data confirm that critical periods of early development, in particular the influence of socio-economic disadvantage and psychological stress, are of decisive importance for the formation of CVD risk in adulthood. In recent years, Ukraine has been experiencing prolonged periods of crisis, in particular military conflicts and the COVID-19 pandemic. These circumstances significantly affect the socio-economic status of families and the health of children. According to Bürgin et al. (2023), living in a conflict zone and forced migration

have far-reaching consequences for the psychosocial and physical health of children, creating additional risks of developing chronic pathologies, in particular CVD. Despite the significant body of evidence linking childhood trauma to adult disease, the role of psychosocial factors in childhood remains poorly understood in terms of their contribution to cardiovascular disease, particularly pathophysiological mechanisms such as neuroendocrine activation, epigenetic programming, metabolic abnormalities, and vascular dysfunction.

Keywords: childhood trauma; cardiovascular diseases; stress; social determinants of health; prevention; war in Ukraine; COVID-19; review



УДК 616-056.7:575.224.2:577.27:577.175.1-08-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.2.2025.1808>

Шварацька О.В., Бордій Т.А., Калічевська М.В., Клименко О.В.,
Таран О.М., Клімова О.В., Віленський Я.В., Мавропуло Т.К.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Автозапальні захворювання. Частина 3: NLRP та NLRC інфламасомопатії. Біологічна терапія інфламасомопатій

Резюме. Інфламасомопатії та інші синдроми посилення сигналу інтерлейкіну (IL)-1 є значущим кластером системних автозапальних захворювань (САЗЗ) — моногенних станів, які характеризуються епізодичним спонтанним полісистемним запаленням, що виникає переважно через невідповідну активацію антиген-незалежних запальних механізмів без участі автоантитіл, тобто опосередковується механізмами вродженого імунітету. Автозапалення наразі розглядається як окрема категорія імунної дисфункції поряд з автоімунітетом/алергією та імунodefіцитом. Цей науковий огляд є третім у серії публікацій, об'єднаних загальною метою підвищення обізнаності лікарів про діагностику та менеджмент САЗЗ у дітей. В огляді висвітлені імунобіологічні особливості інфламасом, які містять білки з нуклеотидзв'язувальним доменом, що містять повтори з високим вмістом лейцину (NLR), та надана клініко-патогенетична характеристика генетично визначених NLRP3-, NLRP12-, NLRP1- та NLRC4-асоційованих інфламасомопатій. Окрім цього, в роботі обговорено потенціал таргетної біологічної терапії інфламасомопатій, що ґрунтується на молекулярному імунопатогенезі захворювання і яка наразі вважається ключовим напрямом лікування САЗЗ. Також нами було узагальнено сучасний досвід використання специфічних біологічних препаратів у терапії окремих інфламасомопатій, а саме засобів, спрямованих на блокаду ефектів IL-1, IL-6, IL-17, IL-12/23, інтерферону-гамма, фактора некрозу пухлини тощо. Пошук інформації за останні 10 років здійснювався по базах даних Web of Science, Scopus, PubMed Central®, Google Scholar за ключовими словами: *autoinflammatory diseases, autoinflammation, inflammasomopathies, NLRP, NLRC, biologic therapies*.

Ключові слова: автозапальні захворювання; інфламасомопатії; інтерлейкін 1; біологічні препарати; терапія; огляд

Вступ

Ця серія оглядів об'єднана загальною метою поліпшення діагностики та менеджменту системних автозапальних захворювань (САЗЗ) у дітей шляхом підвищення обізнаності лікарів про проблеми автозапалення. САЗЗ є станами, що характеризуються епізодичним спонтанним полісистемним запаленням, яке виникає переважно через невідповідну активацію антиген-незалежних запальних механізмів без участі автоантитіл, тобто опосередковується механізмами вродженого імунітету [1–3].

Інфламасомопатії та інші синдроми посилення сигналу інтерлейкіну (IL)-1 розглядаються як одна з основних класифікаційних категорій спадкових моногенних САЗЗ [1, 4]. Інфламасоми є внутрішньоклітинними полімерними білковими сигнальними комплексами, що відрізняються та отримують назву за типом сенсорного білка — рецептора розпізнавання патерну (PRR), який при активації мікробними або немікробними сигналами небезпеки стає ядром для утворення комплексу з адаптерним та ефекторним білками. Результатом активації інфламасом в імунних клітинах є

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Шварацька Ольга Вікторівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра педіатрії 3 та неонатології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира 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, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: olbelava@gmail.com; phone: +380 (95) 682-01-47

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

вивільнення прозапальних цитокінів сімейства IL-1 та ініціація піроптозу — програмованої загибелі клітин, асоційованої із запаленням. Таким чином, інфламасомний сигнальний шлях є одним з основних сигнальних шляхів вродженого імунітету, що задіяні в контролі запальної відповіді та координації протимікробного імунного захисту. Ключовим цитокіном для більшості інфламасомпатій є IL-1 β , що зумовлює наявність характерної періодичної лихоманки й ознак системного запалення в період атаки [5–9].

У попередніх двох публікаціях цієї серії були представлені загальні уявлення про імунопатогенез, класифікацію та діагностику САЗЗ, а також розглянуті інфламасомпатії, пов'язані із сенсорним білком пірином, та автозапальні стани, пов'язані з дефіцитом антагоністів рецепторів IL-1 (IL-1Ra) та IL-36 (IL-36Ra). У фокусі цієї публікації є представлення актуальних уявлень про інфламасомпатії, не пов'язані з пірином, а також про можливість таргетної біологічної терапії інфламасомпатій. У процесі роботи над цим оглядом ми використовували пошук по базах даних Web of Science, Scopus, PubMed Central®, Google Scholar за останні 10 років за ключовими словами: *autoinflammatory diseases, autoinflammation, inflammasomopathies, NLRP, NLRC, biologic therapies*. Також за необхідності до огляду включали деякі більш давні публікації.

Імунобіологічні особливості інфламасом, що містять білки NLR

Білки з нуклеотидзв'язувальним доменом, що містять повтори з високим вмістом лейцину (NLR) — це внутрішньоклітинні рецептори, що здатні реагувати на різноманітні патоген-асоційовані (PAMP), пов'язані з пошкодженням клітин (DAMP) та метаболічні (HAMP) сигнали небезпеки [6, 10, 11]. Активація сенсорних білків NLR стає тригером для утворення інфламасоми, що залежить від адаптерного білка ASC (асоційованого з апоптозом Спекс-подібного білка, що містить домен активації та рекрутингу каспази (CARD)). Далі відбувається залучення і розщеплення каспази-1, ефекторної молекули інфламасомного комплексу. Активна каспаза-1, у свою чергу, розщеплює попередники газдерміну D (GSDMD), IL-1 β та IL-18 до біологічно зрілих форм, які ініціюють низхідний сигнальний каскад, спрямований на організацію запалення, та піроптоз [2, 8, 11–13]. Водночас циркулюючі білки-антагоністи сімейства цитокінів IL-1 (IL-1Ra, IL-36Ra, протизапальний цитокін IL-37 та білок, що зв'язує IL-18 (IL-18BP)), є частиною природного механізму обмеження ефектів активації інфламасом [2, 7, 14–16].

Родина NLR у ссавців включає п'ять підродин, що мають подібні С-кінцеві домени LRR (домени, що містять повтори з високим вмістом лейцину), які беруть участь у розпізнанні сигналів небезпеки, та центральні нуклеотидзв'язувальні домени NACHT (домени нуклеозид-трифосфатази), які опосередковують олігомеризацію активованих NLR. Водночас підродини NLR відрізняються за ефекторними N-кінцевими домонами, які опосередковують взаємодію з гомологічними білками інфламасоми, що містять подібні домени. На-

разі основними підродинами, що залучені до імунопатогенезу інфламасомпатій у людини, вважаються підродини NLRC (NOD-подібні рецептори, що містять CARD) та NLRP (NOD-подібні рецептори з піриновим доменом (PYD)). Домени PYD та CARD відомі як «домени смерті», причому перший є унікальним для білків NLRP, а другий може містити білки обох підродин [1, 6, 11, 17–20].

Інфламасоми, побудовані навколо білка NLRP3 (кріопіріну), були першими цитоплазматичними сенсорами, для яких виявлений патогенетичний зв'язок із продукцією IL-1 при захворюваннях людини [8]. NLRP3 експресується широким спектром клітин вродженої імунної системи й активується різноманітними стимулами, включаючи АТФ, кристали сечової кислоти, холестеролу й кальцію пірофосфату, вірусні та грибові протеїни, пороутворюючі токсини грам-позитивних та грамнегативних бактерій, молекулярні структури внутрішньоклітинних паразитів та катепсин В, що виділяється з лізосом [7, 11]. При канонічному шляху активації інфламасоми NLRP3 наступний за праймінгом етап, який власне і призводить до активації NLRP3, може бути залежним або незалежним від витоку іонів калію і врешті-решт призводить до мітохондріального стресу та вироблення окисленої мітохондріальної ДНК, яка може безпосередньо зв'язувати й активувати NLRP3. Але можливий і неканонічний шлях активації NLRP3-інфламасом із залученням каспази-4/5, що не потребує праймінгу [8, 12, 18]. Однак точні механізми, які ініціюють утворення та регулюють активність NLRP3-інфламасом у гемопоетичних та негемопоетичних клітинах, досі встановлюються. Так, обговорюється роль порушення стабільності лізосом, руйнації цитоскелета та транскомпарменту Гольджі, які служать каркасом для NLRP3, а також вплив посттрансляційних модифікацій функціональних доменів NLRP3 (LRR, NACHT та PYD) та значення мітотичної кінази NEK7, яка зв'язує суміжні мономери NLRP3 з утворенням дископодібного комплексу з 11–12 субодиниць [9, 12, 20]. Відомими негативними регуляторами для NLRP3-інфламасоми є її інгібітор CARD8 (Cardinal) та накопичення внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), що є інгібітором дозрівання IL-1 β [2, 7, 8]. Нещодавні дослідження вказують на модуляцію функції NLRP3 варіантами гена *MEFV* та малими гуанозинтрифосфатазами (ГТФазами) сімейства Rho, які мають патогенетичне значення для низки піринових інфламасомпатій. NLRP3 може прямо чи опосередковано взаємодіяти з білками, мутації яких спричиняють інші САЗЗ, в тому числі з NLRC4, з цитоскелетним білком 1-го типу, що взаємодіє з пролін-серин-треоніновими фосфатазами (PSTPIP1/CD2-BP1), пов'язаним зі спектром PSTPIP1-асоційованих запальних захворювань (PAID), і з пірином, мутації якого є причинними для сімейної середземноморської лихоманки (FMF) та пірин-асоційованого автозапалення з нейтрофільним дерматозом (PAAND). Усе це додатково вказує на значущі патогенетичні перехрести в механізмах розвитку різних САЗЗ [12, 21–23].

Сенсор NLRC4 є гомологічним NLRP3, але має значно менш широкий спектр тригерів — реагує на фактори вірулентності грамнегативних бактерій, зокрема, цитозольний флагелін та голчасті білки бактеріальних систем секреції III та IV типів. Автоінгібіторна конформація NLRC4 підтримується взаємодією доменів NBD (нуклеотидзв'язувального) та WHD (крилатого спірального домену), які входять до складу домену NACHT, та LRR [11, 24]. Механізм активації NLRC4 є унікальним серед інфламасом, оскільки він потребує асоціації з нейрональним білком-інгібітором апоптозу (NAIP) — іншим членом родини NLR, що належить до підродини NLRB та містить типовий для останніх N-кінцевий ефекторний домен BIR (домен, що містить повтори бакуловірусного білка-інгібітора апоптозу). NAIP, відомий також як NLRB1, діє як сенсор для зазначених вище бактеріальних PAMP, і після прямого зв'язування з лігандами NAIP приєднує 10–11 мономерів NLRC4. Так формуються дископодібні структури NAIP-NLRC4, подібні до дисків NLRP3, які через взаємодію CARD-CARD рекрутують ASC, але також здатні безпосередньо рекрутувати каспазу-1 [8, 18, 24]. Водночас, на відміну від NLRP3, NLRC4 також може олігомеризуватися шляхом спіральної збірки та утворювати філаменти, подібні до ASC і каспази-1, але біологічний сенс цих відмінностей у формах олігомеризації ще не з'ясований [12]. Фосфорилування NLRC4 протеїнкіназою Cδ індукуює зміни конформації цього білка і є необхідним для утворення інфламасоми [25]. Серед інших локацій NLRC4-інфламасоми широко експресуються в слизовій оболонці кишечника (в тому числі епітеліальними, негемопоектичними клітинами), де їх субстрат про-IL-18 переважає над про-IL-1β [12].

Рецептор NLRP12 реалізує різноспрямовані імунні ефекти. Так, подібно до інших NLR, він запускає збірку інфламасом у відповідь на різноманітні PAMP та DAMP — зокрема, на мікробні сигнали *Yersinia pestis* і *Plasmodium* [26, 27]. Але водночас NLRP12 може проявляти також протизапальну та протипухлинну дію через пригнічення як канонічних, так і неканонічних шляхів активації ядерного фактора каппа В (NFκB) та сигнального шляху мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK)/кінази, регульованої позаклітинними сигналами (ERK), що не властиве NLRP3 [7, 27, 28]. Крім того, NLRP12 впливає на адаптивну імунну відповідь, регулюючи експресію молекул головного комплексу гістосумісності класу I, міграцію Т-клітин, дендритних клітин і нейтрофілів [28]. Це ілюструє тенденцію CA33 залучати кілька прозапальних шляхів та мати значущі клініко-патогенетичні перехрести з автоімунними та імунodefіцитними станами [7, 23].

Рецептор NLRP1, раніше відомий як NALP1, має загальну структурну подібність до інших NLR, але відрізняється неповторним доменним складом. Унікальним рецептор NLRP1 є через наявність додаткового С-кінцевого домену FIIND (Function-to-Find Domain), який активується летальними факторами бактерій. Посттрансляційний автопротеоліз у межах домену FIIND розщеплює білок на N- і С-кінцеві фрагменти, які залишаються нековалентно приєднаними в автоін-

гібованому стані. N-кінцевий фрагмент містить PYD, якому в NLRP1 належить автоінгібіторна функція, і може взаємодіяти з С-кінцевим фрагментом, що містить ефекторний домен CARD, запобігаючи активації останнього. Таке С-кінцеве («зворотне») розташування ефекторного домену вирізняє NLRP1 серед інших NLRP [8, 29]. Багато патогенів для поліпшення виживання намагаються спричинити протеасомну деградацію захисних білків хазяїна, в тому числі NLRP1, але деградація N-кінцевого фрагмента NLRP1, викликана бактеріальними протеолітичними токсинами, звільняє С-кінцевий фрагмент і вивільняє CARD, тим самим дозволяючи олігомеризацію з ASC та активацію NLRP1-інфламасоми з підвищенням продукції IL-1β та IL-18. Таким способом NLRP1 обходить патогенну дію летальних факторів *Bacillus anthracis* та *Shigella flexneri*, за що отримав назву «міні-пастки» для патогенів, але може також реагувати на власні ендегенні протеази організму [12, 30–32]. Протеоліз-залежний механізм активації NLRP1-інфламасоми є неповторним серед інших інфламасом. NLRP1, як і NLRC4, може також безпосередньо залучати каспазу-1 через взаємодію CARD-CARD без участі ASC: при цьому відбувається олігомеризація декількох вивільнених С-кінцевих фрагментів NLRP1, що містять домен CARD та частину FIIND [8, 9, 12, 33]. Також нещодавно описаний специфічний ендегенний інгібітор NLRP1, дипептидилдипептидаза 9 (DPP9), що взаємодіє з автопротеолітичним доменом FIIND NLRP1. Цікаво, що FIIND також знайдено у спорідненому регуляторі інфламасом, CARD8, який виступає інгібітором NLRP3-інфламасом. Каркасна функція DPP9 та його каталітична активність діють синергетично, щоб підтримувати NLRP1 у його неактивному стані та пригнічувати низхідні ефекти активації інфламасоми [34, 35].

NLRP3-асоційоване автозапальне захворювання (NLRP3-associated autoinflammatory disease, NLRP3-AID)

NLRP3-AID, раніше відоме під назвою кріопірин-асоційованих періодичних синдромів (CAPS) [36], наразі розглядається як континуум з трьох фенотипів з відносно розмитими межами, які до визначення причинних генетичних мутацій вважались окремими захворюваннями. Найменш тяжким фенотипом є сімейний холодний автозапальний синдром (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), помірно тяжким — синдром Макла — Велса (Muckle-Wells syndrome, MWS) і найтяжчим — неонатальна мультисистемна запальна хвороба (neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID, або chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome, CINCA). Вони виникають внаслідок доміантних мутацій надбання функції у гені *NLRP3*/*CIAS1* в хромосомі 1, більшість з яких знаходяться в домені NACHT, і мають спільні патогенетичні механізми та низку подібних клінічних проявів [5, 6, 12, 14, 21]. При цьому існує певна кореляція між генотипом і фенотиповою тяжкістю захворювання [7, 34]. Цікаво, що FCAS і MWS є переважно сімейними захворюваннями, а при більшості випадків NOMID виявляється спора-

дична мутація і соматичний мозаїцизм, що, ймовірно, пов'язано з нездатністю до репродукції при тяжкому фенотипі [5, 21, 37].

Мутований білок NLRP3 має знижену здатність до зв'язування з клітинним цАМФ та з CARD8 [1, 7, 38]. Таким чином порушується стабільність автоінгібіторного домену NLRP3, що призводить до автоактивації, яка запускає олігомеризацію з ASC [1], причому утворення інфламасом носить постійний характер [34]. Гіперактивація кріопіринових інфламасом відбувається у відповідь на низькі дози бактеріальних ліпополісахаридів при всіх фенотипах та на охолодження — при FCAS [6].

Поширеність NLRP3-AID оцінюється приблизно в 1–3 : 1 000 000 [21]. Спільні риси для всіх трьох фенотипів включають маніфестацію захворювання в ранньому віці, лихоманку з ознобом, пекучий генералізований висип (нейтрофільну кропив'янку), головний біль та кон'юнктивіт. Унікальні особливості фенотипів включають короткі, часто субфебрильні, епізоди лихоманки тривалістю до 24 годин та спровоковані холодом загострення, іноді — тиреоїдит та кардіоміопатію при FCAS; атаки тривалістю 1–2 доби, гострий асептичний менінгіт та рецидивний афтозний стоматит при MWS; хронічні щоденні симптоми, гепатомегалію, періостит та деформуючу артропатію колінних суглобів з остеоїдною гіперплазією, увеїт, ураження центральної нервової системи (ЦНС), як-то хронічний асептичний менінгіт, підвищення внутрішньочерепного тиску та судоми, затримку розвитку при NOMID. Також олігоартрикулярний артрит, міалгії та артралгії спостерігаються при FCAS та MWS, а епісклерит, набряк диска зорового нерва, абдомінальний біль, лімфаденопатія та прогресуюча нейросенсорна глухота — при MWS та NOMID. Нейтрофільний лейкоцитоз і підвищення маркерів запалення при NOMID можуть мати хронічний характер. При MWS є ризик розвитку амілоїдозу, який без лікування призводить до термінальної стадії ниркової недостатності [5, 6, 37, 39, 40].

Діагностичні критерії для NLRP3-AID (CAPS) були запропоновані Міжнародною організацією випробувань у дитячій ревматології (PRINTO) сумісно з реєстром Eurofever у 2019 році (табл. 1). Зазначені критерії рекомендовано застосовувати за умови наявності щонайменше шестимісячної історії рецидивної активності захворювання, підвищення гострофазних показників (швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ) або сироваткового амілоїду А (CAA)) в період атаки та після проведення диференційної діагностики щодо новоутворень, інфекційних захворювань, аутоімунних станів та інших вроджених порушень імунітету [41, 42].

Європейський альянс асоціацій ревматологів (EULAR) та Американський коледж ревматології (ACR) у рекомендаціях 2021 року щодо діагностики CAPS (NLRP3-AID) рекомендують використовувати розгорнутий загальний аналіз крові, ШОЕ, СРБ та, за можливості, CAA й білок S100 для оцінки системного запалення. Початкові дослідження також повинні включати аудіограму та офтальмологічне обстеження; люмбальна пункція та магнітно-резонансна томографія голови виконуються за клінічними показаннями. Скринінг на наявність амілоїдозу обов'язковий для пацієнтів з тривалим нелікованим системним запаленням. За доступності стандартне секвенування наступного покоління (NGS) рекомендоване для постановки генетичного діагнозу. Секвенування за Сенгером цільового гена (*NLRP3*) можна використовувати при сильній клінічній підозрі на CAPS або для підтвердження результатів NGS. Однак для виявлення деяких соматичних мутацій, які не можуть бути ідентифіковані за допомогою двох попередніх методів, може бути необхідне глибоке секвенування. Пацієнти з варіантами низької пенетрантності в гені *NLRP3* можуть мати клінічні прояви, відмінні від «класичних» фенотипів CAPS; відповідь на лікування та прогноз у таких пацієнтів також можуть відрізнятися [43].

Таблиця 1. Класифікаційні критерії Eurofever/PRINTO для CAPS (NLRP3-AID)

Критерії	Чутливість	Специфічність	Точність
За умови доступності генетичного тестування			
Наявність підтверджуючого генотипу NLRP3* і принаймні одного з нижченаведеного: уртикарна висипка; почервоніння очей (кон'юнктивіт, епісклерит, увеїт); нейросенсорна втрата слуху АБО Наявність генотипу NLRP3, що не є підтверджуючим**, і принаймні двох з нижченаведеного: уртикарна висипка; почервоніння очей (кон'юнктивіт, епісклерит, увеїт); нейросенсорна втрата слуху	1	1	1
За умови доступності лише клінічних даних			
Наявність не менше двох з п'яти: уртикарна висипка; напади, що викликані впливом холоду або стресу; сенсоневральна втрата слуху; хронічний асептичний менінгіт; скелетні аномалії (розростання епіфізів, лобні бугри)	0,80	0,91	0,85

Примітки: CAPS — кріопірин-асоційовані періодичні синдроми; NLRP3-AID — NLRP3-асоційоване автозапальне захворювання; * — патогенні або ймовірно патогенні варіанти; ** — варіант невизначеної значущості (VUS), але слід виключити доброякісні та ймовірно доброякісні варіанти.

Також нещодавно визначені два обмежені автозапальні фенотипи, пов'язані з NLRP3. *Автосомно-домінантна глухота 34* (Deafness autosomal dominant 34, DFN34) є результатом мутацій у домені LRR гена *NLRP3* і характеризується розвитком двобічної сенсоневральної втрати слуху в середньому віці та у частини пацієнтів — системними проявами запалення, тому деякі автори розглядають DFN34 як легкий варіант CAPS. *Снатковий кератит* (Keratitidis fugax hereditaria, KFH) — моногенний автосомно-домінантний стан з виключним ураженням очей без ознак системного запалення, що пов'язаний з мутаціями в домені PYD і наразі описаний лише у фінській популяції [44].

Синдром Маджіда (Majeed Syndrome)

Синдром Маджіда також пов'язаний з надлишковою активацією NLRP3-інфламасом, але, на відміну від NLRP3-AID, вона є вторинною. Синдром як клінічна сутність був описаний ще у 1989 році, але лише у 2017 був визначений ключовий патогенетичний механізм захворювання [45]. Синдром Маджіда виникає внаслідок автосомно-рецесивних мутацій втрати функції у гені *LPIN2*, що кодує фосфатазу ліпін-2, яка каталізує перетворення фосфатидної кислоти на діацилгліцерин у мембрані ендоплазматичного ретикулу та забезпечує ключовий етап метаболізму ліпідів [5, 12]. Ліпін-2 тут є негативним регулятором для NLRP3-інфламасом і контролює надмірне утворення IL-1 β у макрофагах декількома шляхами, включаючи вплив на синтез про-IL-1 β під час праймінгового етапу та пригнічення і K⁺ ефлюксу, що, у свою чергу, перешкоджає олігомеризації ASC і процесингу каспази-1 [45]. Порушення функції ліпін-2 призводить до генерації метаболічних тригерів, як-от холестерину, на які реагують NLRP3-інфламасоми за участю пуринергічного рецептора P2X7 [12, 14].

Синдром Маджіда проявляється стерильним мультифокальним остеомієлітом в зонах росту, неонатальним рецидивуючим остейтом та періодичною лихоманкою. Шкірні прояви варіабельні і включають нейтрофільний пустульбозний дерматит [5, 12]. До переліку можливих симптомів нещодавно було додано біль у животі, рецидивну діарею, отит та вузлувату еритему [46]. Клінічно синдром Маджіда дещо подібний до синдрому дефіциту IL-1Ra (DIRA), але додатково включає вроджену дизеритропоетичну анемію.

Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром 2-го типу (X-linked lymphoproliferative syndrome 2, XLP2)

XLP2, відомий також під назвою *дефіциту Х-зчепленого білка-інгібітора апоптозу* (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP), вперше описаний в 2006 році та зумовлений мутаціями в гені *XIAP/BIRC4*. XLP2 часто розглядається як первинний імунodefіцит, однак автозапальні механізми є суттєвою частиною імунопатогенезу цього синдрому. Так, окрім впливу на адаптивну імунну відповідь через функцію пригнічення апоптозу, XIAP також залучений до активації сигнальних шляхів NF κ B та MAPK, необхідних для реалізації вродженої

імунної відповіді. За участі XIAP відбувається модуляція сигналу рецепторів фактора некрозу пухлини (TNF) 1-го та 2-го типу та негативна регуляція активності NLRP3-інфламасом, що пов'язано з впливом XIAP на убіквітинування кіназ RIPK1/2 (серин-треонінових протеїнкіназ 1 та 2, що належать до сімейства рецептор-взаємодіючих білків) та, відповідно, їх активність. Втрата XIAP призводить до дисрегуляції канонічного шляху активації NLRP3-інфламасом, посилення праймінгу їх компонентів та дезінгібованої передачі сигналу з подальшою гіперпродукцією прозапальних цитокінів сімейства IL-1 та активацією піроптозу [47–50].

Клінічні прояви XLP2, подібно до NLRP3-AID, включають рецидивну лихоманку, увеїт, артрит та гепатомегалію (гепатит). Однак, окрім цього, для XLP2 типовими є запальне захворювання кишечника, вразливість до інфекцій, цитопенія, спленомегалія, гіпогаммаглобулінемія та гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (HLH). У багатьох випадках тригерами HLH виступають інфекції, спричинені вірусами герпесу 4, 5 та 6-го типів. У крові визначаються хронічно підвищені рівні IL-18, що типово і для інших CA33, які маніфестують HLH або синдромом активації макрофагів (MAS), як-от для NLRC4-асоційованого автозапального захворювання (NLRC4-associated autoinflammatory disease, NLRC4-AID) та неонатальної цитопенії з дисгемопоезом, автозапаленням, висипкою та гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом (NOCARH) [47–49].

NLRC4-асоційоване автозапальне захворювання (NLRC4-AID)

Класичні фенотипи включають *автозапалення з інфантильним ентероколітом* (autoinflammation with infantile enterocolitis, AIEFEC) та/або *рецидивуючим синдромом активації макрофагів* (NLRC4-MAS). Водночас у частини пацієнтів презентація може бути м'якшою та подібною до фенотипу FCAS при NLRP3-AID; в такому випадку захворювання позначають як FCAS4. NLRC4-AID пов'язане з автосомно-домінантними мутаціями надбання функції в субдоменах домену NACHT білка-сенсора NLRC4 [14, 21, 51]. Імовірно, що мутації, розташовані в домені NBD та спіральному домені 1 (HD1), створюють прихильність до розвитку AIEFEC та MAS, тоді як мутації в домені WHD пов'язані з менш суворим фенотипом FCAS4 [52, 53]. Також у 2024 році описаний випадок AIEFEC, пов'язаний з мутацією в N-кінцевому домені CARD [52].

Описано декілька випадків соматичних мутацій *NLRC4* в мієлоїдних клітинах та мозаїцизму, що супроводжувалось розвитком автозапалення з артритом, лихоманкою та висипкою, в одному випадку — навіть з початком на сьомому десятиріччі життя [47, 54].

Мутації *NLRC4*, що викликають AIEFEC, впливають на автоінгібіторні домени білка, уможливаючи конститутивну збірку NLRC4-інфламасом з підвищенням продукції IL-1 β та, особливо, IL-18 мієлоїдними клітинами та посиленням піроптического загибелі клітин [4, 21]. Експресія NLRC4 в епітелії кишечника сприяє розвитку тяжкого коліту й зумовлює характерну рису AIEFEC/NLRC4-MAS — дуже суттєво (більш ніж деся-

тикратно порівняно з NLRP3-AID) і хронічно (навіть у періоди між атаками) підвищені сироваткові концентрації IL-18, що відрізняє його від первинного HLH та більшості інфламасомопатій. Так, при мутаціях NLRP3 схильність до MAS не визначена [7, 12, 34]. Водночас, хоча IL-18 і розглядається як ключовий цитокін NLRC4-AID, а макрофаги пацієнтів з NLRC4-MAS виявляються унікально готовими до спонтанної продукції IL-18 [55], своє місце в патогенезі займають і IL-1 β , і IFN- γ [7, 8, 14, 34]. Наразі гіперпродукція IFN- γ , індукована IL-18, розглядається як спільний імунопатологічний шлях, який може призвести до гемофагоцитозу, цитопенії та гіперкоагуляції як при первинному HLH, що викликаний генетичними дефектами цитотоксичності, так і при MAS та HLH при інфекційних та автозапальних захворюваннях [12, 55, 56]. З огляду на те, що певну роль в активації NLRC4 також можуть відігравати дефекти полімеризації актину, обговорюється потенційна роль NLRC4 в патогенезі NOCARD, який пов'язаний з актин-залежною гіперактивацією піринових інфламасом та має спільні клінічні риси з NLRC4-AID у вигляді HLH та надзвичайно високих сироваткових рівнів IL-18 [12].

Клінічні прояви NLRC4-AID залежно від фенотипу можуть включати рецидивну лихоманку, холододу кропив'янку, неспецифічний ентероколіт з раннім початком і варіабельним ступенем тяжкості, артралгії, запалення ЦНС, увеїт, лімфаденопатію та HLH [5, 7, 14]. Розвиток MAS супроводжується панцитопенією, гепатоспленомегалією, коагулопатією, гіперферитинемією, гіпертригліцеридемією та значним підвищенням сироваткових рівнів лактатдегідрогенази, аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази [4, 5, 12]. Деякі пацієнти на додачу до автозапалення демонструють ознаки імунodefіциту [34]. Тригерами тяжких атак NLRC4-AID виступають інфекції, емоційний стрес та депривація сну [55]. У пацієнтів з FCAS4 при біопсії уртикарного висипу виявляються лімфогістіоцитарні інфільтрати та неспецифічні васкулітні ураження без фібриноїдного некрозу, на відміну від нейтрофільного висипу при FCAS/NLRP3 [4, 47].

Сімейний холододовий автозапальний синдром 2-го типу (FCAS2)

FCAS2, асоційований з патогенними варіантами генів *NLRP12* у 19-й хромосомі та клінічно подібний до FCAS/NLRP3, відомий з 2008 року. Автосомно-домінантні мутації втрати функції у функціональних доменах NLRP12 (PYD, NACHT та LRR) призводять до посилення активності каспази-1 з подальшим надмірним виробленням IL-1 β та інших прозапальних цитокінів і до зменшення інгібіції NF κ B — подібно до того, як це відбувається при інших інфламасомопатіях [26, 28]. Наразі описано близько 20 таких мутацій, найпоширенішою є p.F402L [28].

Для FCAS2 характерна лихоманка, яка триває від двох до семи днів та супроводжується підвищенням циркулюючих маркерів запалення, кропив'янкою, болем у животі або діареєю, поліартралгією або артритом та міалгіями. Повідомлялося також про нейросенсорну

втрату слуху, афтозний стоматит, гепатоспленомегалію, неврит зорового нерва та амілоїдоз, що загалом нагадує клінічну маніфестацію кріопіринопатій. При цьому спектр фенотипів, пов'язаних з мутаціями в NLRP12, виявляється широким, а про холододові тригери повідомлялося лише в третині випадків [28].

Автозапальні захворювання, асоційовані з NLRP1

Рецептор NLRP1 був першим каркасним білком з визначеною роллю в утворенні інфламасом, а самі NLRP1-інфламасоми були першими визначеними та молекулярно охарактеризованими інфламасомами. Однак їхні порушення останніми асоціювали із моногенними CA33 у людини [8, 57].

Ген *NLRP1* розташований у 17-й хромосомі. NLRP1 експресується переважно в кератиноцитах, і його аномальна активація створює прозапальне середовище в шкірі та сприяє проліферації епітеліоцитів, тому ураження шкіри є найхарактернішим клінічним проявом NLRP1-асоційованих захворювань [21]. Рecessивні мутації надбання функції між доменами NACHT, LRR та FIIND (R726W, A726G) або автосомно-домінантна мутація безпосередньо в домені автопротеолітичного розщеплення FIIND (P1214G) порушують автоінгібування або автопротеолітичне розщеплення NLRP1, викликаючи синдром, відомий як *NLRP1-асоційоване автозапалення з артритом і дискератозом* (NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis, *NAIAD*) [8, 9, 12, 58], вперше описаний у 2016 році [59]. Зазначені мутації можуть сприяти протеасом-залежній деградації NLRP1, причому деградовані фрагменти NLRP1, що містять CARD-FIIND, створюють каркас, подібний до ASC, при активації інфламасоми [9].

Водночас автосомно-домінантні мутації надбання функції в домені PYD (A54T, A66V, A59P, M77T) призводять до конститутивної збірки NLRP1-інфламасом зі спонтанною гіперпродукцією IL-18 у кератиноцитах і спричиняють локальні передракові захворювання, що уражують епітеліальні тканини, але не характеризуються системним запаленням, такі як множинна самозагоювальна долонно-підшовна карцинома або сімейний хронічний ліхеноїдний кератоз [8, 18, 21, 58]. Крім того, однонуклеотидні поліморфізми з низькою пенетрантністю у NLRP1 були пов'язані із автоімунними захворюваннями, включаючи системний ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак, запальну хворобу кишечника та вітиліго, і були названі асоційованою з вітиліго множинною схильністю до автоімунних захворювань 1-го типу (VAMAS1). Все це вказує на потенційну роль NLRP1 не лише в запаленні, а й у диференціації кератиноцитів, меланоцитів та епітеліальних клітин, та в імунній регуляції [8, 21, 59, 60].

Клінічно NAIAD проявляється як фолікулярний гіперкератоз, очний та ларингеальний дискератоз, оліго- або поліартрит, повторні епізоди лихоманки тривалістю 3–4 доби та підвищення лабораторних маркерів запалення, сироваткових IL-1 β , IL-18 та каспази-1. Також можливі увеїт, абдомінальний біль, гепатоспленомегалія, кропив'янка та автоімунна гемолітична анемія

[14, 58]. Наразі захворювання описано на рівні окремих клінічних випадків і потребує подальшого вивчення.

Зі спонтанною активацією NLRP1-інфласом пов'язаний також моногенний *синдром дефіциту DPP9* (DPP9 deficiency), вперше описаний у людини у 2022 році. Він проявляється затримкою росту, панцитопенією, екземою, інфекціями дихальних шляхів та аномаліями пігментації шкіри та волосся. При цьому внаслідок зменшення інгібіторної дії DPP9 на автопротеолітичний домен FIIND відбувається активація NLRP1 канонічним шляхом з формуванням ASC-залежної інфламасоми [21, 47, 61].

Потенціал біологічної терапії інфласомопатій та інших синдромів посилення сигналу IL-1

Ефективність стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, що традиційно застосовувалися в терапії аутоімунних захворювань, виявилась відносно невисокою при СА33. Лише колхіцин демонстрував суттєві результати в профілактиці атак та амілоїдозу при FMF, підтверджені в клінічних дослідженнях [6, 62]. Ефективність колхіцину при FMF пов'язують з його здатністю посилювати фосфорилування пірину через активацію ГТФази RhoA та деполімеризацію мікротрубочок цитоскелета або з інгібіторним впливом на ASC, що зрештою пригнічує спонтанну активацію піринових інфласом [13, 18, 63]. Однак остаточно механізми дії колхіцину при FMF не з'ясовані. Також незрозуміло, чому при інших піринових інфласомопатіях колхіцин демонструє обмежений ефект (як-от при RAAND) або взагалі неефективний. Наразі колхіцин при FMF застосовується як препарат першого вибору, інші ж засоби є другорядними. При окремих інфласомопатіях, як-от дефіцит мевалонаткінази (MKD) або синдром періодичної лихоманки, імундефіциту і тромбоцитопенії (PFIT), у тяжких випадках можливе використання трансплантації стовбурових клітин [7, 14].

Водночас наразі є можливість таргетного впливу на велику кількість цитокінів або їхніх рецепторів за допомогою моноклональних антитіл, антагоністів рецепторів або білків-приманок, що імітують природні рецептори, включаючи низку інтерлейкінів, TNF- α та IFN- γ , які залучені до патогенезу інфласомопатій [4]. Також можливе прицільне створення препарату точкової дії з урахуванням біології мутації; так, група дослідників, що вперше визначила мутацію та описала синдром втрати рецептора IL-1 (IL-1R) до IL-1Ra (LIRSA), розробила також і терапевтичний засіб IL-1, який зв'яже IL-1 β та IL-1 α , але не IL-1Ra, що чітко відповідає визначеному ними імунопатогенезу захворювання [64].

Зворотною стороною швидкого прогресу у створенні біологічних препаратів є обмежена доступність терапії та тимчасова нестача стандартизації лікування. Особливо це стосується більш рідкісних або нещодавно визначених захворювань, коли ефективність терапії оцінюється на рівні окремих кейс-репортів та їх серій. Проте для більш поширених інфласомопатій (FMF,

MKD, DIRA та NLRP3-AID) існують засновані на доказах стандарти терапії, створені за участі EULAR та ACR [43, 62, 65, 66].

Табл. 2 демонструє зведені дані щодо варіантів таргетної біологічної терапії інфласомопатій. Окремо наведені основні препарати, які мають свідчення ефективності за даними клінічних випробувань або обсерваційних досліджень, або використовуються на основі широкого консенсусу експертів, або включені у відповідні міжнародні рекомендації щодо терапії окремих СА33 [43]. Іншу категорію становлять засоби, які можуть застосовуватись як теоретично обґрунтоване експериментальне лікування або як допоміжна терапія у пацієнтів з окремими фенотипами захворювання.

Відповідно до імунопатогенезу СА33 цієї групи, біологічна терапія переважно спрямована на їх ключовий медіатор запалення, IL-1 β . До спектру анти-IL-1 препаратів, що ефективно застосовуються, входять анакінра, канакінумаб та рілонасепт. Анакінра, препарат короткої дії, представляє собою рекомбінантний гомолог IL-1Ra людини, що конкурентно блокує зв'язування IL-1 α та IL-1 β з IL-1R [6, 67]. Канакінумаб, препарат тривалої дії, є селективним моноклональним антитілом (гуманізований імуноглобулін G1), що специфічно зв'язується з IL-1 β і блокує його взаємодію з IL-1R. Рілонасепт із середньою тривалістю дії — це дизайнерський гібридний (хімерний) білок, що складається з IL-1R і допоміжного білка, пов'язаного з субодиницею Fc імуноглобуліну, що діє як розчинний рецептор-приманка і тим самим запобігає взаємодії IL-1 α , IL-1 β та IL-1Ra з рецепторами клітинної поверхні [1, 6, 62, 67]. Ще одне моноклональне антитіло проти IL-1 β — гевокізумаб — має обмежену кількість даних щодо ефективності при СА33 [68].

При застосуванні анти-IL-1-терапії виражена редукція системного запалення та профілактичний ефект щодо наступних атак визначені (в тому числі в подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях) при FMF, включно з її колхіцин-резистентним фенотипом [13, 65, 66, 69], всьому спектрі NLRP3-AID [6, 43, 70], MKD [67, 70, 71] та DIRA [5, 6, 14, 72]. В одному ретроспективному дослідженні було показано, що навіть однократне застосування анакінри при FMF сприяло клінічно значущому зменшенню тривалості та тяжкості запальної атаки [73]. Також визначена ефективність анти-IL-1-терапії для профілактики системного амілоїдозу, що виникає як ускладнення FMF, NLRP3-AID та MKD [67, 71]. При цьому канакінумаб у переважній більшості досліджень демонстрував переважаючий ефект порівняно з анакінрою, а також мав кращі показники комплаєнсу через меншу частоту застосування [67]. Ефективність рілонасепту не досліджувалась при MKD, але визначена при FMF, DIRA та NLRP3-AID.

У рекомендаціях EULAR/ACR терапія, що блокує IL-1, позначена як опція першого вибору при CAPS, MKD або DIRA, а її застосування рекомендовано ще до підтвердження діагнозу. При цьому при DIRA рекомендовано насамперед використовувати препарати, які блокують як IL-1 α , так і IL-1 β , — анакінру та рілонасепт. Також анакінра розглядається як препарат

вибору при наявності ураження ЦНС при CAPS. Для оптимального контролю захворювання анти-IL-1-терапію необхідно застосовувати тривало, коригуючи дозу та/або частоту введення відносно активності системного запалення та зміни ваги у зростаючого пацієнта. Однак для окремих пацієнтів із FMF, MKD та FCAS з легким перебігом захворювання та нечастими нападами можна застосовувати схеми «за потребою» (починаючи з перших симптомів атаки) [43, 47, 62].

За даними літератури, більшість пацієнтів із синдромом Маджіда, PAAND і NAIAD демонструють добру відповідь на анти-IL-1-терапію із застосуванням анакінри або канакінумабу з істотним зменшенням системних проявів або індукцією повної ремісії, але дані щодо ефективності наразі обмежені серіями клінічних випадків [14, 59, 74, 75]. Також існують поодинокі повідомлення про застосування анакінри в

терапії PSTPIP1-асоційованого мієлоїдного запалення (PAMI), синдрому гангренозної піодермії, акне, серонегативного спондилоартриту з/без гнійного гідраденіту (PASS) та NOCARH [7, 76].

Однак не всі захворювання цієї групи повністю відповідають на терапію, спрямовану на інгібіцію ефектів IL-1 β . При деяких CA33 це пов'язано з відомими особливостями імунопатогенезу, коли інші цитокіни мають більше значення, ніж IL-1 β . Наприклад, застосування анакінри та канакінумабу при дефіциті IL-36Ra (DITRA) з ключовим медіатором IL-36 демонструє дуже варіабельні результати [7, 77]. Також наразі в клінічних дослідженнях оцінюється роль IL-18 як терапевтичної мішені при NLRC4-AID, оскільки показано, що застосування анти-IL-1-терапії не запобігало розвитку MAS, хоча напади лихоманки при AIFEC та FCAS4 реагують на блокаду IL-1 [5, 14, 78].

Таблиця 2. Біологічна терапія інфламасомопатій та інших синдромів посилення сигналу інтерлейкіну 1

Захворювання	Основні засоби	Допоміжні/експериментальні засоби
FMF	Анакінра*, канакінумаб*, рілонасепт	Етанерцепт, адаліумаб, інфліксимаб, тоцилізумаб, тофацитиніб
PAAND	Анакінра, канакінумаб	Адаліумаб, інфліксимаб
MKD	Канакінумаб*, анакінра*	Етанерцепт*, тоцилізумаб
PAID: 1. PAPA 2. PASH, PAMI 3. PASS		Анакінра, канакінумаб, інфліксимаб, адаліумаб, етанерцепт Анакінра, адаліумаб, інфліксимаб Анакінра, секукінумаб
PFIT		Тадекініг альфа
NOCARH		Анакінра
NLRP3-AID (CAPS): 1. FCAS, MWS 2. NOMID	Канакінумаб*, анакінра*, рілонасепт* Анакінра*, канакінумаб*	Тоцилізумаб
Синдром Маджіда	Анакінра, канакінумаб	Інфліксимаб, адаліумаб
NLRC4-AID: 1. AIFEC, FCAS4 2. NLRC4-MAS	Анакінра Анакінра	Тадекініг альфа, емапалумаб
FCAS2		Анакінра, канакінумаб, інфліксимаб, адаліумаб
NAIAD	Анакінра	Етанерцепт
DIRA	Анакінра*, рілонасепт*	Канакінумаб
DITRA		Анакінра, канакінумаб, етанерцепт, адаліумаб, інфліксимаб, секукінумаб, устекінумаб

Примітки: * — засоби, рекомендовані Європейським альянсом асоціацій ревматологів (EULAR) та Американським коледжем ревматології (ACR); AIFEC — автозапалення з інфантильним ентероколітом; CAPS — кріопірин-асоційовані періодичні синдроми; DIRA — дефіцит антагоніста рецептора інтерлейкіну 1; DITRA — дефіцит антагоніста рецептора інтерлейкіну 36; FCAS — сімейний холододовий автозапальний синдром; FCAS2 — сімейний холододовий автозапальний синдром 2-го типу; FCAS4 — сімейний холододовий автозапальний синдром 4-го типу; FMF — сімейна середземноморська лихоманка; MKD — дефіцит мевалонаткінази; MWS — синдром Макла — Веллса; NAIAD — NLRP1-асоційоване автозапалення з артритом і дискератозом; NLRC4-AID — NLRC4-асоційоване автозапальне захворювання; NLRC4-MAS — автозапалення з рецидивуючим синдромом активації макрофагів; NLRP3-AID — NLRP3-асоційоване автозапальне захворювання; NOCARH — неонатальна цитопенія з дисгематопоезом, автозапаленням, висипкою та гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом; NOMID — неонатальна мультисистемна запальна хвороба; PAAND — пірин-асоційоване автозапалення з нейтрофіліїм дерматозом; PAID — PSTPIP1-асоційовані запальні захворювання; PAMI — PSTPIP1-асоційоване мієлоїдне запалення; PAPA — синдром піогенного артриту, гангренозної піодермії та акне; PASH — синдром гангренозної піодермії, акне та гнійного гідраденіту; PASS — синдром гангренозної піодермії, акне, серонегативного спондилоартриту з або без гнійного гідраденіту; PFIT — синдром періодичної лихоманки, імунodefіциту і тромбоцитопенії.

На рівні окремих спостережень рекомбінантний людський ІЛ-18BP, такекінг альфа, показав ефективність у пацієнтів з NLRC4-MAS [12, 78]. Також використання ІЛ-18-блокуючої терапії потенційно може бути виправданим при PFIT та XLP2 [47].

Для інших захворювань, як-от синдром піогенного артрити, гангренозної піодермії та акне (PAPA), синдром гангренозної піодермії, акне та гнійного гідраденіту (PASH) та FCAS2, обмежена відповідь на анти-ІЛ-1-терапію натякає на наявність додаткових механізмів у патогенезі, що потребує подальших досліджень [7, 13, 79]. Так, у більшості пацієнтів з FCAS2 застосування анакінри або канакінумабу спочатку сприяло вираженому зменшенню запалення, але на другому-шостому місяці лікування анакінрою у частини з них визначалось виснаження терапевтичного ефекту препарату. Механізми розвитку такої резистентності поки не визначені [7, 14, 28]. Окремі спостереження при синдромі PASH засвідчують, що застосування анакінри ефективно для контролю артритичних проявів, але загалом сприяє лише частковій ремісії [2].

Блокування ключового цитокіну запального каскаду при CA33, безумовно, виглядає найбільш патогенетично обґрунтованим. Але у випадках, коли вплив на центральний цитокін неможливий або не дає достатнього ефекту, може бути корисним пригнічення окремих низхідних ефектів активації інфламасом або інших залучених цитокінів.

Наприклад, терапія, спрямована на зменшення ефектів TNF, патогенетично більше відповідає іншим категоріям CA33, але може застосовуватись як допоміжний напрям при окремих фенотипах інфламасомопатій або у випадках резистентності до анти-ІЛ-1-терапії. Препарати, що послаблюють ефекти TNF, включають інфліксимаб і адаліумаб (моноклональні TNF-інгібітори) та етанерцепт (рекомбінантний рецептор TNF).

Так, анти-TNF-терапія може призначатись для контролю атак при FMF, зокрема, серед пацієнтів зі стійким суглобовим синдромом або сакроілеїтом [2, 62]. Також показана ефективність етанерцепту, інфліксимабу та адаліумабу в контролі симптомів захворювання при коліхцін-резистентній FMF [1, 80]. Рекомендації EULAR/ACR передбачають можливість застосування анти-TNF-агентів при MKD, якщо анти-ІЛ-1-терапія не дає достатнього ефекту або недоступна [43].

Моноклональні антитіла проти TNF ефективно застосовуються для лікування шкірних проявів синдрому PAPA, тоді як суглобові прояви краще реагують на пригнічення ІЛ-1, але дані є обмеженими через рідкісність захворювання [5, 14, 79]. При застосуванні на рівні окремих клінічних випадків FCAS2, PAMI та NAIAD анти-TNF-терапія показала обмежену ефективність [7, 28, 59]. Щодо застосування при синдромі Маджіда, клінічний досвід поки що суперечливий: у деяких пацієнтів не було отримано клінічно значущої відповіді [5], у деяких — спостерігалась часткова ефективність у випадках рефрактерного остеомієліту [75, 81]. При PAAND адаліумаб демонстрував добрі результати при домінуванні в клінічному фенотипі тяжких шкірних та суглобових проявів, тоді як системне та гастроінтести-

нальне запалення краще контролювалось за допомогою ІЛ-1-блокуючої терапії [13, 14, 74]. У серії клінічних випадків показане успішне використання адаліумабу та інфліксимабу в лікуванні синдрому PASH, яке сприяло клінічній ремісії [2]. Водночас окремі клінічні репорти відмічають відсутність клінічно значущої відповіді на адаліумаб при синдромі PASS [76].

У терапії DITRA застосовується анти-TNF-терапія з частковим ефектом, також певну ефективність демонструють біологічні препарати, націлені на ІЛ-17 або ІЛ-12/23, — секукінумаб (моноклональне антитіло до ІЛ-17A) та устекінумаб (моноклональне антитіло до ІЛ-12 та ІЛ-23), однак дані щодо останніх, хоч і обнадійливі, але дуже обмежені. Доступних препаратів, спрямованих на пригнічення передачі сигналу ІЛ-36, наразі немає; рекомбінантний ІЛ-36Ra ще перебуває в стадії досліджень [5, 34, 77]. В окремих спостереженнях також продемонстрована ефективність секукінумабу в лікуванні синдрому PASS [13, 82].

Пригнічення ефектів IFN- γ може застосовуватись при NLRC4-AID, оскільки патогенетично IFN- γ пов'язаний з ІЛ-18 [6]. Останнім часом тривають клінічні випробування, що визначають безпеку та ефективність моноклонального гуманізованого антитіла проти IFN- γ — емапалумабу — в терапії NLRC4-MAS [12].

Тоцилізумаб — гуманізоване моноклональне антитіло, яке зв'язується з мембранним та розчинним рецепторами ІЛ-6, пригнічуючи ІЛ-6-опосередковану передачу сигналів, — може використовуватись при коліхцін-резистентних фенотипах FMF [1, 80, 83] та в терапії MKD [14, 84] та FCAS [14, 85], якщо блокада ІЛ-1 неефективна або недоступна.

Супресія сигнального шляху янус-кінази/перетворювача сигналу та активатора транскрипції (JAK/STAT), що опосередковує клітинні реакції запалення [86], має потенційне терапевтичне значення для пригнічення запалення при MKD [83, 87, 88]. Також існують окремі повідомлення про успішне застосування інгібітора JAK тофацинібіу для контролю стійких до коліхцину атак FMF [1, 80].

Окрім вже обговорених вище цитокінів та сигнальних шляхів, наразі визначаються інші потенційні мішені таргетної терапії CA33: GSDMD, PSTPIP1/CD2-BP1, каспаза-1, ГТФази Rho, серин-треонінові протеїнкінази PKN1/2, аларміни S100A8/A9 та S100A12, тощо. Окрім моноклональних антитіл або антагоністів рецепторів, перспективними є також низькомолекулярні сполуки, які можуть зв'язуватись з конкретними компонентами інфламасом або інгібувати механізми їх активації чи низхідні ефекти. Так, вище вже були згадані спроби використання інгібіторів JAK для пригнічення сигнального шляху JAK/STAT при FMF та MKD. Наразі проходять клінічні випробування сполук, що здатні порушувати збірку NLRP3-інфламасом шляхом блокування домену NACHT у пацієнтів з NLRP3-AID та іншими запальними захворюваннями, — дапансутрилу, траніласту та оридоніну. Також досліджується ефективність різних прямих та непрямих інгібіторів GSDMD у пригніченні GSDMD-опосередкованого піроптозу, в тому числі при NLRP3-AID та NLRC4-AID [6, 12, 20,

54, 89, 90]. Отже, з огляду на стрімке накопичення даних щодо механізмів автозапалення та постійне розширення можливостей точкового впливу на запальний каскад, спектр біологічних препаратів, що застосовуються в терапії інфламасомопатій, у найближчому майбутньому буде очікувано зростати.

Висновки

Перебіг інфламасомопатій та інших синдромів посилення сигналу IL-1 часто буває тяжким, тому раннє розпізнавання та лікування мають важливе значення для зниження частоти ускладнень та поліпшення якості життя. IL-1-спрямована терапія є ефективною при значній частині захворювань цієї групи, однак деякі фенотипи потребують іншої спрямованості таргетної терапії. Вивчення молекулярних основ імунопатогенезу та розробка нових методів лікування для більшості інфламасомопатій тривають. Водночас дуже важливо, щоб лікарі практичної медицини у випадках рецидивної лихоманки, мультисистемного запалення і недостатнього ефекту від звичайного лікування були пильними щодо САЗЗ і вчасно скеровували пацієнтів до вищих рівнів медичної допомоги для відповідної діагностики та початку специфічного лікування.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана коштом авторів проєкту.

Внесок авторів. Внесок усіх авторів у підготовку статті однаковий.

Список літератури

1. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2020 May;109:102421. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102421.
2. 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.
3. Ніколаєнко В.Б. Алергічні хвороби та автоімунні стани у дітей — сучасні підходи до діагностики та лікування. *Укр. мед. часопис.* 2020;1(135):38-45.
4. Rood JE, Behrens EM. Inherited Autoinflammatory Syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2022 Jan 24;17:227-249. doi: 10.1146/annurev-path-mechdis-030121-041528.
5. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. *Oral Dis.* 2016 Oct;22(7):591-604. doi: 10.1111/odi.12448.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, 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.
16. Zhou L, Todorovic V. Interleukin-36: Structure, Signaling and Function. *Adv Exp Med Biol.* 2021;21:191-210. doi: 10.1007/5584_2020_488.
17. Hikima J, Morimoto N. Evolutionary aspects of inflammasomes. In: Pelegrin P, editor. *Inflammasome Biology.* Academic Press. 2023:235-245. doi: 10.1016/B978-0-323-91802-2.00013-X.
18. 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.
19. 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.
20. Yang Y, Wang H, Kouadir M, Song H, Shi F. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell Death Dis.* 2019 Feb 12;10(2):128. doi: 10.1038/s41419-019-1413-8.
21. 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.
22. 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.
23. Xu Z, Kombe Kombe AJ, Deng S, et al. NLRP inflammasomes in health and disease. *Mol Biomed.* 2024 Apr 22;5(1):14. doi: 10.1186/s43556-024-00179-x.
24. Bauer R, Rauch I. The NAIP/NLRC4 inflammasome in infection and pathology. *Mol Aspects Med.* 2020 Dec;76:100863. doi: 10.1016/j.mam.2020.100863.
25. Kay C, Wang R, Kirkby M, Man SM. Molecular mechanisms activating the NAIP-NLRC4 inflammasome: Implications in infectious disease, autoinflammation, and cancer. *Immunol Rev.* 2020 Sep;297(1):67-82. doi: 10.1111/imr.12906.
26. Tuladhar S, Kanneganti TD. NLRP12 in innate immunity and inflammation. *Mol Aspects Med.* 2020 Dec;76:100887. doi: 10.1016/j.mam.2020.100887.

27. Tuncer S, Fiorillo MT, Sorrentino R. The multifaceted nature of NLRP12. *J Leukoc Biol.* 2014 Dec;96(6):991-1000. doi: 10.1189/jlb.3RU0514-265RR.
28. Wang HF. NLRP12-associated systemic autoinflammatory diseases in children. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022 Feb 5;20(1):9. doi: 10.1186/s12969-022-00669-8.
29. Yu CH, Moecking J, Geyer M, Masters SL. Mechanisms of NLRP1-Mediated Autoinflammatory Disease in Humans and Mice. *J Mol Biol.* 2018 Jan 19;430(2):142-152. doi: 10.1016/j.jmb.2017.07.012.
30. Flemming A. Functional degradation ignites the inflammasome. *Nat Rev Immunol.* 2019 Jun;19(6):349. doi: 10.1038/s41577-019-0169-9.
31. Chui AJ, Okondo MC, Rao SD, et al. N-terminal degradation activates the NLRP1B inflammasome. *Science.* 2019 Apr 5;364(6435):82-85. doi: 10.1126/science.aau1208.
32. Eldeeb MA, Fahlman RP, Esmaili M, Fon EA. When Degradation Elicits the Alarm: N-Terminal Degradation of NLRP1B Unleashes Its Inflammasome Activity. *Mol Cell.* 2019 May 16;74(4):637-639. doi: 10.1016/j.molcel.2019.04.032.
33. Sandstrom A, Mitchell PS, Goers L, et al. Functional degradation: A mechanism of NLRP1 inflammasome activation by diverse pathogen enzymes. *Science.* 2019 Apr 5;364(6435):eaau1330. doi: 10.1126/science.aau1330.
34. Moghaddas F. Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. *Intern Med J.* 2020 Feb;50(2):151-164. doi: 10.1111/imj.14414.
35. Zhong FL, Robinson K, Teo DET, et al. Human DPP9 represses NLRP1 inflammasome and protects against autoinflammatory diseases via both peptidase activity and FIIND domain binding. *J Biol Chem.* 2018 Dec 7;293(49):18864-18878. doi: 10.1074/jbc.RA118.004350.
36. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Nov;77(11):1558-1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212515.
37. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol.* 2013 Jun;147(3):155-74. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.016.
38. Ito S, Hara Y, Kubota T. CARD8 is a negative regulator for NLRP3 inflammasome, but mutant NLRP3 in cryopyrin-associated periodic syndromes escapes the restriction. *Arthritis Res Ther.* 2014 Feb 12;16(1):R52. doi: 10.1186/ar4483.
39. Боярчук О.Р., Волянська Л.А., Ковальчук Т.А., Кінаш М.І. Артрити при первинних імунodefіцітах. Біль. Суглоби. Хребет. 2017;7:15-20. doi: 10.22141/2224-1507.7.1.2017.102433
40. Зайков С.В., Богомолов А.Є., Кириленко Т.В., Гришило А.П. Гостра кропив'янка — актуальна мультидисциплінарна проблема: огляд літератури. Астма та алергія. 2022;3:66-76. doi: 10.31655/2307-3373-2022-3-66-76.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Moltrasio C, Romagnuolo M, Marzano AV. NLRP3 inflammasome and NLRP3-related autoinflammatory diseases: From cryopyrin function to targeted therapies. *Front Immunol.* 2022 Oct 6;13:1007705. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007705.
45. Lordén G, Sanjuán-García I, de Pablo N, et al. Lipin-2 regulates NLRP3 inflammasome by affecting P2X7 receptor activation. *J Exp Med.* 2017 Feb;214(2):511-528. doi: 10.1084/jem.20161452.
46. Chavan PP, Aksentijevich I, Daftary A, et al. Majeed Syndrome: Five Cases With Novel Mutations From Unrelated Families in India With a Review of Literature. *J Rheumatol.* 2021 Dec;48(12):1850-1855. doi: 10.3899/jrheum.201663.
47. 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.
48. Knop J, Spilgies LM, Ruffi S, et al. TNFR2 induced priming of the inflammasome leads to a RIPK1-dependent cell death in the absence of XIAP. *Cell Death Dis.* 2019 Sep 20;10(10):700. doi: 10.1038/s41419-019-1938-x.
49. Mudde ACA, Booth C, Marsh RA. Evolution of Our Understanding of XIAP Deficiency. *Front Pediatr.* 2021 Jun 17;9:660520. doi: 10.3389/fped.2021.660520.
50. Cuny GD, Degterev A. RIPK protein kinase family: Atypical lives of typical kinases. *Semin Cell Dev Biol.* 2021 Jan;109:96-105. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.06.014.
51. Volker-Touw CM, de Koning HD, Giltay JC, et al. Erythematous nodes, urticarial rash and arthralgias in a large pedigree with NLRC4-related autoinflammatory disease, expansion of the phenotype. *Br J Dermatol.* 2017 Jan;176(1):244-248. doi: 10.1111/bjd.14757.
52. Asna Ashari K, Parvaneh N, Mirnia K, et al. Three cases of autoinflammatory disease with novel NLRC4 mutations, and the first mutation reported in the CARD domain of NLRC4 associated with autoinflammatory infantile enterocolitis (AIFEC). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2024 Oct 18;22(1):90. doi: 10.1186/s12969-024-01020-z.
53. Wang L, Wen W, Deng M, et al. A Novel Mutation in the NBD Domain of NLRC4 Causes Mild Autoinflammation With Recurrent Urticaria. *Front Immunol.* 2021 Jun 23;12:674808. doi: 10.3389/fimmu.2021.674808.
54. Wang J, Ye Q, Zheng W, et al. Low-ratio somatic NLRC4 mutation causes late-onset autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2022 Aug;81(8):1173-1178. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221708.
55. 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.
56. Sztajn bok F, Fonseca AR, Campos LR, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome: two rare sides of the same devastating coin. *Adv Rheumatol.* 2024 Apr 16;64(1):28. doi: 10.1186/s42358-024-00370-2.
57. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* 2002 Aug;10(2):417-26. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
58. Sureja NP, Rajasekhar L. Autoinflammation with Arthritis and Dyskeratosis an Inflammasomopathy: Case Report and Review of Literature. *Indian Journal of Rheumatology.* 2022 March;17(1):65-68. doi: 10.4103/injr.injr_17_21.
59. Grandemange S, Sanchez E, Louis-Plence P, et al. A new autoinflammatory and autoimmune syndrome associated with NLRP1 mutations: NAIAD (NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and

dyskeratosis). *Ann Rheum Dis.* 2017 Jul;76(7):1191-1198. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210021.

60. Burian M, Yazdi AS. NLRP1 Is the Key Inflammasome in Primary Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2018 Dec;138(12):2507-2510. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.004.

61. Harapas CR, Robinson KS, Lay K, et al. DPP9 deficiency: An inflammasomopathy that can be rescued by lowering NLRP1/IL-1 signaling. *Sci Immunol.* 2022 Sep 16;7(75):eabi4611. doi: 10.1126/sciimmunol.abi4611.

62. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol.* 2017 Mar 23;8:253. doi: 10.3389/fimmu.2017.00253.

63. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol.* 2016 Aug;17(8):914-21. doi: 10.1038/ni.3457.

64. Wang Y, Wang J, Zheng W, et al. Identification of an IL-1 receptor mutation driving autoinflammation directs IL-1-targeted drug design. *Immunity.* 2023 Jul 11;56(7):1485-1501.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2023.05.014.

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

66. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.

67. 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.

68. Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, et al. Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Autoinflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 17;20(8):1898. doi: 10.3390/ijms20081898.

69. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, et al. Novel therapeutics for the treatment of familial Mediterranean fever: from colchicine to biologics. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Jan;95(1):89-97. doi: 10.1038/clpt.2013.148.

70. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546.

71. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1908-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.

72. Garg M, de Jesus AA, Chapelle D, et al. Rilonacept maintains long-term inflammatory remission in patients with deficiency of the IL-1 receptor antagonist. *JCI Insight.* 2017 Aug 17;2(16):e94838. doi: 10.1172/jci.insight.94838.

73. Cebeci SO, Yildiz M, Gunalp A, et al. The efficacy of a single-dose anakinra injection during disease attack in pediatric familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2024 Nov;44(11):2569-2575. doi: 10.1007/s00296-023-05351-0.

74. Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, et al. A novel Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):2085-2094. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211473.

75. Roy NBA, Zaal AI, Hall G, et al. Majeed syndrome: description of a novel mutation and therapeutic response to bisphosphonates and IL-1

blockade with anakinra. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Feb 1;59(2):448-451. doi: 10.1093/rheumatology/kez317.

76. Kirmizier G, Kılınç EA, Yıldırım NO, Türsen Ü. Successful treatment of PASS syndrome with IVIG and anti-IL-1 treatment: A case report. *Int J Rheum Dis.* 2024 Mar;27(3):e15114. doi: 10.1111/1756-185X.15114.

77. Hospach T, Glowatzki F, Blankenburg F, et al. Scoping review of biological treatment of deficiency of interleukin-36 receptor antagonist (DITRA) in children and adolescents. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019 Jul 8;17(1):37. doi: 10.1186/s12969-019-0338-1.

78. Canna SW, Girard C, Malle L, et al. Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May;139(5):1698-1701. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.022.

79. Wang Y, Wu N, Yu K, Shen M. Case Report: Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, and Acne: A Single-Center Experience and Literature Review. *Front Immunol.* 2021 Oct 22;12:735851. doi: 10.3389/fimmu.2021.735851.

80. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Oct 15;14(1):224. doi: 10.1186/s13023-019-1201-7.

81. Koryllou A, Mejbri M, Theodoropoulou K, Hofer M, Carlomagno R. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Children. *Children (Basel).* 2021 Jun 25;8(7):551. doi: 10.3390/children8070551.

82. Li M, Xiang H, Liang Y, Xue L, et al. Secukinumab for PASS syndrome: A new choice for therapeutic challenge? *Dermatol Ther.* 2022 Jul;35(7):e15507. doi: 10.1111/dth.15507.

83. Hausmann JS. Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases. *Clin Immunol.* 2019 Sep;206:23-32. doi: 10.1016/j.clim.2018.10.016.

84. Rafiq NK, Lachmann H, Joensen F, Herlin T, Brogan PA. Tocilizumab for the Treatment of Mevalonate Kinase Deficiency. *Case Rep Pediatr.* 2018 Aug 26;2018:3514645. doi: 10.1155/2018/3514645.

85. Han JH, Je YJ, Yoon HJ, et al. The First Case Series of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019 Jul;11(4):583-588. doi: 10.4168/aair.2019.11.4.583.

86. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Nov 26;6(1):402. doi: 10.1038/s41392-021-00791-1.

87. Carapito R, Carapito C, Morlon A, et al. Multi-OMICS analyses unveil STAT1 as a potential modifier gene in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis.* 2018 Nov;77(11):1675-1687. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213524.

88. Marino A, Tirelli F, Giani T, Cimaz R. Periodic fever syndromes and the autoinflammatory diseases (AIDs). *J Transl Autoimmun.* 2019 Dec 17;3:100031. doi: 10.1016/j.jtauto.2019.100031.

89. Coll RC, Schroder K, Pelegrin P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2022 Aug;43(8):653-668. doi: 10.1016/j.tips.2022.04.003.

90. Dai Z, Liu WC, Chen XY, et al. Gasdermin D-mediated pyroptosis: mechanisms, diseases, and inhibitors. *Front Immunol.* 2023 May 18;14:1178662. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178662.

Отримано/Received 17.01.2025

Рецензовано/Revised 19.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 21.02.2025

Information about authors

Olha Shvaratska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: olbelava@gmail.com; phone: +380 (95) 682-01-47; <https://orcid.org/0000-0002-3778-4043>

Tina Bordii, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: tinabordiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7828-5593>

Maryna 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>

Olha 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>

Olha 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>

Olha 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>

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

Tetiana 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; phone: +380 (50) 321-42-08; <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

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

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

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

O.V. Shvaratska, T.A. Bordii, M.V. Kalichevska, O.V. Klymenko, O.M. Taran, O.V. Klimova, Ya.V. Vilenskyi, T.K. Mavropulo
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Autoinflammatory diseases.

Part 3: NLRP and NLRC inflammasomopathies. Biologic therapies for inflammasomopathies

Abstract. Inflammasomopathies and other enhanced interleukin (IL)-1 signaling syndromes represent a significant cluster of systemic autoinflammatory diseases (SAIDs) which are monogenic disorders characterized by episodic spontaneous multisystemic inflammation mediated by innate immunity and resulting mainly from inappropriate activation of antigen-independent inflammatory mechanisms without production of autoantibodies. Autoinflammation is currently considered a distinct category of immune dysfunction along with autoimmunity/allergy and immunodeficiency. This scientific review is the third in a series of publications aimed at raising awareness among healthcare professionals regarding the diagnosis and management of SAIDs in children. The review highlights the immunobiological features of inflammasomes containing nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat-containing proteins (NLRs). It also presents the clinical and pathogenetic features of the currently genetically

defined NLRP3-, NLRP12-, NLRP1- and NLRC4-associated inflammasomopathies. The paper also discusses the potential of biologic-targeted therapies for inflammasomopathies which are now considered a key trend in the treatment of SAIDs and based on the molecular immunopathogenesis of the disease. Furthermore, we summarized the current experience of using available biological agents in the treatment of specific inflammasomopathies, namely agents blocking the effects of IL-1, IL-6, IL-17, IL-12/23, interferon-gamma, and tumor necrosis factor. Data were collected through a focused search over the Web of Science, Scopus, PubMed Central®, Google Scholar databases for the past 10 years using the keywords “autoinflammatory diseases”, “autoinflammation”, “inflammasomopathies”, “NLRP”, “NLRC”, “biologic therapies”.

Keywords: autoinflammatory diseases; inflammasomopathies; interleukin 1; biologics; treatment; review



УДК 616.5-001/-002-092-053.2:612.017

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.2.2025.1809>

Гринь О.В.¹, Охотнікова О.М.²

¹Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України, м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Можливі причини, шляхи розвитку та етапи формування atopічного дерматиту у дітей

Резюме. Актуальність. Атопічний дерматит (АД) є поширеним хронічним запальним захворюванням шкіри, що вражає 2,6 % світової популяції (204,05 млн людей), із яких 102,78 млн — діти. АД має складну мультифакторну природу. За сучасними уявленнями, на формування хвороби впливають: генетична предрис-позиція, дисфункція шкірного бар'єра, дисбаланс поверхневої мікрофлори, імунні механізми, харчова алергія та сенсibilізація до аероалергенів. Існує проблема визначення внеску кожного з цих механізмів у розвиток АД.

Мета: проаналізувати та систематизувати сучасні дані щодо етіології, патогенезу й етапів формування АД у дітей. **Матеріали та методи.** Проведено комплексний аналіз сучасних наукових джерел, що стосуються різних аспектів патогенезу АД, включаючи генетичні, імунологічні, мікробіологічні й екологічні чинники. Пев-ний інтерес викликає і можливість внутрішньоутробної харчової сенсibilізації плода. **Результати.** Вста-новлено, що АД має мультифакторну природу із ключовою роллю генетичної предриспозиції, зокрема мутації гена філагрину, яка призводить до порушення бар'єрної функції шкіри. Патогенез включає імунні механізми з переважанням у гострій фазі Т-хелперів II типу та продукцією прозапальних цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13). Дисбаланс мікробіому шкіри та кишечника, епікутанна сенситизація до харчових та аероалергенів, внутріш-ньоутробна сенсibilізація, а також фактори навколишнього середовища (сезон народження, рівень вітаміну D, аерополітанти) є важливими модифікувальними чинниками розвитку АД. **Висновки.** АД є складним і ба-гатофакторним захворюванням, спричиненим комбінацією дії різних патологічних механізмів, що сумарно може сприяти ранньому формуванню АД із клінічною реалізацією хвороби вже у перші роки життя дитини. Провідну роль у формуванні АД відіграє поломка у гені, що кодує синтез білка філагрину. Це, у свою чергу, призводить до дефекту бар'єрних функцій шкіри, через який посилюється трансепідермальна втрата води, що призводить до проникнення у шкіру алергенів, патогенних мікроорганізмів і політантів. Епікутанна сенситизація через альтернований шкірний бар'єр формує харчову алергію, а харчова алергія призводить до загострень АД. Змі-щення імунної відповіді з Т-хелперів I типу на користь Т-хелперів II типу стимулює вивільнення прозапальних цитокінів і сприяє активації загострення АД. Збіднений мікробіом шкіри та кишечника, негативні впливи на організм матері під час вагітності (вживання алкоголю, паління, стрес, аерополітанти) — усе це стимулює розвиток АД у новонародженої дитини. Отже, формування АД є результатом складної взаємодії генетичної предриспозиції, імунної дисрегуляції, значного порушення мікробіому шкіри та кишечника, а також внутріш-ньоутробного впливу негативних факторів, сенсibilізації до харчових та аероалергенів та інших, менш зна-чимих факторів. Розуміння та подальше вивчення цієї взаємодії є необхідним для розробки ефективних підходів до профілактики та лікування АД.

Ключові слова: огляд; атопічний дерматит; епікутанна сенсibilізація; філагрин; мікробіом шкіри, вну-трішньоутробна сенсibilізація

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Гринь Ольга Валеріївна, лікар-алерголог дитячий, Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України, вул. В'ячеслава Чорновола, 28/1, м. Київ, 01135, Україна; e-mail: doctor.olga.gryn@gmail.com; tel.: +380 (66) 227-59-51

For correspondence: Olga Gryn, Pediatric Allergist, National Specialized Children's Hospital "Ohamatdyt" of MHU, Vyacheslava Chornovola st., 28/1, Kyiv, 01135, Ukraine; e-mail: doctor.olga.gryn@gmail.com; phone: +380 (66) 227-59-51

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

Вступ

На atopічний дерматит (АД) страждає 2,6 % популяції Землі (204,05 млн людей). Серед них — 101,27 млн дорослих і 102,78 млн дітей. Жінки частіше хворіють на АД, ніж чоловіки. Хоча статистичних даних із цієї проблеми недостатньо — дані відсутні у 41,5 % країн світу [1].

Якщо розглядати розподіл поширеності АД у світі, то найбільше хворих на АД, за даними S. Barbarot і співавт. [2], реєструється у США — 4,9 %, у Канаді — 3,5 %, у країнах ЄС — 4,4 % і 2,1 % — у Японії.

За даними МОЗ [3], захворюваність на АД в Україні більша, ніж середньосвітова, і становить 10–20 % із невинно зростаючим її рівнем. Це може бути пов'язано з гіпердіагностикою цієї хвороби у маленьких дітей, оскільки статистично високі дані визначені саме для дитячої популяції.

АД — хронічне генетично-детерміноване запальне захворювання шкіри, в основі якого лежить порушення бар'єра шкіри та її здатності до утримання вологості. Захворювання зазвичай дебютує у ранньому віці, супроводжується свербіжем і погіршує якість життя пацієнта.

АД має складну мультифакторну природу. За сучасними уявленнями [4–7], на формування хвороби впливають: генетична предриспови́зність (скхильність), дисфункція шкірного бар'єра, дисбаланс поверхневої мікрофлори, імунні механізми, харчова алергія та сенсibiliзація до аероалергенів. Існує проблема визначення внеску кожного з цих механізмів у розвиток АД.

Фенотипи АД

Нині у світовій науковій спільноті немає єдиної консистентної фенотипової класифікації АД. За даними систематичного огляду 186 досліджень за період із 1966 по 2021 рік [8], пропонується виділяти такі найпоширеніші групи фенотипових варіантів класифікацій:

- 1) за тяжкістю захворювання (легка, середньотяжка, тяжка форми);
- 2) за траєкторією хвороби (наприклад, із раннім початком, із пізнім початком);
- 3) за характерними морфологічними рисами (наприклад, екзема розгинальних поверхонь кінцівок);
- 4) за наявністю історії (анамнезу) герпетичної екземи;
- 5) за наявністю певної значимої риси (наприклад, мутації гена, що кодує синтез білка філагрину (Filaggrin, FLG) [9, 10], або підвищеного рівня загального IgE).

Через значну гетерогенність і відсутність єдиної фенотипової класифікації лікар і науковець можуть використовувати різні варіанти залежно від своїх потреб для персоналізації лікування та покращення стану пацієнта.

Генетична предриспови́зність та порушення бар'єрної функції шкіри

Відповідно до сучасних уявлень [11], у патогенезі АД може бути задіяно близько 70 генів:

- 1) гени епідермального бар'єра;
- 2) гени вродженого й адаптивного імунних механізмів;

3) гени, що кодуєть синтез алармінів, які виробляються кератиноцитами;

4) гени, які регулюють метилювання ДНК;

5) гени, що регулюють метаболізм вітаміну D [11].

Проте світовою науковою спільнотою [12–14] вважається, що одну із провідних ролей у формуванні АД відіграє поломка у гені, який кодує синтез білка філагрину. Цей ген знаходиться на довгому плечі хромосоми 1q21 разом з іншими генами, що відповідають за остаточну диференціацію епідермісу [4]. Близько 9 % усієї європейської популяції є носіями двох незалежних генетично детермінованих варіантів втрати функції філагрину (R510X і 2282del4), які доведено асоційовані з подальшим розвитком АД [15].

Філагрин синтезується у роговому шарі епідермісу (stratum corneum) шляхом протеолізу та дефосфорилування із профілагрину. Роговий шар епідермісу складається з корнеоцитів, оточених ліпідним матриксом. Основою саме для цього ліпідного матриксу і є білок філагрин, що агрегує кератинові нитки корнеоцитів і разом із кількома іншими білками утворює міцну зчеплену структуру клітинної оболонки. Окрім того, при розпаді філагрину утворюється природний зволожувальний фактор (Natural Moisturizing Factor, NMF). Філагрин також відіграє важливу роль у підтримці кислого рН рогового шару, таким чином контролюючи активність епідермальних протеаз. Останні, за умов підвищення рН, викликають десквамацію епідермісу з лущенням шкіри та її запалення через активацію протеазами прозапальних цитокінів — інтерлейкінів IL-1 β , IL-18, IL-33 [16, 11].

Внаслідок дефекту в гені, який кодує філагрин, порушується цілісність епідермального бар'єра, що призводить до підвищення трансепідермальних втрат вологості та спрощеного проникнення подразнювальних факторів у шкіру.

З інших генетичних мутацій, які відіграють роль у розвитку АД, у літературі [17] описано випадки домінантно негативної (DN) мутації у домені 11 гена активації та рекрутингу каспази (CARD11). Це супроводжується комбінованим імунodefіцитом, асоційованим із дефіцитом білка члена сімейства 11 домена рекрутингу каспази [17].

Сучасні уявлення про порушення бар'єрної функції шкіри при АД об'єднують дві протилежні гіпотези порушень епідермального бар'єра: гіпотезу «зсередини — назовні», яка бере за основу імунне запалення у шкірі, що призводить до дисфункції епідермісу, та гіпотезу «зовні — всередину», згідно з якою фактори навколишнього середовища (подразники, алергени) проникають у дисфункційну шкіру та провокують активацію цитокінів [18].

Мішенню при АД є роговий (stratum corneum) і зернистий (stratum granulosum) шари епідермісу. Доведено, що, окрім вже згаданої вище дисфункції власне білка філагрину, дефект його синтезу у пацієнтів із АД асоційований із порушенням синтезу позаклітинного ліпідного пластинчастого матриксу (керамідів, вільних жирних кислот і холестерину) [19].

Відомо, що у роговому шарі шкіри здорової людини переважають довголанцюгові кераміди (від 40 до 60 %)

[19], а у шкірі хворого на АД — коротколанцюгові та ненасичені вільні жирні кислоти, що асоційоване з формуванням коротших ланцюгів керамідів [20].

У зернистому шарі епідермісу представлено два типи кератогіалінів: Р-гранули, збагачені лорикрином, і F-гранули, збагачені філагрином. У дослідженні Н. Jeong et al. [21] показано, що білок RAB25 (Ras-related protein Rab-25) координує дозрівання F-гранул кератогіаліну. Відповідно, у шкірі пацієнтів із АД спостерігається зниження експресії цього протеїну, і ступінь цього зниження корелює з тяжкістю АД [21].

Імунні механізми

Головну роль у патогенезі загострення АД відіграють Т-лімфоцити-хелпери. У гострій фазі хвороби активні Т-хелпери II типу підвищують активність цитокінів — прозапальних інтерлейкінів IL-4, IL-5 та IL-13, які активують еозинофіли та базофіли. IL-4 та IL-13 негативно впливають на диференціацію клітин, знижуючи експресію філагрину, лорикрину, інволюкрину, що, у свою чергу, погіршує бар'єрну функцію шкіри [5]. У хронічній фазі захворювання переважає активність Т-хелперів I типу, які вивільнюють інтерферон гамма (IFN- γ), IL-5 та IL-12.

У розвитку синдрому свербіжу при АД індукторами його виступають IL-31 і IL-33 (експресія останнього на сенсорних нейронах відповідає за свербіж сухої шкіри), а також лейкотрієн-C4 (LT-C4) [22].

Є дані [23], які свідчать про роль автореактивності у хворих на АД. Шляхом метааналізу великої кількості досліджень визначено, що хворі на АД у 38,2 % випадків мали IgE-автоантитіла до епітеліальних клітин, ендотеліоцитів A431, тромбоцитів, фібробластів, кератиноцитів. Цікаво, що наявність таких автоантитіл демонстрували лише пацієнти з АД, а здорові особи (контрольної групи) їх не мали. Позитивний рівень ANA (антинуклеарних антитіл) визначався у 1/5–2/5 пацієнтів із АД [23].

Епікутанна сенситизація

Одним із важливих механізмів розвитку харчової алергії у пацієнтів з АД є епікутанна сенситизація. Це явище згідно з «гіпотезою подвійної алергенної експозиції» зумовлене появою чутливості до харчових та інгаляційних алергенів внаслідок проникнення алергену через пошкоджений, альтерований шкірний бар'єр. Оскільки знайомство з алергеном відбувається не звичним пероральним шляхом, то запускається нетипова імунна відповідь, що надалі формує харчову алергію.

За даними дослідження LEAP (Learning early about peanut allergy), у якому взяли участь 834 малюки з медіаною віку 7,8 місяця і у якому вивчалася, чи може раннє введення арахісу в раціон дитини запобігти подальшому розвитку харчової алергії, встановлено, що тяжка екзема та сенситизація до яйця є значним фактором ризику сенситизації до арахісу. Це можна пояснити теорією черезшкірної сенситизації, оскільки яйце й арахіс не є гомологічно схожими алергенами [24].

На користь теорії черезшкірної сенситизації свідчать також результати нещодавно проведеного у Японії

дослідження PACI (Prevention of Allergy via Cutaneous Intervention — Попередження алергії шляхом шкірної інтервенції). До дослідження було залучено 640 малюків 7–13 тижнів, які вже мали прояви АД і випадковим чином були розподілені на дві групи: діти експериментальної групи отримували емолієнти та топічні глюкокортикостероїди (ГКС) середньої сили на шкіру всього тіла, а також топічні ГКС слабкої сили на обличчя два рази на добу протягом 14 днів, а потім — два рази на тиждень до віку 28 тижнів, а далі, після цього віку, малюкам у раціон харчування вводили куряче яйце і визначали наявність до нього алергічної реакції негайного типу, яка підтверджувалася за результатами оральної провокаційної проби. Дітям порівнювальної групи призначалися емолієнти та топічні ГКС. У дітей експериментальної групи частота розвитку реакції на яйце була на 10 % меншою проти дітей порівнювальної групи, нижчими також були рівні специфічних IgE до яйця, перебіг АД був легшим. Водночас вони мали нижчі показники зросту і маси тіла. Це свідчить про те, що вплив на цілісність шкірного бар'єра при АД може відігравати значну роль у профілактиці розвитку харчової алергії [25].

За даними Данського центру дослідження алергії (The Danish Allergy Research Centre), у якому спостерігали за когортою із 562 дітей від їх народження, лише у 18 (14,8 %) зі 122 дітей з АД розвинулася харчова алергія, підтверджена оральним провокаційним тестом. Слід зазначити, що майже всі діти з підтвердженою харчовою алергією мали АД. Сенситизованими до хоча б одного харчового алергену були 52 % дітей з АД, що корелює з відповідним рівнем сенситизації у здорових дітей без АД [6] і дозволяє зробити висновок про важливість персоналізованого підходу до кожної дитини з метою диференціації сенситизації й істинної харчової алергії, що дозволить уникнути частого застосування необґрунтованих дієт.

У дослідженні N. Ballardini, I. Kull, T. Lind et al. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 — data from the BAMSE birth cohort [26], яке є частиною проекту BAMSE (B — діти, A — алергія, M — довкілля, S — Стокгольм, E — епідеміологія), одним із основних завдань було визначення частоти та характерних особливостей перебігу трьох найбільш поширених алергічних хвороб (АД, бронхіальної астми й алергічного риніту) у дітей із народження до 18 років незалежно від наявності обтяженого з алергії сімейного анамнезу. Під спостереженням перебували 2256 новонароджених із центральної та північно-західної частини Стокгольма, які народилися між лютим 1995 і листопадом 1996 року — 221 дитину із 238 дітей з АД обстежили у віці 2 років. Сенситизацію до хоча б одного алергену виявили у 27 % дітей: до курячого яйця — у 21 %, до арахісу — у 15 %, до коров'ячого молока — у 8 %, до тріски — у 2 %, до пшениці — у 2 % і до сої — у 1 %. Окрім того, скринінг інгаляційної алергії Phadiatop був позитивним у 15 % дітей з АД (переважно у хлопчиків). Ці дані дозволяють запідозрити значну роль у розвитку АД не лише харчових, а й інгаляційних алергенів. Слід зазначити, що, всупереч результатам

деяких інших досліджень, наявність сенсibilізації не впливала на тяжкість АД [27].

За результатами метааналізу 23 рандомізованих досліджень щодо ефективності алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) щодо лікування АД було визначено, що таке лікування, особливо з алергеном кліща домашнього пилу, може значно полегшити перебіг хвороби та покращити якість життя пацієнта. Це вказує на значимість сенсibilізації не лише до харчових, але й до аероалергенів у патогенезі АД [7].

Внутрішньоутробна сенсibilізація

Говорячи про значення алергії у розвитку АД у дітей, неможливо уникнути питання, за рахунок яких механізмів можуть виникати алергічні симптоми у дітей перших місяців життя. І тут постає питання, чи можлива внутрішньоутробна сенсibilізація, тобто поява чутливості до алергенів у плода ще до народження.

Нині можливість пренатальної сенсibilізації до алергенів (трансплацентарна передача IgE від матері до дитини у внутрішньоутробному періоді) вивчена недостатньо. Так, ще у 2010 році M. Joerink et al. визначили наявність у плаценті материнських IgE [28].

R. Msallam et al. (2020) [29] довели, що тучні клітини плода опосередковують постнатальні алергічні реакції, залежні від IgE матері. IgE матері проникають через плаценту і сенсibilізують фетальні мастоцити до можливої дегрануляції під дією повторного контакту з алергеном після народження.

Окрім того, Leticia de las Vecillas et al. у 2021 році [30] встановили факт трансплацентарної сенсibilізації до *Staphylococcus aureus* і висловили думку про можливу значну роль її у захисті малюка від бактеріальних токсинів у перші тижні життя за рахунок IgE-опосередкованої імунної відповіді, яка спричиняє швидку активацію бактерицидних сполук, цитокинів і хемоатрактантів (зокрема, TNF, MCP-1, IL-1 β і CXCL1/2) [30].

Мікробіом шкіри та кишечника

У сучасному світі вже не є новиною, що організм людини тісно взаємодіє з різними видами мікроорганізмів на різних своїх поверхнях, але до кінця не з'ясовано, як саме впливає кожен мікроорганізм.

Шкіра людини на своїй поверхні має велику кількість мікроорганізмів. Вони починають колонізувати її у процесі народження. Так, у немовляти, народженого природним шляхом, на шкірі (й у кишечнику) домінує вагінальний мікробіом матері, а у малюка, який народився шляхом кесаревого розтину, — мікробіом шкіри матері.

Характеризуючи нормальну мікрофлору шкіри людини, варто розглядати окремо сухі (долоні), вологі (згинальні поверхні кінцівок, пах) і жирні (обличчя, груди, спина) ділянки. На шкірі здорової людини у вологих ділянках переважають коринебактерії та стафілококи, у жирних ділянках — пропіонібактерії (кутібактерії), у сухих ділянках — бета-протеобактерії [31, 32].

На поверхні дерми, окрім бактерій, також живуть різноманітні мікрогрибки. У здорової людини на шкірі

53–80 % популяції мікрогрибків представлені грибом *Malassezia*. У пацієнтів із АД виявляли дещо знижений її відсоток, але більше розмаїття інших мікрогрибів (серед яких *Candida albicans*, *Cryptococcus diffluence*, *Cryptococcus liquefacien* та ін.). Слід відзначити, що специфічні IgE-антитіла до цих криптококів виявлялися приблизно у половини хворих на АД [32].

Зі зростанням тяжкості АД збільшується ступінь колонізації шкіри *S. aureus*, а ступінь колонізації *S. epidermidis* зменшується. Окрім того, ступінь колонізації *S. aureus* значно вищий на ділянках запалення, ніж на ділянках здорової шкіри. Ймовірно, це пов'язано з тим, що порівняно зі слабкокислим рівнем рН здорової шкіри рН шкіри пацієнта з АД є майже нейтральним [32, 33]. Атопічна шкіра має збільшену трансепідермальну втрату вологи та збіднений нормальний мікробіом, здатний конкурентно витіснити стафілококи. Такі особливості мікробіому шкіри при АД підіймають питання про можливість корекції балансу мікрофлори атопічної шкіри на користь нормальних бактерій.

Існує вісь взаємодії «кишечник — шкіра», відповідно до якої мікробіом кишечника впливає на шкіру хворого імунним, нейроендокринним і метаболічним шляхами через продукти життєдіяльності бактерій. Існує і зворотна вісь — «шкіра — кишечник». У дослідженні, у якому на шкіру людини впливали ультрафіолетовими променями широкого спектра типу В, зафіксоване збільшення рівня сироваткового вітаміну D, який опосередковано впливав на збагачення мікробіому кишечника. Додавання вітаміну D до раціону харчування не впливало на зміни кишкового мікробіому [34]. І це лише один із прикладів взаємодії шкіри та кишечника.

Хворі на АД мають у кишечнику зменшену кількість лакто- і біфідобактерій, які формують нормальну мікрофлору. У просвіті кишки спостерігається менше мікробне розмаїття. Наявність у мікробіомі *Clostridium difficile* асоційована з вищим ризиком розвитку екземи [35].

Інші модифікувальні фактори

Існують дані [36] на підтвердження того, що сезон народження впливає на частоту розвитку АД у дитини. Так, за результатами метааналізу 9 досліджень із цієї теми у країнах Північної півкулі, виявлено підвищені ризики захворіти на АД при народженні в осінньо-зимовий період. Імовірно, це пов'язано зі зниженим впливом ультрафіолетових променів і щільнішим контактом одягу з ніжною дитячою шкірою.

Роль вітаміну D у розвитку АД нині залишається остаточно не з'ясованою, однак у своєму метааналізі Min Jug Kim et al. [37] показали, що рівень сироваткового вітаміну D був нижчий у хворих на АД, ніж у здорових осіб. Окрім того, у дитячій популяції рівень цього показника зменшувався ще значиміше. У дослідженні Noha O. Mansur et al. [38] було показано, що щоденне застосування вітаміну D у дозі 1600 МО паралельно з використанням топічної ГКС-терапії протягом 12 тижнів мало значуще кращий ефект при тяжких формах АД порівняно із хворими групи плацебо. Karen

Sánchez Armendáriz et al. [39] провели межу по рівню вітаміну D — 20 нг/мл. Хворі, які мали нижчий рівень, гірше відповідали на стандартну терапію та залишалися на рівні помірних або тяжких проявів, тоді як у пацієнтів із вищим рівнем вітаміну D (понад 20 нг/мл) вдалося досягти ремісії стандартними топічними засобами. Ймовірно, це пов'язано з посиленням імунних механізмів у шкірі.

Існують дані [40], що тютюнопаління і вживання алкоголю, вплив поллютантів, депресія і тривога матері під час вагітності збільшують ризик розвитку АД у плода, хоча механізм цього впливу ще вивчається.

У дослідженні K. Guo et al. [41] показано, що короткочасне збільшення у повітрі дрібнодисперсних часточок пилу PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂ and SO₂ (оксиду азоту й оксиду сірки) призвело до збільшення частоти звернень до лікаря із приводу загострень АД. Це, ймовірно, зумовлено безпосереднім проникненням цих часточок у шкіру та їх токсичною дією.

Висновки

АД є складним і багатогранним захворюванням, спричиненим комбінацією дії різних патологічних механізмів, що сумарно формує клінічну картину хвороби.

Провідну роль у формуванні АД відіграє поломка у гені, що кодує синтез білка філагрину. Це призводить до дефекту бар'єрних функцій шкіри, через який посилюється трансепідермальна втрата води, та до проникнення у шкіру алергенів, патогенних мікроорганізмів і поллютантів.

Епікутанна сенситизація через альтерований шкірний бар'єр формує харчову алергію, а харчова алергія призводить до загострень АД.

Змішення імунної відповіді на користь Т-хелперів II типу стимулює вивільнення прозапальних цитокінів і сприяє активації загострення АД.

Збіднений мікробіом шкіри та кишечника, негативні впливи на організм матері під час вагітності (вживання алкоголю, паління, стрес), аерополлютанти — усе це стимулює розвиток АД у новонародженої дитини.

Отже, формування АД є результатом складної взаємодії генетичної predisпозиції, імунної дисрегуляції, значного порушення мікробіому шкіри та кишечника, внутрішньоутробного впливу негативних факторів, сенсibilізації до харчових та аероалергенів та інших, менш значимих факторів. Розуміння та подальше вивчення цієї взаємодії є необхідним для розробки ефективних підходів до профілактики та лікування АД.

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

Список літератури

1. Tian J, Zhang D, Yang Y, Huang Y, Wang L, Yao X, Lu Q. Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Br J Dermatol*. 2023 Dec 20;190(1):55-61. doi: 10.1093/bjd/ljad339. PMID: 37705227.
2. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an

international survey. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1284-1293. doi: 10.1111/all.13401. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29319189.

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 670 від 04.07.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит».

4. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130.

5. Çetinarslan T, Kümpel L, Fölster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis—an update. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1159404. doi: 10.3389/fmolb.2023.1159404. PMID: 37654796; PMCID: PMC10467310.

6. Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindeslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*. 2009;64(7):1023-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x. Epub 2009 Feb 12. PMID: 19220211.

7. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, Pérez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(1):147-158. doi: 10.1016/j.jaci.2022.09.020. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36191689.

8. Bosma AL, Ascott A, Iskandar R, et al. Classifying atopic dermatitis: a systematic review of phenotypes and associated characteristics. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 2022;36(6):807-819. doi: 10.1111/jdv.18008.

9. Brown SJ, Relton CL, Liao H, Zhao Y, Sandilands A, Wilson IJ, et al. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: a population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):940-46. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.013. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18313126; PMCID: PMC6978152.

10. Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):872-7.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.026. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18325573.

11. Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, Trzeciak M, Lange M, Jarczack J, et al. Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6484. doi: 10.3390/ijms21186484. PMID: 32899887; PMCID: PMC7554821.

12. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):36-43. doi: 10.1016/j.anaai.2019.10.008. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622670.

13. Moosbrugger-Martinez V, Leprince C, Méchin MC, Simon M, Blunder S, Gruber R, Dubrac S. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5318. doi: 10.3390/ijms23105318. PMID: 35628125; PMCID: PMC9140947.

14. Furue M. Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5382. doi: 10.3390/ijms21155382. PMID: 32751111; PMCID: PMC7432778.

15. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet*. 2006;38:441-446. doi: 10.1038/ng1767.

16. Kezic S, Jakasa I. Filaggrin and Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:1-7. doi: 10.1159/000441539. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26844893.

17. Desjardins M, Arjunaraja S, Stinson JR, Dorjbal B, Sundaresan J, Niemela J, et al. A Unique Heterozygous CARD11 Mutation Com-

- bines Pathogenic Features of Both Gain- and Loss-of-Function Patients in a Four-Generation Family. *Front Immunol.* 2018;9:2944. doi: 10.3389/fimmu.2018.02944. PMID: 30619304; PMCID: PMC6299974.
18. Facheris P, Jeffery J, Del Duca E, et al. The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol.* 2023;20:448-474. doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00992-4>.
19. Upadhyay PR, Seminario-Vidal L, Abe B, Ghobadi C, Sims JT. Cytokines and Epidermal Lipid Abnormalities in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Cells.* 2023 Dec 8;12(24):2793. doi: 10.3390/cells12242793. PMID: 38132113; PMCID: PMC10741881.
20. Jeroen van Smeden J, Janssens M, Kaye EC, Caspers PJ, Lavrijsen AP, Vreeken RJ, et al. The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients. *Exp Dermatol.* 2014;23(1):45-52. doi: 10.1111/exd.12293. PMID: 24299153.
21. Jeong H, Lee N, Uhm C, et al. RAB25 coordinates filaggrin-containing keratohyalin granule maturation and affects atopic dermatitis severity. *Allergy.* 2023;78:1007-1019. doi: 10.1111/all.15582.
22. Schuler CF 4th, Billi AC, Maverakis E, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1145-1154. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.023. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36428114; PMCID: PMC10164702.
23. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does “autoreactivity” play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1209-1215.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.002. Epub 2012 Mar 10. PMID: 22409986.
24. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Plaut M, Bahnson HT, Mitchell H, et al. Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) Study Team. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):135-43.e1-12. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.015. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23174658.
25. Yamamoto-Hanada K, Kobayashi T, Mikami M, Williams HC, Saito H, Saito-Abe M, et al. PACI Study Collaborators. Enhanced early skin treatment for atopic dermatitis in infants reduces food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(1):126-135. doi: 10.1016/j.jaci.2023.03.008. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36963619.
26. Ballardini N, Kull I, Lind T, Hallner E, Almqvist C, Ostblom E, et al. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from the BAMSE birth cohort. *Allergy.* 2012;67(4):537-44. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02786.x. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22335548.
27. Böhme M, Svensson A, Kull I, Nordvall SL, Wahlgren CF. Clinical features of atopic dermatitis at two years of age: a prospective, population-based case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2001;81(3):193-7. doi: 10.1080/000155501750376294. PMID: 11558876.
28. Joerink M, Rindsjö E, Stenius F, Alm J, Lilja G, Grönlund H, Scheynius A. Evidence for allergen-specific IgE of maternal origin in human placenta. *Allergy.* 2009;64(6):905-12. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01941.x. Epub 2009 Feb 12. PMID: 19220215.
29. Msallam R, Balla J, Rathore APS, Kared H, Malleret B, Saron WAA, et al. Fetal mast cells mediate postnatal allergic responses dependent on maternal IgE. *Science.* 2020;370(6519):941-950. doi: 10.1126/science.aba0864. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33122426.
30. Leticia de Las Vecillas L, Eguiluz-Gracia I, Giovannini M. You might owe your mother more than you think. *Allergy.* 2021;76(10):3236-3237. doi: 10.1111/all.14855. Epub 2021 Apr 25. PMID: 33840097.
31. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29332945.
32. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, Tsuboi R, Nishikawa A, Sugita T. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. *Microbiol Immunol.* 2011;55(9):625-32. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00364.x. PMID: 21699559.
33. Condrò G, Guerini M, Castello M, Perugini P. Acne Vulgaris, Atopic Dermatitis and Rosacea: The Role of the Skin Microbiota — A Review. *Biomedicines.* 2022;10(10):2523. doi: 10.3390/biomedicines10102523. PMID: 36289784; PMCID: PMC9599554.
34. Park DH, Kim JW, Park HJ, Hahn DH. Comparative Analysis of the Microbiome across the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4228. doi: 10.3390/ijms22084228. PMID: 33921772; PMCID: PMC8073639.
35. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol.* 2021;12:720393. doi: 10.3389/fimmu.2021.720393. PMID: 34335634; PMCID: PMC8317022.
36. Calov M, Alinaghi F, Hamann CR, Silverberg J, Egeberg A, Thyssen JP. The Association Between Season of Birth and Atopic Dermatitis in the Northern Hemisphere: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):674-680.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.007. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678290.
37. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016;8(12):789. doi: 10.3390/nu8120789. PMID: 27918470; PMCID: PMC5188444.
38. Mansour NO, Mohamed AA, Hussein M, Eldemiry E, Daifalla A, Hassanin S, et al. The impact of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy on clinical outcomes in patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8(6):e00679. doi: 10.1002/prp.2.679. PMID: 33145984; PMCID: PMC7609811.
39. Sánchez-Armendáriz K, García-Gil A, Romero CA, Contreras-Ruiz J, Karam-Orante M, Balcazar-Antonio D, Domínguez-Cherit J. Oral vitamin D3 5000 IU/day as an adjuvant in the treatment of atopic dermatitis: a randomized control trial. *Int J Dermatol.* 2018;57(12):1516-1520. doi: 10.1111/ijd.14220. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30238557.
40. Narla S, Silverberg JI. The Role of Environmental Exposures in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(12):74. doi: 10.1007/s11882-020-00971-z. PMID: 33047271.
41. Guo Q, Liang F, Tian L, Schikowski T, Liu W, Pan X. Ambient air pollution and the hospital outpatient visits for eczema and dermatitis in Beijing: a time-stratified case-crossover analysis. *Environ Sci Process Impacts.* 2019;21(1):163-173. doi: 10.1039/c8em00494c. PMID: 30632581.

Отримано/Received 12.02.2025

Рецензовано/Revised 10.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 17.03.2025

Information about authors

Olga Gryn, Pediatric Allergist, National Specialized Children's Hospital "Ohrmatdyt" of MHU, Kyiv, Ukraine; e-mail: doctor.olga.gryn@gmail.com; phone: +380 (66) 227-59-51; <https://orcid.org/0009-0006-4886-4619>

Olena Okhotnikova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology, Pediatric Infectious Diseases, Immunology, and Allergology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: eokhotnikova17@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>

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

O.V. Gryn¹, O.M. Okhotnikova²

¹National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of MHU, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Possible causes, ways of development and stages of formation of atopic dermatitis in children

Abstract. Background. Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory skin disease affecting 2.6 % of the global population (204.05 million people), of which 102.78 million are children. Atopic dermatitis has a complex multifactorial nature. According to current understanding, the development of the disease is influenced by genetic predisposition, skin barrier dysfunction, imbalance of surface microflora, immune mechanisms, food allergies, and sensitization to aeroallergens. There is a challenge in determining the contribution of each of these mechanisms to the development of atopic dermatitis. The purpose was to analyze and systematize current data on the etiology, pathogenesis, and stages of atopic dermatitis development in children. **Materials and methods.** A comprehensive analysis of current scientific sources concerning various aspects of atopic dermatitis pathogenesis was conducted, including genetic, immunological, microbiological, and environmental factors. Some interest was given to studying the possibilities of fetal food sensitization. **Results.** It has been found that atopic dermatitis has a multifactorial nature with a key role played by genetic predisposition, particularly mutations in the filaggrin gene, which leads to impaired skin barrier function. The pathogenesis includes immune mechanisms with predominance of T helper 2 cells in the acute phase and production of pro-inflammatory cytokines (IL-4, IL-5, IL-13). Imbalance of skin and gut microbiome, epicutaneous sensitization to food and aeroallergens, intrauterine sensitization, as well as environmental factors (birth season, vitamin D levels, air pollutants) are important modifying factors for the development of atopic dermatitis. **Conclusions.** Atopic dermatitis is a complex and

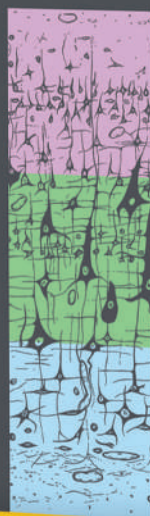
multifaceted disease caused by a combination of various pathological mechanisms, which cumulatively may contribute to the early formation of the disease with clinical manifestation in the first years of a child's life. A leading role in the formation of atopic dermatitis is played by a defect in the gene encoding filaggrin protein synthesis. This, in turn, leads to a defect in the skin barrier functions, through which transepidermal water loss increases, leading to the penetration of allergens, pathogenic microorganisms, and pollutants into the skin. Epicutaneous sensitization through an altered skin barrier forms food allergies, and food allergies lead to exacerbations of atopic dermatitis. The shift of the immune response from T helper 1 cells in favor of T helper 2 cells stimulates the release of pro-inflammatory cytokines and promotes the activation of atopic dermatitis exacerbation. Depleted skin and gut microbiome, negative influences on the mother's body during pregnancy (alcohol consumption, smoking, stress, excessive consumption of potentially allergenic food products), and air pollutants all stimulate the development of atopic dermatitis in the newborn child. Therefore, the formation of atopic dermatitis is the result of a complex interaction between genetic predisposition, immune dysregulation, significant disruption of skin and gut microbiome, as well as intrauterine exposure to negative factors, sensitization to food and aeroallergens, and other less significant factors. Understanding and further study of this interaction is necessary for developing effective approaches to the prevention and treatment of atopic dermatitis.

Keywords: review; atopic dermatitis; epicutaneous sensitization; filaggrin; skin microbiome; intrauterine sensitization

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ТОПІЧНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"



Топічна діагностика — альфа і омега неврологічної науки, це універсальний ключ до успішної роботи кожного фахівця у цій надскладній галузі знань.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

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