

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів
ISSN 2224-0551 (print)
ISSN 2307-1168 (online)

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 20, № 3, 2025

ZASLAVSKY
Publishing house
mif-ua.com

Том 20, № 3, 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, № 3, 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, № 3, 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 14.05.2025 р., протокол № 11

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. 8,25
Зам. 2025-ch-145. 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, № 3, 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 14.05.2025, Protocol № 11

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

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 8.25.

Order 2025-ch-145. 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

3mict

Ювілеї

До ювілею професора
Тетяни Олександрівни Крючко..... 6

Оригінальні дослідження

Дітяр В.А., Галаган А.А., Лук'яненко Д.М., Діагностика легенево-плевральних ускладнень гострої деструктивної пневмонії у дітей	8
Марушко Ю.В., Галушко Б.Л., Московенко О.Д., Чміль А.І. Сенсибілізація до риби, ракоподібних і молюсків у дітей з алергічними станами: клініко-лабораторні та вікові особливості	14
Колоскова О.К., Теслицький О.К., Крецу Н.М., Тарнавська С.І., Власова О.В., Колюбакіна Л.В. Неонатальний сепсис крізь призму кесарського розтину	22
Никитюк С.О., Левенець С.С., Гаріян Т.В., Миронець І.П., Сверстюк А.С. Антибактеріальна терапія хвороби Лайма у дітей	29
Гречуха Є.О., Колачинський Н.М., Іванченко Н.О., Ковальчук А.В., Волоха А.П., Гнилокурченко Г.В. Інтервенція на основі SMS-повідомлень для поліпшення показників вакцинації дітей: попередні результати пілотного проєкту в громадах із низьким рівнем явки на вакцинацію у Львівській області	42

Лікарю, що практикує

Хвороба Вільсона у дитини: непростий шлях до діагнозу (клінічний випадок)..... 48

Огляд літератури

Марушко Ю.В., Дмитришин О.А.,
Бовкун О.А., Іовіца Т.В., Дмитришин Б.Я.
Ацетонемічний синдром у дітей: сучасна
термінологія, особливості патогенезу,
діагностики та лікування 54

Мокія-Сербіна С.О., Шейко С.О.,
Литвинова Т.В., Заболотня Н.І.
Хронічний кашель у дітей:
проблеми діагностики і лікування
на етапі первинної медичної допомоги 62

Рецензії

Рецензія на підручник «Мітохондріальні захворювання» за редакцією професорів
О.Є. Абатурова та Л.А. Дзяк 70

Contents

Jubilees

To the anniversary of Professor
Tetiana Oleksandrivna Kryuchko 6

Original Researches

<i>V.A. Dihtiar, A.A. Halahan, D.M. Lukianenko</i> Diagnosis of pulmonary and pleural complications of acute necrotizing pneumonia in children	8
<i>Y.V. Marushko, B.L. Halushko,</i> <i>O.D. Moskovenko, A.I. Chmil</i> Sensitisation to fish, crustaceans and molluscs in children with allergic conditions: clinical, laboratory and age-related features	14
<i>O.K. Koloskova, O.K. Teslitskyi, N.M. Kretsu,</i> <i>S.I. Tarnavska, O.V. Vlasova, L.V. Kolyubakina</i> Neonatal sepsis through the prism of cesarean section.....	22
<i>S.O. Nykytyuk, S.S. Levenets,</i> <i>T.V. Hariyan, I.P. Mironets, A.S. Sverstiuk</i> Antibacterial therapy for Lyme disease in children	29
<i>Ye.O. Grechukha, N.M. Kolachynskyi, N.O. Ivanchenko,</i> <i>A.V. Kovalchuk, A.P. Volokha, G.V. Gnyloskurenko</i> Short Message Service-based intervention to improve child immunization visit rates: preliminary findings from a pilot activity in communities with low immunization appointment rates in the Lviv Region	42

Practicing Physician

O.M. Babadzhanian, O.V. Shutova, N.V. Pavlenko,
I.G. Solodovnychenko, K.V. Voloshyn
Wilson's disease in a child:
a difficult path to diagnosis (clinical case) 48

Review of Literature

<i>Yu. V. Marushko, O. A. Dmytryshyn, O. A. Bovkun, T. V. Iovitsa, B. Ya. Dmytryshyn</i> Acetonemic syndrome in children: modern terminology, features of pathogenesis, diagnosis and treatment	54
<i>S. O. Mokia-Serbina, S. O. Sheiko, T. V. Litvinova, N. I. Zabolotnya</i> Chronic cough in children: diagnostic problems and management at the stage of primary medical care	62

Reviews

Review of the textbook "Mitochondrial diseases,, edited by Professors A.E. Abaturov and L.A. Dziak	70
--	----

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 за 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.



29 квітня 2025 року свій ювілей у розквіті творчих сил, нових наукових ідей і задумів відзначає доктор медичних наук, професор закладу вищої освіти, завідувачка кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор, видатний лікар-педіатр Полтавщини **Тетяна Олександрівна Крючко**.

Тетяна Олександрівна Крючко у 1978 році закінчила з відзнакою Полтавський медичний стоматологічний інститут за спеціальністю «лікувальна справа» та розпочала свою трудову діяльність як дільничний лікар-педіатр (1979–1982 рр.). Наступні 43 роки її трудової біографії були пов'язані з Полтавським медичним стоматологічним інститутом (нині Полтавський державний медичний університет). Тетяна Олександрівна пройшла шлях від студента, клінічного ординатора, старшого лаборанта, асистента, доцента до доктора медичних наук, професора, а з 2002 року дотепер завідує кафедрою педіатрії № 2. Тетяна Олександрівна Крючко у 2001 році захистила докторську дисертацію «Клініко-патогенетичне обґрунтування системи профілактичних заходів дітям різних

груп радіаційного ризику», науковим консультантом якої була академік Олена Михайлівна Лук'янова. У 2003 році отримала вчене звання «професор».

Основні напрямки наукової діяльності професора Т.О. Крючко пов'язані з актуальними проблемами сучасної педіатрії, що стосуються аспектів діагностики та лікування захворювань гепатобіліарної системи у дітей, генетичних механізмів розвитку алергічних, нефрологічних та гастроентерологічних захворювань. Професор Т.О. Крючко не лише активно генерує наукові ідеї, а й наполегливо і послідовно втілює їх у життя. Вагомий внесок зроблено у вивчення нез'ясованих питань діагностики, лікування, профілактики бронхолегеневої патології, підвищення ефективності своєчасної діагностики нефрологічних і гастроентерологічних захворювань у дітей раннього віку та підлітків, впровадження нових методів лікування. Завдяки цим розробкам збагатились діагностичні можливості соматичних відділень лікувальних установ, у яких розташована кафедра педіатрії № 2. Під керівництвом та при безпосередній участі професора Т.О. Крючко проводяться дослідження з міжнародною

участю. Під час роботи на посаді завідувачки кафедри педіатрії № 2 Т.О. Крючко брала активну участь у виконанні фрагментів фундаментальних та прикладних науково-дослідних робіт МОЗ України, присвячених фармакогенетичним дослідженням.

Протягом багатьох років професор Т.О. Крючко є консультантом дитячих клінік м. Полтави та області. Профіль її лікарської допомоги надзвичайно широкий, вона консультує тяжко хворих дітей з різноманітними захворюваннями, очолює складні лікарські консилиуми. Величезний медичний досвід і притаманна їй глибина аналітичного мислення роблять професора Т.О. Крючко видатним клініцистом. Її консультації, консилиуми є справжньою школою клінічної майстерності.

Уся наукова діяльність Тетяни Олександрівни пов'язана з кафедрою педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету, вона стояла у витоків формування полтавської педіатричної школи, а свій багатий науковий і практичний досвід передає своїм учням. Підсумком багаторічної роботи Тетяни Олександрівни в педіатрії є підготовка 15 кандидатів наук, 2 докторів філософії, 14 магістрів, 14 клінічних ординаторів. Результати наукових досліджень найшли своє відображення більше ніж у 550 наукових роботах, серед яких є монографії, підручники, навчальні посібники, методичні рекомендації, патенти на винаходи, інформаційні листи та галузеві нововведення. Отримані результати наукових досліджень багаторазово доповідались на вітчизняних та зарубіжних наукових форумах.

Професор Т.О. Крючко проводить активну науково-організаційну діяльність, є академіком Академії наук вищої школи України, членом підкомісії сектора вищої освіти Науково-методичної ради Міністерства освіти і науки України, експертом фахової експертизи Центру тестування професійної компетентності фахівців з вищою освітою напрямів підготовки «Медицина» і «Фармація» МОЗ України, членом мультидисциплінарної робочої групи з розробки стандартів медичної допомоги

за напрямом «Педіатрія та неонатологія», позаштатним експертом Національної служби здоров'я України за напрямом «Стаціонарна допомога дітям та дорослим без хірургічних втручань», а також рецензентом й членом робочих груп з розробки педіатричних локальних протоколів ЦСПД КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського», головою Проблемної комісії ПДМУ з фаху «Педіатрія», «Акушерство та гінекологія». Професор Т.О. Крючко є головою Полтавського обласного медичного товариства педіатрів України та членом правління Асоціації педіатрів-гастроентерологів і нутриціологів України, членом редакційної ради та редакційної колегії фахових журналів «Pediatrics. Eastern Europe», «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології», «Wiadomości Lekarskie», «Здоров'я дитини», «Перинатологія і педіатрія», «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина».

Професор Т.О. Крючко багаторазово нагороджувалась почесними грамотами Міністерства охорони здоров'я за вагомий особистий внесок у розвиток охорони здоров'я та високий професіоналізм.

Професор Т.О. Крючко — досвідчений вчений, висококваліфікований педагог, відданий своїй справі клініцист, наставник та порадник молодим науковцям. Їй притаманні високий професіоналізм, інтелігентність, працелюбність, комунікабельність.

Шановна Тетяно Олександрівно, знайте, що ми Вас дуже цінуємо, поважаємо й рівняємося на Вас! Тож прийміть найщиріші вітання з ювілеєм і побажання доброго здоров'я, енергії, бадьорості духу, щастя, благополуччя та миру!

**З глибокою повагою, шаную та вдячністю,
колектив кафедри педіатрії № 2
Полтавського державного
медичного університету,
редакція журналу «Здоров'я дитини» ■**





Діагностика легенево-плевральних ускладнень гострої деструктивної пневмонії у дітей

Резюме. Актуальність. У наш час проблема діагностики та лікування гнійно-деструктивних захворювань бронхолегеневої системи, а також їх профілактики у дітей залишається актуальною, що пов'язано з великою кількістю легенево-плевральних форм і ускладнень гострої деструктивної пневмонії. **Мета:** оцінка діагностичних можливостей ультразвукового дослідження плевральних порожнин і легень у дітей з гострою деструктивною пневмонією для своєчасного виявлення ускладнень і визначення тактики лікування. **Матеріали та методи.** Для поглибленого дослідження було відібрано 41 хвору дитину з гострими гнійно-деструктивними пневмоніями (ГГДП) віком від 1 до 18 років (медіанний вік — 8,5 (5; 14) року), яка проходила стаціонарне лікування на базі КП «Дніпропетровський регіональний медичний центр родинного здоров'я». Усі пацієнти були розділені на дві групи. До першої групи увійшли 20 дітей з ГГДП без ускладнень з боку плевральної порожнини; до другої групи — 21 дитина з ГГДП, ускладненою піофібринотораксом. **Результати.** Обидві групи були статистично порівнянними за віком і статтю ($p > 0,05$). Водночас, на відміну від першої групи, хворі якої надходили до стаціонару в середньому на $8,0 \pm 3,4$ добу від початку захворювання, пацієнти другої групи зазвичай надходили до стаціонару в середньому на $10,4 \pm 3,7$ добу після появи симптомів захворювання ($p < 0,05$), що внаслідок неефективного лікування в амбулаторних умовах сприяло виникненню ускладнень. Застосування УЗД при гострій деструктивній пневмонії дало змогу зменшити променеве навантаження на організм дитини, проводити динамічне спостереження за вогнищем запалення в плевральній порожнині, контроль та вплив на яке підвищує ефективність лікування, що дозволяє скоротити термін перебування хворого в стаціонарі. **Висновки.** Своєчасна діагностика плевральних ускладнень пневмонії і вибір оптимальної тактики лікування сприяють поліпшенню результатів лікування дітей з цією патологією. Упровадження в клінічну практику ультразвукового моніторингу плевральних порожнин у дітей з гострою деструктивною пневмонією за ознакою появи потовщення вісцеральної та парієтальної плеври більше 2,0–2,4 мм дозволяє на ранніх етапах виявити ускладнення, уточнити діагноз і тактику лікування, запобігти розвитку деструктивних змін у плевральній порожнині.

Ключові слова: гостра деструктивна пневмонія; ускладнення; діагностика; діти

Вступ

У наш час проблема діагностики та лікування гнійно-деструктивних захворювань бронхолегеневої системи, а також їх профілактики у дітей залишається актуальною. Пов'язано це з великою кількістю легенево-плевральних форм і ускладнень гострої деструктивної пневмонії, що супроводжуються піофібринотораксом, який призводить до спайкоутворення в плевральній порожнині та подальшої інвалідизації цієї

категорії хворих унаслідок стійкого порушення дихальної функції [1–4].

Зважаючи на це, актуальним з метою діагностики та лікування гострої деструкції легень є вивчення та аналіз даних променевих методів діагностики [5].

Добре відомо, що в діагностиці плеврального випоту основне значення має комплексний підхід: рентгенологічне й ультразвукове дослідження, мультиспінальна комп'ютерна томографія.

Завданням нашого дослідження є проведення аналізу ефективності вищенаведених діагностичних методів у діагностиці та контролі за динамікою лікування дітей, хворих на гостру деструкцію легень.

Рентгенологічний метод залишається провідним у діагностиці плевритів, але його можливості виявляються обмеженими діагностичними можливостями рентгенографії. Так, при рентгенологічному дослідженні можна виявити наявність рідини в плевральній порожнині, але її характер та обсяг вірогідно визначити неможливо. Саме тому для визначення кількості та характеру випоту зазвичай використовується діагностична плевральна пункція.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія дає змогу визначити структуру та обсяг плевального вмісту, визначити характер уражень паренхіми легень, але променеве навантаження під час використання цього методу дослідження в рази більше, ніж при звичайному рентгенологічному дослідженні, що не дозволяє використовувати цей метод з метою спостереження за динамікою запального процесу в легенях та плевральній порожнині.

Розвиток сучасних медичних технологій, впровадження в клінічну практику ультразвукового дослідження (УЗД) розширило можливості діагностики плевритів різної етіології. На відміну від рентгенологічних методів УЗД можливо використовувати для виявлення змін у плевральних порожнинах з визначенням структури та обсягу вільної рідини, стану парієтального та вісцерального листків плеври, що істотно зменшує променеве навантаження.

Мета дослідження: оцінка діагностичних можливостей ультразвукового дослідження плевральних порожнин і легень у дітей з гострою деструктивною пневмонією для своєчасного виявлення ускладнень і визначення тактики лікування.

Матеріали та методи

Для поглибленого дослідження було відібрано 41 хвору дитину з гострими гнійно-деструктивними пневмоніями (ГГДП) віком від 1 до 18 років (медіанний вік — 8,5 (5; 14) року), яка проходила стаціонарне лікування на базі КП «Дніпропетровський регіональний медичний центр родинного здоров'я». Усі пацієнти були розділені на дві групи. До першої групи увійшли 20 дітей з ГГДП без ускладнень з боку плевральної порожнини; до другої групи — 21 дитина з ГГДП, ускладненою піофібринотораксом.

У цій роботі для раннього виявлення патологічних змін з боку легеневої тканини та вісцерального й парієтального плевральних листків використовували клінічні настанови з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини та клінічні протоколи.

В обох групах пацієнтам виконувалась загальноклінічна та біохімічна діагностика для моніторингу запальних змін організму за стандартними протоколами при надходженні в стаціонар, на етапах лікування та при виписці, проводилось рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини, у більш складних ви-

падах ($n = 6$) — мультиспіральна комп'ютерна томографія.

Усім хворим обох груп проводився моніторинг стану плевральних порожнин за допомогою УЗД у гострому періоді кожні дві доби. Органи грудної клітки досліджували конвексними датчиками частотою 3,5–12,0 МГц залежно від віку дітей і особливостей статури, у режимі реального часу, без попередньої підготовки хворого. Дослідження виконувалося з обох боків грудної клітки за стандартними топографо-анатомічними лініями: навколохребцевими, лопатковими, паховими, середньоключичними та грудинними. Особлива увага зверталася на визначення структури та обсягу вільної рідини, а також на стан парієтального та вісцерального листків плеври, їх товщину та інші особливості.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакетів програм Statistica v. 6.1 (StatSoft Inc., USA, № AGAR909E415822FA) та MedCalc Software trial version 23.1.3 (MedCalc Statistical Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2025). При нормальному законі розподілу кількісних змінних застосовували параметричні характеристики та методи аналізу: середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (SD), критерій Стюдента для незалежних вибірок (t). Для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували медіану (Me), квартилі (25 %; 75 %) та U -критерій Манна — Уїтні. Категоріальні змінні характеризували абсолютною кількістю та відсотками, порівняння між групами проводили за критерієм Пірсона (χ^2). Для оцінки діагностичної ефективності показників УЗД парієтального та вісцерального листків плеври як предикторів ускладнень і визначення тактики лікування виконували ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) з 95% довірчим інтервалом (DI), визначенням оптимальної точки відсікання та відповідними їй показниками чутливості та специфічності. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати та обговорення

Загальна характеристика пацієнтів груп дослідження на момент госпіталізації наведена у табл. 1.

Обидві групи були статистично порівнянними за віком і статтю ($p > 0,05$). Водночас, на відміну від першої групи, хворі якої надходили до стаціонару в середньому на $8,0 \pm 3,4$ добу від початку захворювання, пацієнти другої групи зазвичай надходили до стаціонару в середньому на $10,4 \pm 3,7$ добу після появи симптомів захворювання ($p < 0,05$), що внаслідок неефективного лікування в амбулаторних умовах сприяло виникненню ускладнень.

Загальний стан хворих при надходженні до стаціонару оцінювався як тяжкий. Правобічну ГГДП мали 16 (39,0 %) хворих (45,0 % у першій і 33,3 % — у другій групі), лівобічну — 19 (46,3 %) пацієнтів (45,0 і 47,6 % відповідно по групах), двобічну — 6 (14,6 %) хворих (10,0 і 19,0 % відповідно), без вірогідних відмінностей між групами ($p > 0,05$).

При загальноклінічному і біохімічному дослідженні крові у хворих обох груп при надходженні в клініку відмічалось підвищення рівнів лейкоцитів, ШОЕ, С-реактивного протеїну (табл. 2), які змінювались до нормальних значень у міру купірування запального процесу, що свідчило про активність запального процесу в організмі дитини в цілому. Зважаючи на відсутність суттєвих розбіжностей між групами дослідження за показниками крові та їх динамікою при пневмонії, можна дійти висновку, що вони не можуть об'єктивно відображати наявність запальних змін у плевральній порожнині.

При проведенні рентгенологічного дослідження органів грудної клітки у дітей з ГГДП наявність випоту у плевральну порожнину зафіксована у 22 (53,7 %) пацієнтів, з них у 7 (35,0 %) дітей першої групи і у 15 (71,4 %) пацієнтів другої групи ($p < 0,05$). Рентгенологічні ознаки пневмотораксу визначено в 3 (7,3 %) випадках. При цьому у більшості хворих першої групи (60,0 %) рентгенологічних ознак будь-яких ускладнень з боку плевральної порожнини не виявлено (табл. 3).

Натомість ультразвукове дослідження органів грудної порожнини в гострому періоді гнійно-деструктив-

ної пневмонії дозволило не тільки виявити наявність вільної рідини в плевральних порожнинах у більшість хворих обох груп (34 випадки — 82,9 %), але й уточнити її кількість. При цьому не встановлено вірогідних відмінностей між групами дослідження за частотою, локалізацією та обсягом рідини ($p > 0,05$), що також свідчить про невисоку інформативність цих показників як вірогідних діагностичних маркерів наявності суттєвих ускладнень з боку плевральних порожнин при ГГДП.

З метою пошуку нових діагностичних критеріїв плевральних ускладнень при ГГДП у дітей нами виконувався ультразвуковий моніторинг стану парієтального та вісцерального листків плеври, їх товщини та інших особливостей на різних етапах госпіталізації і лікування.

При проведенні УЗД у 20 дітей з неускладненою пневмонією (перша група) відзначалися зміни з боку листків парієтальної плеври. На «здоровій» стороні товщина листків парієтальної плеври в середньому становила $0,98 \pm 0,11$ мм, вісцеральної плеври — $0,96 \pm 0,08$ мм. З боку пневмонії відзначалося збільшення товщини листків парієтальної плеври в се-

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів груп дослідження

Показник		Група 1 — ГГДП без ускладнень (n = 20)	Група 2 — ГГДП, ускладнена піюфібрино-тораксом (n = 21)	Відмінності між групами (p)
Вік, роки, Ме (25 %; 75 %)		9 (6; 14)	7,5 (4; 13)	0,326
Стать, абс./%	жіноча	6/30,0	11/52,4	0,146
	чоловіча	14/70,0	10/47,6	
Термін госпіталізації, доба, M ± SD		8,0 ± 3,4	10,4 ± 3,7	0,038
Сторона ураження, абс./%	права	9/45,0	7/33,3	0,623
	ліва	9/45,0	10/47,6	
	обидві	2/10,0	4/19,1	

Таблиця 2. Загальноклінічні і біохімічні показники крові у пацієнтів груп дослідження при надходженні до стаціонару, Ме (25 %; 75 %)

Показник	Група 1 — ГГДП без ускладнень (n = 20)	Група 2 — ГГДП, ускладнена піюфібринотораксом (n = 21)	Відмінності між групами (p)
Гемоглобін, г/л	116 (104; 125)	120 (111; 126)	0,489
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,29 (3,71; 4,63)	4,23 (3,86; 4,58)	0,978
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	13,7 (9,6; 17,9)	20,7 (11,4; 22,9)	0,050
Паличкоядерні нейтрофіли, %	5,0 (2,0; 7,0)	6,0 (3,0; 9,0)	0,207
Сегментоядерні нейтрофіли, %	64,5 (53,5; 69,0)	69,0 (60,0; 71,0)	0,215
Еозинофіли, %	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,176
Лімфоцити, %	21,0 (13,5; 28,0)	19,0 (11,0; 26,0)	0,522
Моноцити, %	7,5 (5,0; 9,5)	5,0 (2,5; 8,0)	0,050
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	409,5 (290,5; 565,0)	312,5 (260,0; 496,0)	0,279
ШОЕ, мм/год	23,0 (6,0; 40,0)	26,0 (10,0; 38,0)	0,571
СРП, мг/л	72,0 (36,0; 96,0)	62,0 (27,0; 98,0)	0,341
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,5; 5,6)	5,7 (5,0; 6,1)	0,048

редньому до $2,00 \pm 0,29$ мм, вісцеральної плеври — до $1,70 \pm 0,23$ мм.

При гострій деструктивній пневмонії, ускладненій піофібринотораксом, у 21 дитини (друга група) у всіх вікових групах відзначалося, що з боку «здорової» плевральної порожнини товщина листків парієтальної плеври в середньому становила $1,03 \pm 0,10$ мм, вісцеральної плеври — $1,00 \pm 0,10$ мм. З боку запалення відзначалося значне потовщення листків парієтальної плеври до $4,49 \pm 0,58$ мм, вісцеральної плеври — до $4,29 \pm 0,61$ мм. При цьому обидві групи були статистично однорідними за показниками товщини листків парієтальної і вісцеральної плеври з боку «здорової» плевральної порожнини ($p = 0,136$ і $p = 0,167$ відповідно), тоді як товщина листків плеври у хворих з ускладненою піофібринотораксом ГГДП була суттєво вищою ($p < 0,001$).

Це дозволило розглядати показники товщини листків парієтальної і вісцеральної плеври як предиктори розвитку плевральних ускладнень при пневмонії у дітей і брати їх до уваги при виборі відповідної тактики лікування. Високий діагностичний потенціал зазначених показників підтверджений результатами проведеного ROC-аналізу. Встановлено, що підвищення товщини парієтальної плеври понад 2,4 мм, а товщини вісцеральної плеври понад 2 мм з високою ймовірністю свідчить про утворення фібринозних нашарувань та появу патологічного вмісту в плевральній порожнині ($AUC = 1,0$, 95% ДІ 0,914–1,0, чутливість — 100 %, специфічність — 100 % ($p < 0,001$)) (рис. 1).

У першій групі хворих випіт у плевральній порожнині здебільшого визначався в незначних кількостях, без включень, на листках плеври нашарувань не визначалося (рис. 2). Безумовно, на цій стадії за-

Таблиця 3. Результати рентгенологічного і ультразвукового досліджень плевральних порожнин у пацієнтів досліджуваних груп при надходженні до стаціонару

Показник		Група 1 — ГГДП без ускладнень (n = 20)	Група 2 — ГГДП, ускладнена піофібринотораксом (n = 21)	Відмінності між групами (p)
Дані рентгенологічного дослідження				
Вміст плевральних порожнин, абс./%	відсутній	12/60,0	4/19,0	0,007
	випіт	7/35,0	15/71,4	0,019
	газ	1/5,0	2/9,5	0,578
Дані УЗД				
Вільна рідина у плевральній порожнині, абс./% або Me (25%; 75%), мл	немає	4/20,0	3/14,3	0,627
	справа	9/45,0	6/28,6	0,275
		70 (15; 300)	150 (25; 400)	0,192
	зліва	5/25,0	8/38,1	0,368
		40 (8; 60)	130 (25; 260)	0,176
	двобічно	2/10,0	4/19,0	0,413

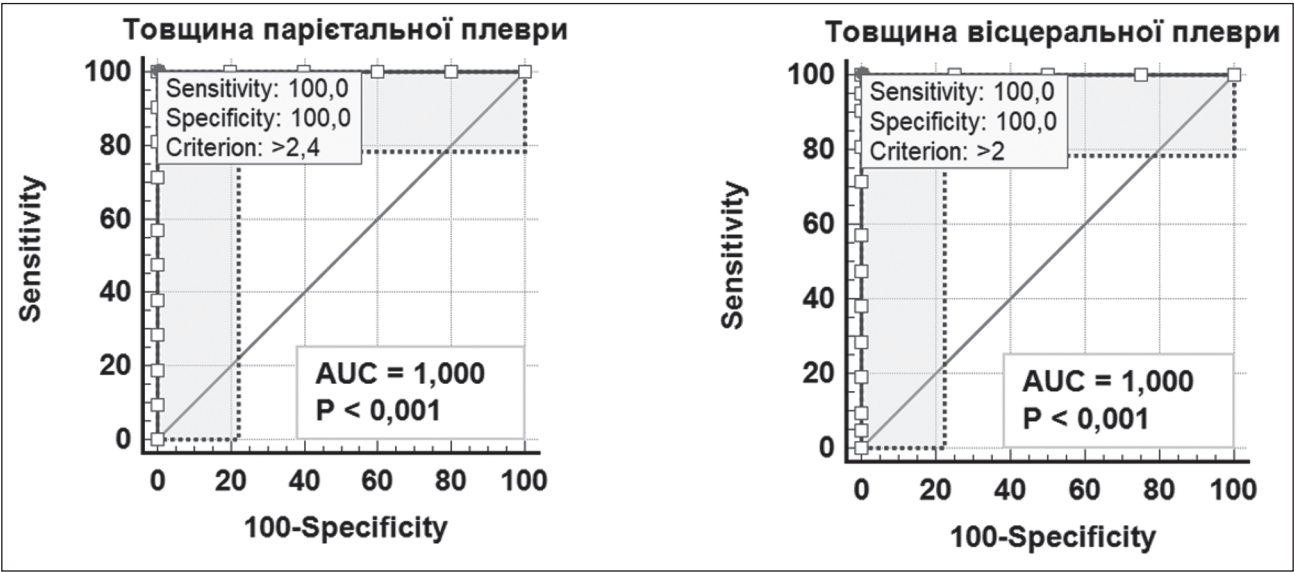


Рисунок 1. ROC-криві показників товщини парієтальної і вісцеральної плеври для діагностики ускладненого піофібринотораксом перебігу ГГДП

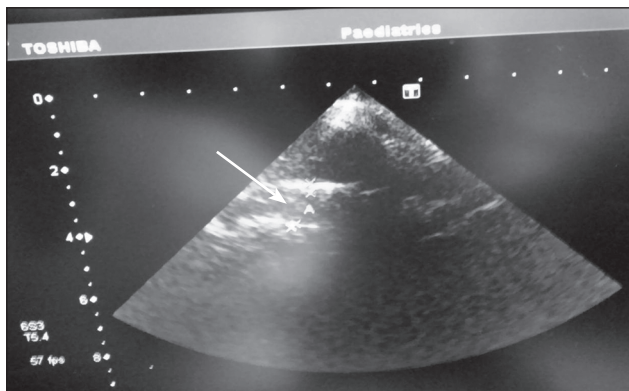


Рисунок 2. Сонограма хворого В. МКСХ № 7791, з діагнозом «гостра правобічна пневмонія». Листки парієтальної та вісцеральної плеври не потовщені (до 1,5 мм), без плевральних нашарувань, з незначною кількістю однорідної, без включень плевральної рідини

палення хворим застосовували тільки консервативне лікування.

Хворі другої групи при обстеженні, крім неоднорідного за оптичними характеристиками випоту в плевральних порожнинах, мали потовщення листків плевральної порожнини фібринозними нашаруваннями. У цих випадках сонологічне дослідження, проведене дітям з легенево-плевральними ускладненнями пневмоній, дозволило уточнити показання до мініінвазивних методів лікування. Потовщення листків вісцеральної та парієтальної плеври більше 2 мм вважали показанням для проведення торакоскопичної санації плевральної порожнини з метою профілактики подальшого утворення фібринозних нашарувань та появи патологічного вмісту в плевральній порожнині у хворих на гостру деструктивну пневмонію дітей (рис. 3). У всіх випадках у клініці при необхідності санації плевральної порожнини після торакоцентезу у разі неможливості ефективно її санувати ми віддавали перевагу торакоскопії над торакотомією, що дозволяло візуалізувати зміни в плевральній порожнині та санувати її з найменшим травматичним впливом.

Вчасно запідозрити та діагностувати початок розвитку піофібринотораксу можливо при застосуванні ультразвукового дослідження плевральних порожнин.

Таким чином, застосування УЗД при гострій деструктивній пневмонії зменшує променеве навантаження на організм дитини, дозволяє проводити динамічне спостереження за вогнищем запалення в плевральній порожнині, контроль та вплив на яке підвищує ефективність лікування, що дозволяє скоротити термін перебування хворого в стаціонарі.

Висновки

1. УЗД плевральних порожнин і легень — один з найдоступніших і простих методів дослідження при лікуванні дітей з деструктивною пневмонією, що не має променевого навантаження на дитину і може застосовуватися на етапах діагностики і лікування.

2. Своєчасна діагностика плевральних ускладнень пневмонії і вибір оптимальної тактики лікування спри-

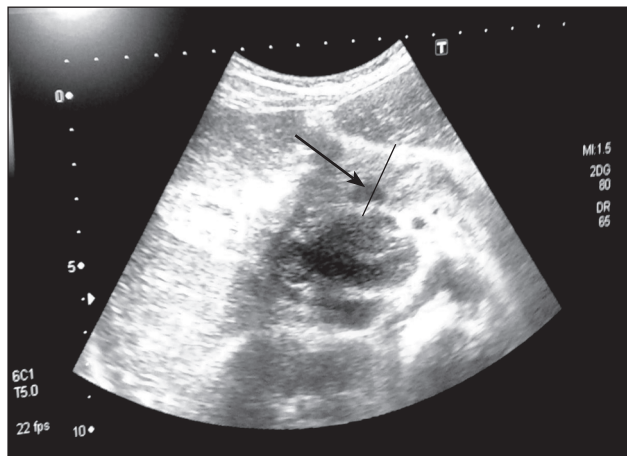


Рисунок 3. Сонограма хворого В., МКСХ № 2494, з діагнозом «гостра правобічна пневмонія». Листки парієтальної та вісцеральної плеври потовщені (до 2,5–3 мм), з плевральними нашаруваннями, зі значною кількістю неоднорідної, з включеннями плевральної рідини та деструктивними змінами в кортикальній зоні легені

яють поліпшенню результатів лікування дітей з цією патологією.

3. Впровадження в клінічну практику ультразвукового моніторингу плевральних порожнин у дітей з гострою деструктивною пневмонією за ознакою появи потовщення вісцеральної та парієтальної плеври більше 2,0–2,4 мм дозволяє на ранніх етапах виявити ускладнення, уточнити діагноз і тактику лікування, запобігти розвитку деструктивних змін у плевральній порожнині.

У перспективі подальших досліджень у цьому напрямку стане можливим прогнозування перебігу гострої гнійно-деструктивної пневмонії у дітей та визначення стадійності змін у плевральній порожнині за допомогою ультразвукового дослідження плевральних порожнин.

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

Список літератури

1. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care, 2021.
2. De Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet*. 2020;396(10253):786–798.
3. AlOmran HI. Unilateral double round pneumonia in a child: A case report and literature review. *Radiol Case Rep*. 2021;16(11):3266–3269.
4. Галаган А.А., Дігтяр В.А., Лук'яненко Д.М. Гостра деструктивна пневмонія та піофібриноторакс в експерименті. *Хірургія дитячого віку (Україна)*. 2023;3(80):21–26.
5. Галаган А.А., Лук'яненко Д.М., Савенко М.В. Ультразвукова діагностика плевральних ускладнень гострої деструктивної пневмонії у дітей. *The XXIV International Scientific and Practical Conference "Current scientific opinions on the development of current education"*, June 19–21, 2023, Milan, Italy. P. 132–135.

Отримано/Received 30.03.2025

Рецензовано/Revised 07.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 28.04.2025

Information about authors

Valerii Dihtiar, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Orthopedics, Traumatology and Otorhinolaryngology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: vdihtiar2017@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3182-2512>

Andrii Halahan, Assistant, Department of Pediatric Surgery, Orthopedics, Traumatology and Otorhinolaryngology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: agalagan29@gmail.com; phone: +380 (67) 934-21-49; <https://orcid.org/0000-0002-0249-226X>

Dmytro Lukianenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery, Orthopedics, Traumatology and Otorhinolaryngology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: medfarm@dmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8245-2208>

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.

V.A. Dihtiar, A.A. Halahan, D.M. Lukianenko
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Diagnosis of pulmonary and pleural complications of acute necrotizing pneumonia in children

Abstract. Background. Nowadays, the problem of diagnosis and treatment of purulent destructive diseases of the bronchopulmonary system, as well as their prevention in children, remains relevant, which is associated with a large number of pulmonary and pleural forms and complications of acute necrotizing pneumonia. The purpose of the study was to assess the diagnostic capabilities of ultrasound of pleural cavities and lungs in children with acute necrotizing pneumonia for timely detection of complications and choosing treatment strategy. **Materials and methods.** Forty-one children with purulent necrotizing pneumonia (PNP) aged 1 to 18 years (median age of 8.5 (5; 14) years) underwent inpatient treatment at the CE “Dnipropetrovsk Regional Medical Center of Family Health”. All patients were divided into two groups. The first group included 20 participants with acute PNP without pleural complications; the second group included 21 children with acute PNP complicated by pyofibrinotorax. **Results.** Both groups were statistically comparable by age and gender ($p > 0.05$). At the same time, unlike the first group of patients who were admitted to the hospital on average 8.0 ± 3.4 days after the onset

of a disease, children from the second group were usually admitted on average 10.4 ± 3.7 days after the onset of disease symptoms ($p < 0.05$), which, due to ineffective treatment on an outpatient basis, contributed to complications. The use of ultrasound in acute necrotizing pneumonia allowed for reduction of radiation exposure on the body of a child, dynamic monitoring of the focus of inflammation in the pleural cavity, control and influence on which increases the effectiveness of treatment that helped shorten length of stay in the hospital. **Conclusions.** Timely diagnosis of pleural complications in pneumonia and the choice of optimal strategy improve treatment outcomes in children with this pathology. The introduction to clinical practice of ultrasound monitoring of pleural cavities in children with acute necrotizing pneumonia, namely the appearance of the thickening of visceral and parietal pleura above 2.0–2.4 mm, allows for early detection of complications, specifying the diagnosis and treatment strategy, and prevention of destructive changes in the pleural cavity.

Keywords: acute necrotizing pneumonia; complications; diagnosis; children

Сенсибілізація до риби, ракоподібних і молюсків у дітей з алергічними станами: клініко-лабораторні та вікові особливості

Резюме. Актуальність. В останні десятиліття відмічається постійне зростання проявів харчової алергії серед дитячого населення, а також кількості сенсибілізованих пацієнтів без клінічних проявів. Труднощі та можливі ризики при виконанні провокаційних проб обумовлюють необхідність пошуку додаткових методів для можливого прогнозування наявності харчової алергії до морепродуктів та її клінічної вираженості. В цьому контексті вивчення залежності клінічних проявів від віку, джерела сенсибілізації та рівнів імуноглобулінів є актуальним. **Мета:** вивчити поширеність сенсибілізації до риби, ракоподібних і молюсків у дітей залежно від віку. **Виявити** рівні загального IgE у дітей з алергією на рибу, ракоподібних і молюсків з урахуванням віку та клінічних проявів. **Матеріали та методи.** Обстежено 528 дітей віком від одного до 18 років із сенсибілізацією до риби, ракоподібних і молюсків за допомогою молекулярного компонентного імуноферментного аналізу венозної крові тестовою системою ALEX2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія). Харчова алергія встановлювалась на основі рекомендацій EAACI 2023. **Результати.** Серед обстежених дітей, що проходили алергологічне обстеження, частота сенсибілізації до риби зустрічалась у 55,5 % випадків, ракоподібних і молюсків — у 36,3 %, поєднана сенсибілізація — у 8,5 % пацієнтів. Найбільш поширеною сенсибілізація до морепродуктів статистично вірогідно ($p < 0,05$) була в дітей 4–6 та 7–12 років, ніж у вікових групах 1–3 та 13–18 років. Діти з клінічними проявами сенсибілізації до морепродуктів переважали над дітьми без клінічних проявів, окрім вікової групи 7–12 років із сенсибілізацією до ракоподібних і молюсків. В обстежених дітей спостерігалися вищі рівні загального імуноглобуліну E при наявності клінічних проявів. Найбільш поширеними симптомами серед обстежених пацієнтів були нудота, блювання, утруднене дихання та кропив'янка, які зустрічалися у 66,7–97,0 % дітей. Анафілаксія в обстежених дітей усіх груп сенсибілізації виявлена у 12,1–14,8 % випадків. **Висновки.** У дітей із сенсибілізацією до риби, ракоподібних і молюсків були виявлені особливості клінічних проявів та рівня загального імуноглобуліну E з урахуванням віку та джерела сенсибілізації, які мають бути враховані клініцистами при розробці лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: харчова алергія; алергія на морепродукти; вікові особливості; структура сенсибілізації; діти; анафілаксія

Вступ

В останні десятиліття відмічається постійне зростання проявів харчової алергії (ХА) серед дорослого та дитячого населення, що є не тільки медичною, але й соціальною проблемою суспільства. За даними А. Elghoudi, близько 1 % дорослого населення в розвинених країнах має клінічні прояви ХА, а серед дітей цей показник перевищує 4 % [1]. Занепокоєння викли-

кає зростання системних алергічних реакцій на продукти харчування [2].

Поширеність сенсибілізації до окремих джерел харчової алергії має певні регіональні особливості [3, 4]. Так, у регіонах з високим споживанням у раціоні морепродуктів відмічається тенденція до зростання кількості пацієнтів, чутливих до ракоподібних і молюсків [5]. У попередніх дослідженнях в Україні теж була виявлена залежність

частоти сенсibilізації до морепродуктів від регіону проживання [6]. На окрему увагу заслуговує ведення пацієнтів із виявленою сенсibilізацією без клінічних проявів, кількість яких також збільшується. За даними літератури, вища частота виявлення сенсibilізації без клінічних проявів харчової алергії до ракоподібних і молюсків спостерігається в Африці, що може бути пов'язано з перехресними реакціями із тропоміозинами комах [4, 5].

Вивчення поширеності й особливостей сенсibilізації до морепродуктів може допомогти розробити ефективні заходи для боротьби з алергією та запобігати некоректній елімінаційній дієті.

Певний інтерес становить поширеність ХА до риби, ракоподібних і молюсків залежно від віку. У 62 % дітей перша несприятлива реакція на рибу та морепродукти проявлялась під час першого прийому риби [5], що вказує на можливість формування сенсibilізації в минулому через шкіру чи дихальні шляхи [7].

Окремі дослідження вказують, що харчова алергія до морепродуктів рідше за все зустрічається у дітей віком 0–2 роки [8], частіше у дітей від 6 до 9 років, з подальшим поступовим зниженням кількості виявлених пацієнтів в інших вікових групах [9]. Однак, оскільки лише в невеликій кількості випадків при алергії на рибу, ракоподібні та молюски спостерігалась тенденція до формування толерантності, що відрізняє цих пацієнтів від людей із сенсibilізацією до інших джерел, як-от молоко та яйця [10], детальне вивчення вікових аспектів сенсibilізації є актуальним. Для оцінки толерантності у таких пацієнтів можуть використовуватись визначення рівнів загального та специфічного IgE до окремих алергенних екстрактів та молекул, прик-тести та оцінка клінічних проявів ХА [11, 12].

В останні роки питання формування толерантності до харчових алергенів та її імунологічних маркерів все більше привертає увагу науковців. Існуючі дослідження показують кореляційний зв'язок між рівнями загального IgE та sIgE та вираженістю клінічних проявів харчової алергії [13]. Так, Giulia Dodi et al. вивчали зміни рівнів IgE у дітей з алергією на молоко та яйця і виявили тенденцію до їх зниження при формуванні толерантності [14].

Таким чином, вивчення вікових особливостей у дітей із сенсibilізацією до риби, ракоподібних і молюсків з урахуванням рівнів IgE залежно від клінічних проявів є актуальним. Це певною мірою дозволить сформулювати рекомендації та підбирати індивідуальні лікувально-профілактичні заходи для пацієнтів, зокрема уникати нерациональних призначень при наявній сенсibilізації без клінічних проявів [15].

Мета дослідження: надати характеристику сенсibilізації до риби, ракоподібних і молюсків у дітей різних вікових груп з підозрою на алергічні захворювання на основі анамнестичних, клініко-лабораторних досліджень та елімінаційних заходів.

Матеріали та методи

Дослідження базувалось на рекомендаціях ЕААСІ щодо харчової алергії та анафілаксії [15] і проводилось у декілька етапів. Згідно з гайдлайнами ЕААСІ, зокре-

ма з метою скорочення шляху діагностики пацієнта, мінімізації економічних витрат та навантаження на медичний персонал, пацієнти, що потребують проведення оральних провокаційних проб чи подвійних сліпих плацебо-контрольованих харчових провокаційних тестів, мають бути відібрані за певним алгоритмом.

Відповідно до алгоритму ЕААСІ перша лінія діагностики пацієнтів, що мають підозру на харчову алергію, має включати анкетування зі збором анамнезу та визначення специфічних IgE або проведення шкірних прик-тестів. Друга лінія включає елімінаційну лікувально-діагностичну дієту, після якої має бути прийняте рішення щодо третьої лінії діагностики, що включає проведення оральних провокаційних проб [15]. Необхідно відмітити, що проведення провокаційних проб має низку складнощів, обумовлених можливістю розвитку тяжких реакцій та, на жаль, відсутністю необхідних засобів для їх проведення, тому в сучасних умовах більшість клініцистів використовують лише перший та другий етап алгоритму ЕААСІ.

На першому етапі нашого дослідження серед 3513 пацієнтів, які обстежувались у лікарів-алергологів на клінічних базах кафедри із підозрою на IgE-залежні алергічні захворювання (харчова алергія, алергічний риніт, бронхіальна астма), були виявлені 529 дітей із сенсibilізацією до риби, ракоподібних і молюсків, що було встановлено за допомогою точної молекулярної алергодіагностики (@PMAD).

На другому етапі для виявлення групи пацієнтів, що потребують проведення оральних провокаційних проб для підтвердження харчової алергії, було проведено анкетування, збір анамнестичних даних та призначення елімінаційної дієти згідно з рекомендаціями ЕААСІ 2024 [15]. За результатами проведених спостережень було визначено 318 (60,1 %) дітей, що мали дані щодо харчової алергії на морепродукти та потребували подальшого спостереження, проти 211 (39,9 %) дітей із сенсibilізацією, у яких клінічні прояви не спостерігались.

У першій групі визначались основні клінічні симптоми, що турбували пацієнтів та не проявлялись під час проведення елімінаційної дієти. Другій групі була надана характеристика показників сенсibilізації, що, на нашу думку, важливо для розробки рекомендацій щодо спостереження цих пацієнтів із сенсibilізацією до морепродуктів.

Проведене дослідження (клініко-анамнестичні дані та дієтичні заходи) дозволило скоротити в 1,5 раза кількість пацієнтів, які потребували проведення оральних провокаційних проб, та дозволило зменшити економічні витрати й оптимізувати шлях діагностики цих пацієнтів.

Усі діти були обстежені за допомогою молекулярного компонентного імуноферментного аналізу венозної крові тестовою системою ALEX2 (Macro Array Diagnostics GmbH, Австрія). Дослідження пацієнтів проводилось на базі медичного алергоцентру VITAE, Комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1» та на клінічних базах кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Сенсибілізація до алергенів риби, ракоподібних і молюсків встановлювалась при виявленні рівнів специфічних IgE до екстрактів чи молекул алергенів, представлених в тестовій системі ALEX2 (Mascog Array Diagnostics GmbH, Австрія), вище за 0,3 kU/l. Так, визначали сенсибілізацію до екстрактів риб — лосося, скумбрії, оселедця, карпа, тунця, тріски та морської лисиці. Сенсибілізацію до ракоподібних і молюсків також виявляли при підвищенні рівня специфічних IgE понад 0,3 kU/l до екстрактів кальмара, лобстера, устриці, мідії, молюска, краба, гребінця, креветки, тигрової креветки та північної креветки. Усі наведені джерела входили в раціон обстежених дітей.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджений локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень була отримана інформована згода пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Усі обстежені діти були розподілені на 4 вікові групи: 1–3 роки; 4–6 років; 7–12 років; 13–18 років. У всіх дітей визначали рівень загального IgE (у kU/l) та наявність специфічної сенсибілізації до риби, ракоподібних і молюсків. Виявляли наявність чи відсутність у кожної обстеженої дитини клінічних проявів ХА у вигляді нудоти, блювання, орально-алергічного синдрому (ОАС), діареї, серцебиття, кропив'янки, утрудненого дихання, анафілаксії. Проведена оцінка частоти клінічних проявів у дітей з ХА на рибу, ракоподібні та молюски.

Для аналізу даних використовувалася низка статистичних методів дослідження: для перевірки на нормальність розподілу отриманих даних було використано критерій Шапіро — Уїлка; для подання даних розраховувалось середнє значення та вірогідний інтервал за допомогою методу кутового перетворення Фішера; множинні порівняння груп проводились за допомогою розрахунку критерію χ^2 та визначення двосторонньої критичної області. Аналіз даних виконано у статистичних пакетах MedStat v 5.2., IBM SPSS Statistics Base v.22, EZR v1.35 (Saitama Medical Centre, Jichi Medical University, Saitama Japan 2017).

Результати

У сенсибілізованих до морепродуктів дітей із підозрою на IgE-залежну харчову алергію проводилось визначення основних клініко-анамнестичних та лабораторних показників у різних вікових групах. Серед 529 обстежених дітей алергія до риби була виявлена у 293 (55,5 %) пацієнтів, до ракоподібних і молюсків — у 191 (36,2 %), поєднана сенсибілізація — у 45 (8,5 %) дітей.

Частота сенсибілізації до алергенів риби, ракоподібних і молюсків у дітей з урахуванням віку наведена в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, серед обстежених дітей у віковій групі 1–3 роки статистично вірогідно частіше виявлялась сенсибілізація до алергенів риби — у 33 дітей, ніж до алергенів ракоподібних і молюсків — у 7 дітей ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,85$) та поєднана сенсибілізація — у 2 дітей ($p < 0,05$, $\chi^2 = 3,85$). В інших вікових групах відмічалась подібна тенденція переважання кількості пацієнтів, сенсибілізованих до риби, ніж до інших морепродуктів.

Найбільш поширеною сенсибілізація до алергенів риби, ракоподібних і молюсків окремо та в поєднанні статистично вірогідно ($p < 0,05$) була у дітей 4–6 та 7–12 років, ніж у вікових групах 1–3 та 13–18 років.

У клінічній практиці важливим є визначення проявів харчової алергії до риби, молюсків і ракоподібних з огляду на ризик розвитку тяжких алергічних реакцій. Однак у нашій роботі були виявлені пацієнти, які за результатами точної молекулярної алергодіагностики мали сенсибілізацію до вищевказаних алергенів, але клінічні прояви харчової алергії, за даними анкетування, збору анамнезу та проведення елімінаційної дієти, у цих пацієнтів не підтвердились. Тому визначення та надання характеристики цієї групи пацієнтів у структурі дітей із сенсибілізацією до риби, молюсків і ракоподібних є важливими для спостереження і рекомендацій щодо їх клінічного ведення та уникнення зайвих досліджень.

За результатами проведених обстежень було встановлено, що 318 (60,1 %) дітей мали дані щодо харчової алергії до риби, ракоподібних і молюсків проти 211

Таблиця 1. Частота сенсибілізації до алергенів риби, ракоподібних і молюсків у дітей з урахуванням віку

Вік (роки)	n		Кількість дітей із сенсибілізацією до риби, n = 293	Кількість дітей із сенсибілізацією до ракоподібних і молюсків, n = 191	Кількість дітей із сенсибілізацією до ракоподібних, молюсків і риби, n = 45
			Абс. (%; ВІ 95%)	Абс. (%; ВІ 95%)	Абс. (%; ВІ 95%)
			1	2	3
1–3	42	a	33 (11,3 %; 7,9–15,1) ^{b, c, 2}	7 (3,7 %; 1,5–6,8) ^{b, c, d, 1}	2 (4,4 %; 0,4–12,6) ^{b, c}
4–6	159	b	93 (31,7 %; 26,5–37,2) ^{a, c, d}	48 (25,1 %; 19,2–31,5) ^{a, c}	18 (40,0 %; 25,9–54,9) ^a
7–12	250	c	130 (44,4 %; 38,7–50,1) ^{a, b, d}	101 (52,9 %; 45,8–59,9) ^{a, b, d}	19 (42,3 %; 28,0–57,2) ^{a, d}
13–18	78	d	37 (12,6 %; 9,1–16,7) ^{b, c}	35 (18,3 %; 13,2–24,1) ^{a, c}	6 (13,3 %; 4,9–13,3) ^d
Разом	529		293 (100 %)	191 (100 %)	45 (100 %)

Примітка: ^{a, b, c, d, 1, 2, 3} — статистично вірогідні ($p < 0,05$) відмінності у виявленні частоти сенсибілізації у відповідно зазначених групах.

(39,9 %) дітей, у яких не підтвердились алергічні реакції до цих продуктів.

Невирішеним залишається питання відсутності клінічних проявів у 211 пацієнтів із наявною сенсibiliзацією до алергенів риби, ракоподібних і молюсків. Однак варто зазначити, що ця група дітей мала певні статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) порівняно з дітьми, що мали клінічні прояви. Серед дітей без підтверджених клінічних проявів у 140 (66,3 %) осіб відмічалась сенсibiliзація до тропоміозинів кліщів домашнього пилу проти 88 (27,7 %) пацієнтів із клінічними проявами. Пацієнтам без клінічних проявів були притаманні нижчі титри специфічних імуноглобулінів, що частіше відповідали I класу сенсibiliзації (до 1 kU/l), — 199 (85,7 %) дітям проти 75 (23,6 %) дітей з клінічними проявами.

Окремо мають враховуватись і вивчатись такі фактори, як формування природної толерантності та стан шлунково-кишкового тракту у випадках, що стосуються термолабільних чи нестійких щодо кислого середовища молекул, які можуть викликати реакції лише за певних умов.

Дані щодо наявності клінічних проявів серед дітей із сенсibiliзацією до риби, ракоподібних, молюсків та в поєднанні наведені в табл. 2.

Як видно із даних табл. 2, при розподілі за віком статистично вірогідно діти з клінічними проявами переважали над дітьми без клінічних проявів у віковій групі 13–18 років при сенсibiliзації до риби та до алергенів ракоподібних і молюсків. В інших вікових групах відмічалась подібна тенденція, однак дані статистично невірогідні.

Обстежені діти вірогідно частіше мали клінічні прояви харчової алергії при сенсibiliзації до риби — у 182

(62,1 %) проти 111 (37,9 %) обстежених без клінічних проявів, та при поєднаній сенсibiliзації — у 33 (73,3 %) дітей проти 12 (26,7 %) без проявів. Серед дітей із сенсibiliзацією до ракоподібних і молюсків статистично вірогідних відмінностей між пацієнтами з клінічними проявами та без них виявлено не було.

Уміст загального IgE (kU/l) з урахуванням віку обстежених пацієнтів наведено в табл. 3.

Відповідно до даних, наведених у табл. 3, статистично вірогідно вищі рівні загального імуноглобуліну E відмічались у дітей із поєднаною сенсibiliзацією до алергенів риби, ракоподібних і молюсків порівняно з іншими групами сенсibiliзації. При поєднаній сенсibiliзації рівні загального імуноглобуліну E значно переважали вміст загального IgE в групах із сенсibiliзацією лише до риби чи інших морепродуктів, окрім вікової групи 1–3 роки.

Привертає до себе увагу, що з віком уміст загального IgE при сенсibiliзації до риби зменшується (від 221,5 kU/l у 4–6 років до 126,9 kU/l у 13–18 років). Водночас при сенсibiliзації до ракоподібних, молюсків, навпаки, спостерігається збільшення рівнів загального імуноглобуліну E (від 14,1 до 158 kU/l). Аналогічні дані відзначаються і при поєднаній сенсibiliзації (від 14,0 до 580 kU/l).

Рівні загального імуноглобуліну E у дітей, сенсibiliзованих до алергенів риби, ракоподібних і молюсків, з урахуванням віку та наявності клінічних проявів наведені в табл. 4.

Як видно з даних таблиці, у всіх групах, окрім 1–3 років, вміст загального IgE у дітей із сенсibiliзацією до алергенів риби, ракоподібних і молюсків (окремо та в поєднанні) при наявності клінічних проявів перевищував такий у дітей без клінічних проявів. Найбільший

Таблиця 2. Частота клінічних проявів у дітей, сенсibiliзованих до алергенів риби, ракоподібних і молюсків, що визначено молекулярною алергодіагностикою, з урахуванням віку пацієнтів

Вік (роки)	Кількість дітей	Кількість дітей із сенсibiliзацією до риби		Кількість дітей із сенсibiliзацією до ракоподібних і молюсків		Кількість дітей із сенсibiliзацією до ракоподібних, молюсків і риби	
		З клінічними проявами, абс. (%; BI 95%)	Без клінічних проявів, абс. (%; BI 95%)	З клінічними проявами, абс. (%; BI 95%)	Без клінічних проявів, абс. (%; BI 95%)	З клінічними проявами, абс. (%; BI 95%)	Без клінічних проявів, абс. (%; BI 95%)
		1	2	3	4	5	6
1–3	42	22 (7,5 %; 4,8–10,8)	11 (3,8 %; 1,9–6,2)	3 (1,6 %; 0,3–3,8)	4 (2,1 %; 0,6–4,6)	2 (4,4 %; 0,4–12,6)	–
4–6	159	54 (18,4 %; 14,2–23,1)	39 (13,3 %; 9,7–17,4)	32 (16,8 %; 11,8–22,4)	16 (8,4 %; 4,9–12,7)	14 (31,1 %; 18,3–45,7)	4 (8,9 %; 2,3–19,2)
7–12	250	78 (26,6 %; 21,7–31,8 %)	52 (17,7 %; 13,6–22,3)	44 (23,0 %; 14,4–29,3)	57 (29,8 %; 23,6–36,5)	12 (26,7 %; 14,6–40,8)	7 (15,6 %; 6,4–27,8)
13–18	78	28 (9,6 %; 6,5–13,2) ²	9 (3,1 %; 1,4–5,4) ¹	24 (12,6 %; 8,3–17,6) ⁴	9 (4,7 %; 2,2–8,2) ³	5 (11,1 %; 3,6–22,2)	1 (2,2 %; 0,1–8,7)
Разом	529	182 (62,1 %; 56,5–67,6) ²	111 (37,9 %; 32,4–43,5) ¹	103 (53,9 %; 46,8–60,9)	86 (45,0 %; 38,0–52,1)	33 (73,3 %; 59,2–85,4) ⁶	12 (26,7 %; 14,6–40,8) ⁵

Примітка: 1, 2, 3, 4, 5, 6 — статистично вірогідні ($p < 0,05$) відмінності у виявленні частоти сенсibiliзації у відповідно зазначених стовпчиках.

вміст загального IgE спостерігався при поєднаній сенсibilізації та наявності клінічних проявів (420,1 kU/l), особливо був підвищений у віковій групі 13–18 років (590,2 kU/l).

Середній рівень загального IgE у дітей із сенсibilізацією до риби в усіх вікових групах був більш високим (від 186 до 261 kU/l) порівняно з аналогічними групами із сенсibilізацією до риби без клінічних проявів (від 126 до 221 kU/l) та усіма віковими групами при сенсibilізації до ракоподібних і молюсків (від 10,8 до 168 kU/l при наявності клінічних проявів та від 24 до 94 kU/l — без клінічних проявів).

Частота виявлення окремих клінічних симптомів серед обстежених дітей із сенсibilізацією до алергенів риби, ракоподібних і молюсків наведена у табл. 5.

Найбільш поширеними симптомами серед обстежених пацієнтів були нудота, блювання, утруднене дихання та кропив'янка. Статистично вірогідно від-

чуття серцебиття частіше відмічалось у пацієнтів із сенсibilізацією до алергенів ракоподібних і молюсків — у 82,5 % дітей, ніж при сенсibilізації до риби — у 37,4 % дітей та при поєднаній сенсibilізації — у 36,4 % дітей.

При поєднаній сенсibilізації серед клінічних симптомів вірогідно частіше відмічалось утруднене дихання (у 97 % пацієнтів).

Найменш поширеною була підтверджена анафілаксія серед обстежених дітей з частотою виявлення 12,1–14,8 %.

У результаті проведеного дослідження були встановлені окремі клініко-анамнестичні та лабораторні характеристики дітей із сенсibilізацією до риби, ракоподібних і молюсків, а саме частота поширеності сенсibilізації та клінічних проявів, рівні загального імуноглобуліну Е в різних групах дітей та поширеність окремих клінічних проявів.

Таблиця 3. Рівень загального IgE у дітей, сенсibilізованих до алергенів риби, ракоподібних і молюсків, з урахуванням віку

Вік (роки)	Кількість дітей		Сенсibilізовані до риби, n = 293		Сенсibilізовані до ракоподібних і молюсків, n = 191		Сенсibilізовані до ракоподібних, молюсків і риби, n = 45	
			M	SE	M	SE	M	SE
			1		2		3	
1–3	42	a	186,7 ^{2, 3, d}	± 21,2	14,11	± 3,4	14,0 ^{1, b, c, d}	± 6,4
4–6	159	b	221,5 ^{2, 3, d}	± 15,0	106,5 ^{1, 3}	± 10,1	402,6 ^{1, 2, a}	± 61,9
7–12	250	c	209,3 ^{2, 3, d}	± 11,9	123,9 ^{1, 3}	± 8,1	535,5 ^{1, 2, a}	± 80,2
13–18	78	d	126,9 ^{3, a, b, c}	± 13,6	158,6 ^{1, 3}	± 17,5	580,2 ^{1, 2, a}	± 154,7
Разом	529	f	186,13	± 42,4	100,8 ^{1, 3}	± 39,3	383,1 ^{1, 2, a}	± 89,9

Примітка: ^{1, 2, 3, a, b, c, d, f} — статистично вірогідні ($p < 0,05$) відмінності у виявленні частоти сенсibilізації у відповідно зазначених стовпчиках та рядках.

Таблиця 4. Рівень загального IgE у дітей, сенсibilізованих до алергенів риби, ракоподібних і молюсків, з урахуванням віку та наявності клінічних проявів

Вік (роки)	Кількість дітей	Кількість дітей із сенсibilізацією до риби		Кількість дітей із сенсibilізацією до ракоподібних і молюсків		Кількість дітей із сенсibilізацією до ракоподібних, молюсків і риби	
		3 клінічними проявами	Без клінічних проявів	3 клінічними проявами	Без клінічних проявів	3 клінічними проявами	Без клінічних проявів
		1	2	3	4	5	6
1–3	42	205,2 ± 38,16	136,1 ± 44,52	10,8 ± 6,12 ⁴	24,6 ± 7,14 ³	14,0 ± 6,4	–
4–6	159	261,3 ± 27	221,3 ± 31,5	146,4 ± 18,18 ⁴	94,1 ± 21,21 ³	459,6 ± 111,42	390,5 ± 129,99
7–12	250	249,7 ± 21,42	209,2 ± 24,99	133,7 ± 14,58 ⁴	99,3 ± 17,01 ³	566,5 ± 144,36	499,3 ± 168,42
13–18	78	186,3 ± 24,48 ²	126,7 ± 28,56 ¹	168,4 ± 31,54	130,2 ± 36,75 ³	590,2 ± 278,46	520,7 ± 324,87
Разом	529	246,5 ± 76,32	186,3 ± 89,04	140,9 ± 70,74 ⁴	89,2 ± 82,53 ³	420,1 ± 161,82	390,2 ± 188,79

Примітка: ^{1, 2, 3, 4, 5, 6} — статистично вірогідні ($p < 0,05$) відмінності у виявленні частоти сенсibilізації у відповідно зазначених стовпчиках.

Обговорення

Проведений нами аналіз показав, що сенсibilізацію до алергенів риби, ракоподібних і молюсків мають 15,1 % дітей, що за показаннями проходили алергологічне обстеження. В інших країнах частота сенсibilізації до морепродуктів є досить варіабельною. Так, у Китаї серед пацієнтів з підозрою на алергію [17] частота сенсibilізації до морепродуктів була в межах від 9,9 до 13,6 %, в Індонезії — 13–17 % [18]. На сьогодні актуальні дані з приводу поширеності сенсibilізації до морепродуктів серед дітей із алергією в Україні та Європі є поодинокими, така поширеність перебуває на рівні 4–20 % [19, 20]. Серед обстежених нами пацієнтів сенсibilізація до риби переважала над сенсibilізацією до ракоподібних і молюсків. Подібна тенденція відмічається в країнах Європи [19, 20], протилежна ситуація спостерігається в США [7].

У нашому дослідженні рідше виявлялась алергія до риби у вікових групах 1–3 та 13–18 років порівняно з іншими віковими групами. На нашу думку, нижча частота виявлення дітей із сенсibilізацією до морепродуктів у віковій групі 1–3 роки обумовлена особливостями харчування, що включає менший спектр морепродуктів. На думку інших авторів, на рівень сенсibilізації в цій віковій групі також впливають IgG4 та мікробіом жіночого молока, які сприяють формуванню толерантності до алергенів у дітей та поліпшують захисні властивості епітелію кишечника [21]. На відмінності у старших пацієнтів, на думку окремих авторів, має вплив розвиток толерантності до окремих алергенів і зміцнення гастроінтестинального бар'єра [22, 23].

На сьогодні ще остаточно не з'ясовані питання відсутності клінічних проявів у дітей із сенсibilізацією до риби та морепродуктів. На нашу думку, виявлення таких пацієнтів стало можливим завдяки розвитку молекулярної алергодіагностики. Крім того, мають значення перехресні реакції на тропоміозини кліщів домашнього пилу, які, за даними літератури [24] та власними спостереженнями, переважають у групі 7–12 років та зазвичай не викликають клінічних проявів [25], що відповідало отриманим даним.

Серед обстежених пацієнтів із сенсibilізацією до риби відмічалась тенденція до зниження загального IgE з віком, однак у дітей із поєднаною сенсibilізацією до риби, ракоподібних і молюсків спостерігалось збільшення вмісту загального імуноглобуліну Е з віком. Подібна тенденція була відмічена іншими авторами [19, 20], які пов'язують вищі рівні загального IgE у пацієнтів з поєднаною сенсibilізацією, більшою схильністю таких пацієнтів до алергізації в цілому та розвитком сенсibilізації до інших джерел алергенів.

При детальному вивченні рівня загального імуноглобуліну Е вищі рівні та тенденцію до його зростання мали діти з клінічними проявами у всіх вікових групах. Однак хоча золотим стандартом залишається проведення провокаційних проб, окремі дослідники відмічають вищі значення медіани рівня IgE у пацієнтів з тяжкими проявами алергії [26–29].

Отримані нами дані щодо поширеності окремих симптомів алергії до риби, ракоподібних і молюсків мають спільні та відмінні риси при порівнянні з іншими дослідженнями. Так, нами була встановлена поширеність кропив'янки серед дітей із сенсibilізацією до морепродуктів на рівні 66,7–79,6 %. Подібні дані відмічаються в країнах Європи, де цей показник становив 69–72 %, вищі значення відмічались в країнах Азії — у 97,2 % дітей із алергією до морепродуктів [30, 31].

Поширеність анафілаксії серед дітей, включених у наше дослідження, становила 12,1–14,8 %, тоді як дослідники із Сінгапура виявили анафілаксію лише у 6,5 % пацієнтів, а дослідники із Європи вказують, що цей показник становить до 42 % дітей із сенсibilізацією до морепродуктів [30–32].

Таким чином, комплексне алергологічне обстеження дітей з використанням усіх наявних методів діагностики дозволяє оптимальніше відбирати пацієнтів, що потребують подальших провокаційних проб, для визначення клінічно значущої сенсibilізації до морепродуктів.

Отже, у нашому дослідженні були виявлені дані, що вказують на певні вікові та регіональні особливості сенсibilізації до риби, ракоподібних і молюсків у світі та Україні. Були встановлені окремі клінічні та імуно-

Таблиця 5. Частота клінічних проявів алергії на рибу, ракоподібних і молюсків у дітей

Клінічні прояви		Група сенсibilізації					
		Риба		Ракоподібні, молюски		Поєднана сенсibilізація	
		Абс.	% (ВІ 95%)	Абс.	% (ВІ 95%)	Абс.	% (ВІ 95%)
		1		2		3	
Нудота	a	176	96,7 (93,6–98,8)	91	88,30 (81,4–93,8)	24	72,70 (55,8–86,8)
Блювання	b	156	85,7 (80,3–90,4)	84	81,6 (73,4–88,5)	28	84,8 (70,2–95,1)
ОАС	c	124	68,1 (61,2–74,7)	76	73,80 (64,8–81,9)	16	48,5 (31,2–65,9)
Діарея	d	64	35,2 (28,4–42,2)	36	35,0 (26,0–44,5)	8	24,2 (11,0–40,7)
Серцебиття	e	682	37,40 (30,5–44,5)	851, 3	82,50 (74,5–89,3)	122	36,40 (20,5–53,9)
Кропив'янка	f	139	76,40 (69,9–82,2)	82	79,60 (71,2–86,9)	22	66,7 (49,3–82,0)
Утруднене дихання	g	149	81,9 (76,0–87,1) ³	82	79,6 (71,2–86,9) ³	32	97,00 (88,1–100,0) ^{1, 2}
Анафілаксія	h	27	14,8 (10,1–20,4)	13	12,6 (6,9–19,8)	4	12,1 (3,1–25,8)

Примітка: ^{1, 2, 3} — статистично вірогідні ($p < 0,05$) відмінності у виявленні частоти сенсibilізації у відповідно зазначених стовпчиках.

логічні особливості дітей із сенсibilізацією до риби, ракоподібних і молюсків залежно від віку та джерела сенсibilізації. Отримані нами дані дозволять продовжити вивчення та розробку оптимальних лікувально-профілактичних заходів для таких дітей.

Висновки

1. Серед обстежених дітей, що мали сенсibilізацію до морепродуктів, частота сенсibilізації до риби зустрічалась у 55,5 % випадків, ракоподібних і молюсків — у 36,3 %, поєднана сенсibilізація — у 8,5 % пацієнтів. Найбільш поширеною сенсibilізація до алергенів риби, ракоподібних і молюсків окремо та в поєднанні статистично вірогідно була в дітей 4–6 та 7–12 років, ніж у вікових групах 1–3 та 13–18 років.

2. Діти з клінічними проявами сенсibilізації до риби, ракоподібних і молюсків переважали над дітьми із сенсibilізацією до морепродуктів, але без клінічних проявів. Серед пацієнтів 7–12 років із сенсibilізацією до ракоподібних і молюсків переважали пацієнти без клінічних проявів.

3. У дітей із поєднаною сенсibilізацією до алергенів риби, ракоподібних і молюсків спостерігались вірогідно вищі рівні загального імуноглобуліну Е, ніж в інших групах із сенсibilізацією до морепродуктів.

4. Найбільш поширеними симптомами серед обстежених пацієнтів були нудота, блювання, утруднене дихання та кропив'янка, які зустрічалися у 66,7–97,0 % дітей. Анафілаксія в обстежених дітей усіх груп сенсibilізації виявлена у 12,1–14,8 % випадків.

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

Список літератури

1. Elghoudi A, Narchi H. Food allergy in children-the current status and the way forward. *World J Clin Pediatr*. 2022;11(3):253-269. Published 2022 May 9. doi: 10.5409/wjcp.v11.i3.253.
2. Szychlinski C, Schmeissing KA, Fuleihan Z, et al. Food allergy emergency preparedness in Illinois schools: rural disparity in guideline implementation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):805-7.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.017.
3. Ryburn SJ, Ballantine WM, Loncan FM, et al. Public awareness of seafood mislabeling. *PeerJ*. 2022;10:e13486. Published 2022 Jun 28. doi: 10.7717/peerj.13486.
4. Thivalapill N, Andy-Nweye AB, Bilaver LA, et al. Sensitization to house dust mite and cockroach may mediate the racial difference in shellfish allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022; 33:e13837.
5. Wang HT, Warren CM, Gupta RS, Davis CM. Prevalence and Characteristics of Shellfish Allergy in the Pediatric Population of the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1359.
6. Marushko YuV, Moskovenko OD, Chmil AI, Halushko BL. Profile of sensitization to fish and seafood allergens in children with allergic conditions in different regions of Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2024;6(142):50-59. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).5059.
7. Dębińska A, Sozańska B. Epicutaneous Sensitization and Food Allergy: Preventive Strategies Targeting Skin Barrier Repair-Facts and Challenges. *Nutrients*. 2023;15(5):1070. Published 2023 Feb 21. doi: 10.3390/nu15051070.

8. Garkaby J, Epov L, Musallam N, et al. The Sesame-Peanut Conundrum in Israel: Reevaluation of Food Allergy Prevalence in Young Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):200-205. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.010.
9. Bartnikas LM, Dupuis R, Wang J, Phipatanakul W. Food Allergies in Inner-City Schools: Addressing Disparities and Improving Management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(4):430-439. doi: 10.1016/j.anai.2022.04.035.
10. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2016;4:196-203.
11. Xepapadaki P, Christopoulou G, Stavroulakis G, et al. Natural History of IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021 Aug;9(Iss 8):3147-3156.e5.
12. Mastrorilli C, Arasi S, Barni S, et al. IgE-Mediated and Non-IgE-Mediated Fish Allergy in Pediatric Age: A Holistic Approach — A Consensus by Diagnostic Commission of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Sep 12;59(9):1651. doi: 10.3390/medicina59091651. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10537060/#B60-medicina-59-01651>.
13. Yousef E, Haque AS. A pilot study to assess relationship between total IgE and 95 % predictive decision points of food specific IgE concentration. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48(6):233-236.
14. Dodi G, Di Filippo P, Di Pillo S, Chiarelli F, Attanasi M. Total serum IgE levels as predictor of the acquisition of tolerance in children with food allergy: Findings from a pilot study. *Front Pediatr*. 2022;10:1013807. Published 2022 Oct 20. doi: 10.3389/fped.2022.1013807.
15. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2025;80(1):14-36. doi: 10.1111/all.16345.
16. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057-3076. doi: 10.1111/all.15902.
17. Hao G, Lai X, Song Z, et al. Self-reported questionnaire survey on the prevalence and symptoms of adverse food reactions in patients with chronic inhalant diseases in Tangshan city, China. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:3. Published 2018 Feb 2. doi: 10.1186/s13223-017-0228-3.
18. Rengganis I. Food IgE-Sensitization in Respiratory Allergic Patients in Jakarta. *eJournal Kedokteran Indonesia*. 2019;6:10.23886/ejki.6.10078.
19. Spolidoro GCI, Amara YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78(2):351-368. doi: 10.1111/all.15560.
20. Spolidoro GCI, Ali MM, Amara YT, et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78(9):2361-2417. doi: 10.1111/all.15801.
21. Wang S, Wei Y, Liu L, Li Z. Association Between Breastmilk Microbiota and Food Allergy in Infants. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jan 12;11:770913. doi: 10.3389/fcimb.2021.770913. PMID: 35096637; PMCID: PMC8790183.
22. Porcaro F, Caminiti L, Crisafulli G, et al. Management of Food Allergy to Fish with Oral Immunotherapy: A Pediatric Case Report. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2016;29(2):104-107. doi:10.1089/ped.2015.0593.
23. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17098. Published 2018 Jan 4. doi: 10.1038/nrdp.2017.98.
24. Wong L, Huang CH, Lee BW. Shellfish and House Dust Mite Allergies: Is the Link Tropomyosin? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(2):101-106. doi: 10.4168/aaair.2016.8.2.101.

25. Marushko YuV, Halushko BL, Yuriev CD, Hyshchak TV. Sensitization profile to house dust mite allergens in children with allergies in Ukraine. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022;6(126):30-36. Doi: 10.15574/SP.2022.126.30.
26. Benhamou A, Zamora S, Eigenmann P. Correlation between specific IgE levels and the severity of reactions in egg allergic patients. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19:173-9. 10.1111/j.1399-3038.2007.00602.x.
27. Houghton V, Eiwegger T, Florsheim E, et al. From bite to brain: Neuro-immune interactions in food allergy. *Allergy*. 2024;79:3326-3340. 10.1111/all.16366.
28. Malucelli M, Farias R Jr, Mello RG, Prando C. Biomarkers associated with persistence and severity of IgE-mediated food allergies: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2023;99(4):315-321. doi: 10.1016/j.jped.2023.02.004.
29. Riggioni C, Ricci C, Moya B, et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2024;79(2):324-352. doi: 10.1111/all.15939.
30. Carvalho S, De Queiroz Marcelino J, Duarte M, Da Costa C, Barbosa M, Santos M. Contribution of Recombinant Parvalbumin Gad c 1 in the Diagnosis and Prognosis of Fish Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(5):1-8. doi: 10.18176/jiaci.0437.
31. Azofra J, Echechipia S, Irazábal B, Muñoz D, Bernedo N, Gacia BE, et al. Heterogeneity in Allergy to Mollusks: A Clinical-Immunological Study in a Population from the North of Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(4):252-60. doi: 10.18176/jiaci.0137.
32. Tan L, Lee M, Loh W, Goh A, Goh S, Chong K. IgE-Mediated Fish Allergy in Singaporean Children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2023;41(3):123-9. doi: 10.12932/AP-250722-1417.

Отримано/Received 01.03.2025

Рецензовано/Revised 20.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 03.05.2025

Information about authors

Marushko Yuri, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Halushko Bohdan, Assistant of the Department of Paediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: gallushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7899-5309>

Moskovenko Olena, PhD, Associate Professor of the Department of Paediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: valimed_edm@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9582-9027>

Chmil Alyona, Assistant of the Department of Postgraduate Paediatrics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: cmilalona098@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5407-254X>

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.

Y.V. Marushko, B.L. Halushko, O.D. Moskovenko, A.I. Chmil
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Sensitisation to fish, crustaceans and molluscs in children with allergic conditions: clinical, laboratory and age-related features

Abstract. Background. In recent decades, there has been a steady increase in the prevalence of food allergy among children, as well as the number of sensitised patients without clinical manifestations. Difficulties and possible risks in performing provocative tests necessitate the search for additional methods for the possible prediction of allergy to seafood and its clinical severity. In this context, the study of the dependence of clinical manifestations on age, source of sensitisation and levels of immunoglobulins is relevant. Objective: to study the prevalence of sensitisation to fish, crustaceans and molluscs in children depending on age and to determine the levels of total immunoglobulin E in them, taking into account age and clinical manifestations. **Materials and methods.** We examined 528 children aged 1 to 18 years with fish, crustacean and mollusc sensitivity using a molecular component enzyme immunoassay of venous blood on the ALEX2 test system (Macro Array Diagnostics GmbH, Austria). Food allergies were detected based on the EAACI 2023 guidelines. **Results.** Among the examined children undergoing allergy testing, the frequency of sensitisation to fish was 55.5 %, to crustaceans and

molluscs — 36.3 %, and combined sensitisation was found in 8.5 % of patients. Seafood sensitisation was statistically significantly ($p < 0.05$) more common in children aged 4–6 and 7–12 years than in the age groups of 1–3 and 13–18 years. Participants with clinical manifestations of seafood sensitisation prevailed over patients without them, except for the age group of 7–12 years with sensitisation to crustaceans and molluscs. The examinees had higher levels of total immunoglobulin E in the presence of clinical manifestations. The most common symptoms were nausea, vomiting, difficulty breathing and urticaria, which occurred in 66.7–97.0 % of patients. Anaphylaxis in all sensitisation groups was detected in 12.1–14.8 % of cases. **Conclusions.** In children with sensitisation to crustaceans, fish and molluscs, peculiarities of clinical manifestations and the level of total immunoglobulin E were identified depending on age and source of sensitisation, which should be considered by clinicians when developing treatment and prevention measures.

Keywords: food allergy; seafood allergy; age peculiarities; structure of sensitisation; children; anaphylaxis

Неонатальний сепсис крізь призму кесарського розтину

Резюме. Сепсис новонароджених є актуальною проблемою в неонатальній практиці, особливо в країнах із середнім і низьким рівнем доходу, є важливим фактором захворюваності та смертності немовлят. Водночас залишається дискусійним питання стосовно залежності неонатального сепсису від способу розродження. **Мета:** проаналізувати клініко-параклінічні особливості неонатального сепсису залежно від способу розродження. **Матеріали та методи.** Проведено комплексне обстеження 87 новонароджених із верифікованим діагнозом «неонатальний сепсис». Залежно від способу розродження усі новонароджені були розподілені на дві клінічні групи. До I групи спостережень увійшли 37 дітей (гестаційний вік — $34,20 \pm 0,59$ тижня), які народились шляхом кесарського розтину, 50 немовлят (гестаційний вік — $36,10 \pm 0,51$ тижня), народжених природним шляхом, утворили II групу, порівняння. Усім дітям проведено комплексне загальноклінічне обстеження, а також дослідження кислотно-лужного стану та кисневого статусу крові. **Результати.** Проведені нами дослідження показали, що динаміка адаптації до позаутробних умов життя була вірогідно гіршою у дітей, народжених шляхом кесарського розтину, що також відбивалося у зростанні ризику проведення заходів первинної реанімаційної допомоги одразу після народження порівняно з дітьми, народженими вагінальним шляхом (СШ = 2,55 (95% ДІ: 1,44–4,52), ВР = 1,61 (95% ДІ: 1,23–2,11), АР = 23 %). Хоч нами й не встановлено вірогідної різниці при оцінці вираженості проявів мультиорганної дисфункції та посистемного розподілу її тяжкості, усе ж хворі I групи відрізнялися від новонароджених II групи переважанням ознак кардіоваскулярної дисфункції та гематологічних порушень у вигляді наростання тромбоцитопенії. Натомість найбільш глибокі інфекційно-запальні ураження у дітей II групи були представлені респіраторним дистресом. Дослідження кислотно-лужного стану та кисневого статусу крові продемонстрували більш тяжкий стан новонароджених I групи, що зумовлено наявністю маркерів респіраторного (ВР = 1,4 (95% ДІ: 0,9–2,1), СШ = 1,9 (95% ДІ: 1,0–3,6)) і метаболічного ацидозу (ВР = 2,0 (95% ДІ: 0,9–4,2), СШ = 6,8 (95% ДІ: 2,9–15,8)) та потребувало частішого проведення заходів первинної реанімації. **Висновки.** Немовлятам, які народились шляхом кесарського розтину, притаманні метаболічний (СШ = 6,8) та респіраторний (СШ = 1,9) ацидоз, нижчі показники респіраторного індексу, що відбиває більшу глибину гіпоксемії, а також вірогідно нижча бальна оцінка за шкалою Апгар, а шанси потреби у первинній реанімаційній допомозі зростали у 2,55 раза.

Ключові слова: новонароджені; гестаційний вік; кесарів розтин; обтяжений материнський анамнез; респіраторний дистрес

Вступ

Кесарів розтин (КР) є найбільш поширеним хірургічним втручанням в акушерській практиці [1]. У минулому КР виконували виключно за акушерськими показаннями, коли вагінальні пологи несли ризики

для матері та дитини. Всесвітня організація охорони здоров'я неодноразово повідомляла, що будь-який популяційний рівень виконання КР не повинен перевищувати 15 % [2]. Однак із прогресом в анестезіології та післяопераційному догляді за останні одне-два десяти-

тиліття частота КР зростає в усьому світі до 15–40 % у різних країнах та установах [3]. Цій тенденції сприяли численні чинники, почасти й до кінця не зовсім зрозумілі.

Показання зі сторони матері до КР включають попередні пологи шляхом КР, передпологову кровотечу, неконтрольовану гіпертензію та слабкість пологової діяльності. Фетальні показання включають дистрес плода, неправильне передлежання, головно-тазову диспропорцію та окремі вроджені аномалії [4]. Метою КР є уникнення ускладнень, які можуть розвинути після вагінальних пологів. Однак це серйозне хірургічне втручання не без істотного впливу для матері та плода/новонародженого. Окремі дослідження повідомляють про підвищення показника материнської смертності до 3 разів при пологах шляхом КР [3]. Подібним чином частота материнських ускладнень збільшується у 2 та 5 разів після планового та екстреного КР відповідно. Ускладнення у матері включають підвищений ризик післяпологової кровотечі, ризик гістеректомії, інфекції та тромбозу глибоких вен, крім тривалого перебування в лікарні та підвищеного ризику під час наступних вагітностей [1].

Дані про вплив збільшення частоти КР на зниження неонатальних ускладнень є суперечливими у різних наукових джерелах [5, 6]. Окрім збільшення рівня смертності, ускладнень у плода та новонародженого, відзначаються підвищений ризик госпіталізації новонароджених до відділення інтенсивної терапії, респіраторні захворювання та відокремлення дитини від матері з усіма подальшими наслідками [7]. Останніми роками з'явилося багато досліджень, які доводять, що в дітей, народжених шляхом планового КР, більшим є ризик розвитку у віддаленій перспективі алергічних, автоімунних, метаболічних, мікробіотичних та інших розладів порівняно з однолітками, народженими природним шляхом [8]. Під час ретроспективного вивчення 2 млн клінічних кейсів, проведеного в Данії за 35-річний період, показано, що КР має прямий кореляційний зв'язок із ризиком розвитку автоімунних захворювань, системних захворювань сполучної тканини, ювенільного артрити, запальних захворювань кишечника, лейкомії, імунodefіцитів [9].

Пологовий стрес є пусковим механізмом активації окремих цитокінів, сприяє активації імунної системи

новонародженого, що доведено для імунної системи немовлят, народжених як шляхом вагінальних пологів, так і шляхом КР [10]. Зміна природного пологового процесу може призвести до негативного впливу на активацію системи імунітету немовляти [11]. Імунологічні зрушення у дітей, народжених шляхом КР, відзначені майже одразу після народження. Так, рівень нейтрофілів, моноцитів і NK-клітин у них нижчий, ніж у дітей, народжених шляхом вагінальних пологів. Доведено, що лейкоцити мають нижчу міграційну активність та експресію CD11b і CD18 молекул адгезії на їхніх мембранах [10]. Зниження загального рівня лейкоцитів супроводжується порушенням здатності вивільняти прозапальні цитокіни (IL-4, IL-1β, IL-6 і TNF-α) у відповідь на розвиток запалення [12].

Оскільки сепсис новонароджених продовжує становити значну проблему в неонатальній практиці, особливо в країнах із середнім і низьким рівнем доходу, і є важливим фактором захворюваності та смертності [13], дискусійним залишається питання стосовно залежності неонатального сепсису від способу розродження. Так, деякі експерти вважають, що сепсис протягом перших 3 днів (72 години) після народження, який визначається як сепсис з раннім початком (Early Onset Sepsis, EOS), переважно розвивається в результаті вертикальної трансмісії, і, таким чином, КР не може бути фактором ризику EOS. Тим не менш 76 % експертів вважають КР фактором ризику, оскільки цей спосіб розродження має істотний вплив на формування нормального мікробіому новонароджених. Зокрема, немовлята, народжені шляхом КР, мають меншу кількість біфідобактерій, а отже, це може призвести до підвищеного ризику розвитку EOS [14].

Метою нашої роботи було проаналізувати клініко-параклінічні особливості неонатального сепсису залежно від способу розродження.

Матеріали та методи

Для реалізації поставленої мети під нашим спостереженням на базі неонатальних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» знаходились 87 новонароджених із верифікованим діагнозом «неонатальний сепсис». Залежно від способу розродження усі новонароджені були розподілені на

Таблиця 1. Загальна характеристика клінічних груп

Показник			I група (n = 37)	II група (n = 50)	p	
Гестаційний вік, тижні			M ± m	34,20 ± 0,59	36,10 ± 0,51	< 0,05
Гестаційний вік, тижні			Абс. (%)	9 (24,3)	7 (14)	> 0,05
< 32				19 (51,4)	23 (46)	> 0,05
32–37				9 (24,3)	20 (40)	> 0,05
> 37						
Маса тіла при народженні, г			M ± m	2211,30 ± 137,94	2820,10 ± 135,81	< 0,05
Довжина тіла при народженні, см			M ± m	44,90 ± 1,05	49,10 ± 0,91	< 0,05
Стать	хлопчик	Абс. (%)	18 (48,6)	35 (70,0)	< 0,05	
	дівчинка	Абс. (%)	19 (51,4)	15 (30,0)	< 0,05	

Примітка: p — критерій Стьюдента.

дві клінічні групи. До I групи спостережень увійшли 37 (42,5 %) дітей, які народились шляхом кесарського розтину, 50 (57,5 %) немовлят, народжених природним шляхом, утворили II групу, порівняння. Загальна характеристика клінічних груп наведена у табл. 1.

Термін гестації менше ніж 34 тижні асоціювався зі зростанням ризику пологів шляхом КР: СШ = 2,16 (95% ДІ: 1,17–3,96), ВР = 1,43 (95% ДІ: 0,93–2,18), АР = 19 %. З когорти обстежених дітей I групи сепсис із раннім початком був діагностований у 25 (67,6 %), у II групі цей показник становив 37 (74 %) ($p > 0,05$).

Обстеження та лікування хворих на неонатальний сепсис здійснювалося відповідно до сучасних міжнародних настанов і рекомендацій [15, 16]. Окрім рутинних загальноклінічних обстежень, у всіх новонароджених оцінено материнські, натальні та постнатальні чинники ризику, проведено оцінку вираженості проявів мультиорганної дисфункції (МОД) та посистемний розподіл її тяжкості з використанням інтегральної констеляційної бальної шкали pSOFA [17].

Дослідження показників кислотно-лужного стану крові та кисневого статусу венозної крові проводили кожній дитині за допомогою аналізатора MEDICA Easy Stat, USA. Аналіз показників кисневого статусу включав наступні дослідження: рН, рО₂, рСО₂, НСО₃ (концентрація бікарбонату венозної крові), BEb (надлишок/дефіцит основ), Bescf (стандартний надлишок/дефіцит основ), SBC (стандартний бікарбонат).

Дослідження проводили з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і Наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. № 523, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій щодо досліджень із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Протокол обстеження дітей, обсяг обстеження, карта інформованої згоди затверджені етичною комісією БДМУ. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної величини (М) та стандартної похибки середньої (m). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінювали за обчисленням співвідношення шансів події (СШ) та відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), а також показника атрибутивного ризику (АР). Статистичну обробку фактичних даних проводили за допомогою програми StatSoft Statistica, v 6.0, при відомому числі спостережень (n). Критичним рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у цьому дослідженні вважали при $p < 0,05$.

Результати

Середній вік матерів I групи становив $29,90 \pm 1,04$ року, у II групі — $29,30 \pm 0,92$ року ($p > 0,05$). 64,8 % жінок I групи спостереження проживали в сільській місцевості проти 78,8 % матерів II групи ($p > 0,05$). Серед обстежених жінок частота першовагітних у I групі становила 35,2 %, у II групі — 27,3 % ($p > 0,05$).

При порівнянні груп залежно від способу розродження нами не встановлено статистично вірогідних розбіжностей за частотою патологічних станів та ускладнень перебігу вагітності у матерів новонароджених клінічних груп порівняння, що наведено на рис. 1.

Аналізуючи процес адаптації новонароджених до умов позаутробного життя за системою Апгар, ми встановили такі показники в обстежених групах: на 1-й хвилині життя середня сума балів у I групі становила $5,30 \pm 0,25$ бала та у II групі — $7,10 \pm 0,25$ бала, а на 5-й хвилині життя відповідно $5,70 \pm 0,33$ бала та $7,60 \pm 0,37$ бала ($p < 0,05$) відповідно. Це відбилося у відповідному зростанні ризику проведення заходів первинної реанімаційної допомоги одразу після народження порівняно з дітьми, народженими вагінальним шляхом (СШ = 2,55 (95% ДІ: 1,44–4,52), ВР = 1,61 (95% ДІ: 1,23–2,11), АР = 23 %).

У табл. 2 наведена порівняльна частота специфічних чинників ризику ранньої неонатальної інфекції у групах новонароджених за альтернативного способу розродження.

Погіршення стану новонароджених при надходженні асоціювалося із розвитком поліорганної дисфункції, вираженість якої оцінювалася з викорис-

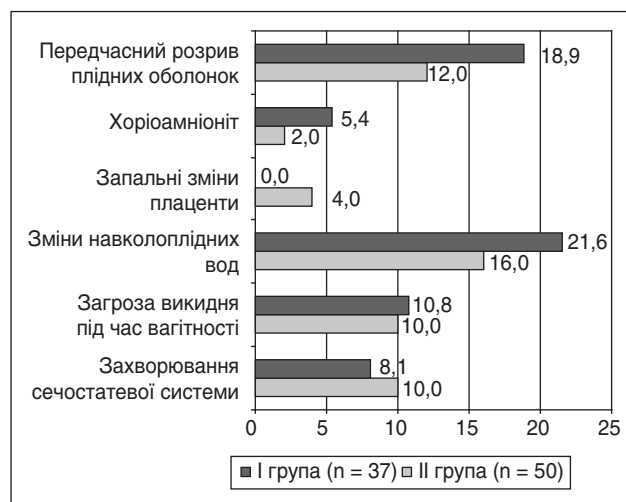


Рисунок 1. Антенатальні та інтранатальні материнські чинники ризику інфікування у новонароджених груп порівняння (%)

Таблиця 2. Частота встановлення специфічних чинників ризику інфекції (%)

Чинник ризику	I група (n = 37)	II група (n = 50)	p
Потреба в реанімаційних заходах при народженні	64,9	42	< 0,05
Проведення тривалої інфузійної підтримки	21,6	12	> 0,05
Госпіталізація у ВІТН більше за 3 доби	75,7	54	< 0,05

Примітки: p — критерій Стюдента; ВІТН — відділення інтенсивної терапії новонароджених.

танням інтегральної констеляційної бальної шкали nSOFA, середня оцінка за якою у групах порівняння наведена на рис. 2.

Для оцінки вираженості запальної відповіді цікавим видався аналіз середньогрупових показників лейкограми периферичної крові у новонароджених залежно від способу розродження при надходженні до ОКНП «ЧОДКЛ», який наведено у табл. 3, проте вірогідної відмінності за цими показниками нами не виявлено.

Середній показник гемоглобіну периферичної крові в групах порівняння вірогідно не відрізнявся на відміну від абсолютного вмісту еритроцитів, що був вірогідно нижчим у немовлят, які народилися шляхом КР, а саме він становив $4,710 \pm 0,009$ Г/л проти $5,050 \pm 0,008$ Г/л у II групі новонароджених ($p < 0,05$).

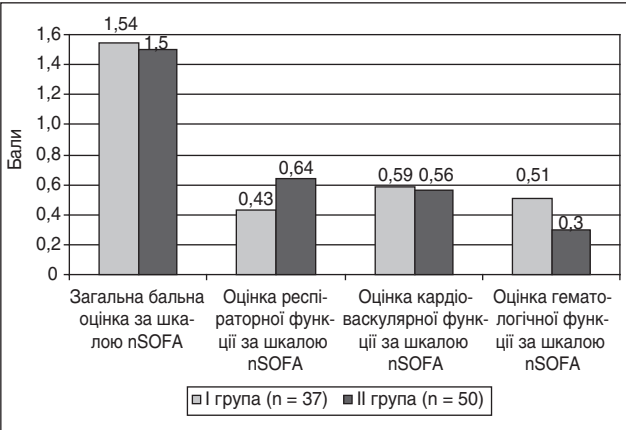


Рисунок 2. Результати оцінки МОД за шкалою nSOFA у клінічних групах порівняння

Окрім того, новонароджені I групи вирізнялися вірогідно вищим відносним вмістом лімфоцитів у периферичній крові: $39,61 \pm 1,60$ % проти $35,14 \pm 1,25$ % ($p < 0,05$). Встановлено статистично вірогідне переважання середнього рівня сироваткового креатиніну у новонароджених I групи ($86,30 \pm 6,17$ мкмоль/л) порівняно з немовлятами, народженими природним шляхом ($69,52 \pm 4,94$ мкмоль/л, $p < 0,05$), вірогідно вищий вміст прямої фракції білірубіну (відповідно $29,69 \pm 3,42$ мкмоль/л проти $17,72 \pm 2,34$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Середнє значення концентрації сироваткового прокальцитоніну у дітей I групи спостереження становило $2,39 \pm 0,53$ нг/мл, у немовлят II групи — $2,63 \pm 0,42$ нг/мл ($p > 0,05$).

Разом із тим середній показник вмісту загального білка в сироватці крові народжених шляхом КР немовлят був вірогідно нижчим, ніж у II групі порівняння, а саме становив $47,52 \pm 2,01$ г/л проти $52,92 \pm 2,11$ г/л ($p < 0,05$), так само, як і сироваткової концентрації загального імуноглобуліну А (відповідно $1,32 \pm 0,09$ г/л проти $1,67 \pm 0,10$ г/л, $p < 0,05$). Оскільки виявлені зміни могли пояснюватися тимчасовою незрілістю функціонування систем внутрішніх органів у передчасно народжених дітей, частка яких у I групі була більшою, представлялося доцільним вивчити особливості кислотно-лужної рівноваги і газового складу крові немовлят з урахуванням методу розродження.

У табл. 4 наведені параметри газового складу крові та кислотно-лужної рівноваги у дітей груп порівняння з урахуванням шляху розродження.

Результати, наведені у табл. 4, віддзеркалюють більш тяжкий стан новонароджених I групи, що зумов-

Таблиця 3. Показники лейкограми периферійної крові новонароджених залежно від способу розродження ($M \pm m$)

Показники	При надходженні		
	I група (n = 37)	II група (n = 50)	p
Лейкоцити крові, $\times 10^9$ /л	$20,25 \pm 1,93$	$19,98 \pm 1,67$	$> 0,05$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	$17,19 \pm 1,54$	$18,60 \pm 1,19$	$> 0,05$
Сегментоядерні нейтрофіли, %	$49,41 \pm 2,19$	$49,20 \pm 2,04$	$> 0,05$
АЧН, $\times 10^9$ /л	$14,44 \pm 1,64$	$14,49 \pm 1,53$	$> 0,05$

Примітки: p — критерій Стьюдента; АЧН — абсолютне число нейтрофілів.

Таблиця 4. Показники газового складу венозної крові та кислотно-лужної рівноваги у пацієнтів груп порівняння

Показник	I група (n = 37)	II група (n = 50)	p
pH	$7,31 \pm 0,30$	$7,33 \pm 0,20$	$> 0,05$
pCO ₂ , мм рт.ст.	$47,2 \pm 2,2$	$35,8 \pm 2,3$	$> 0,05$
pO ₂ , мм рт.ст.	$52,9 \pm 2,4$	$68,7 \pm 3,2$	$< 0,05$
Респіраторний індекс	$244,4 \pm 12,1$	$442,8 \pm 11,2$	$< 0,05$
HCO ₃ , ммоль/л	$20,3 \pm 1,1$	$14,7 \pm 1,2$	$< 0,05$
BEb, ммоль/л	$-7,4 \pm 1,0$	$-5,0 \pm 1,0$	$> 0,05$
Becf, ммоль/л	$-8,5 \pm 0,8$	$-4,8 \pm 0,9$	$< 0,05$
SBC, ммоль/л	$16,4 \pm 0,8$	$21,7 \pm 0,7$	$< 0,05$

лено наявністю маркерів респіраторного та метаболічного ацидозу та потребувало частішого проведення заходів первинної реанімації.

Зокрема, порівняно з II клінічною групою у новонароджених, які народилися шляхом кесарського розтину, був вірогідно вищим ризик метаболічного ацидозу ($BP = 2,0$ (95% ДІ: 0,9–4,2), $СШ = 6,8$ (95% ДІ: 2,9–15,8)), а також респіраторного ацидозу ($BP = 1,4$ (95% ДІ: 0,9–2,1), $СШ = 1,9$ (95% ДІ: 1,0–3,6)).

Обговорення

Сучасні дослідники останнім часом дійшли спільної думки щодо того, що жодна стратегія не може вірогідно визначити в рутинній практиці, у яких немовлят при народженні розвинеться неонатальний сепсис раннього початку [18], оскільки не представляється можливим уникнути хибного обґрунтування антибіотикотерапії [19] через побоювання пропустити справжній сепсис. З огляду на те, що генералізована неонатальна інфекція переважно передається вертикальним шляхом [20], у нашому дослідженні це підтверджувалося переважанням передчасно народжених немовлят серед тих, хто з'явився на світ шляхом кесарського розтину. Така тенденція могла бути зумовлена колонізацією пологових шляхів матері стрептококом групи В, що є значущим чинником ризику розвитку раннього неонатального сепсису [21].

Оскільки, за даними G.J. Chan та ін., лабораторно підтверджені материнські інфекції збільшують ризик розвитку неонатального сепсису у 6,6 раза (95% ДІ 3,9–11,2) [22], можна припустити, що наявність інфекційної патології у матері матиме вірогідний зв'язок з чинниками схильності новонародженого до інфекційних захворювань.

Аналогічно до існуючих наукових даних [23] нами встановлено, що в пологах жінок, які народжували шляхом кесарського розтину, в 2,7 раза частіше траплявся хоріоамніоніт, у 1,6 раза — передчасний розрив плодових оболонок та у 1,4 раза більше мало місце меконіальне забруднення амніотичної рідини. Варто зазначити, що і сам кесарський розтин підвищує ризик інфекції у післяпологовому періоді у 5–10 разів [24]. Народжені шляхом кесарського розтину новонароджені, у яких в подальшому діагностували ранній неонатальний сепсис, вирізнялися вірогідно гіршою адаптацією до позаутробних умов життя, більшою потребою у реанімаційній допомозі та тривалішій інтенсивній терапії в умовах ВІТН, що узгоджується з результатами інших дослідників [25].

Украй важливим, з огляду на сучасне визначення сепсису, є включення параметрів органної дисфункції [26] до клінічної оцінки та прогнозу.

У нашому дослідженні не встановлено впливу шляху розродження на оцінку вираженості проявів поліорганної дисфункції та посистемний розподіл її тяжкості. Але хворі, які народилися шляхом кесарського розтину, вирізнялися переважанням ознак кардіоваскулярної дисфункції та гематологічних порушень у вигляді наростання тромбоцитопенії. Народжені природним шляхом немовлята натомість мали найбільш глибокі

інфекційно-запальні ураження у вигляді респіраторного дистресу.

У роботі показано, що народжені шляхом кесарського розтину немовлята мали вираженіші лабораторні та метаболічні зміни, які супроводжували перебіг генералізованого інфекційно-запального процесу та проявлялися вірогідно більшим зсувом кислотно-лужної рівноваги у бік ацидозу, а також зростанням концентрації маркерів бактеріального запалення. Вірогідне перевищення референтних показників рівня прокальцитоніну в усіх зразках сироватки крові обстежуваних новонароджених підтвердило його значимість щодо верифікації бактеріального запального процесу у новонароджених, проте вірогідної відмінності залежно від способу розродження нами не встановлено.

Висновки

1. Кесарський розтин як метод розродження застосовувався у 75 % передчасних пологів, а ризик такої події зростав більше ніж удвічі ($СШ = 2,16$) порівняно з доношеними дітьми.

2. Несприятливі материнські анамнестичні чинники схильності до ранньої неонатальної інфекції не справляють суттєвого впливу на частоту застосування кесарського розтину в пологах, хоча у таких породіль у 2,7 раза частіше траплявся хоріоамніоніт, в 1,6 раза — передчасний розрив плодових оболонок та у 1,4 раза — меконіальне забруднення амніотичної рідини.

3. Новонародженим, які народилися шляхом кесарського розтину, притаманні метаболічний ($СШ = 6,8$) та респіраторний ($СШ = 1,9$) ацидоз, нижчі показники респіраторного індексу, що відображує більшу глибину гіпоксемії, а також вірогідно нижча бальна оцінка за шкалою Апгар ($p < 0,05$).

4. Немовлята, народжені шляхом кесарського розтину, характеризуються більшою потребою у первинній реанімаційній допомозі ($СШ = 2,55$), навантаженні об'ємом ($СШ = 1,44$), а також у переведенні до відділення інтенсивної терапії новонароджених ($СШ = 2,65$).

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей несприятливого перебігу неонатального сепсису з метою оптимізації комплексного підходу у діагностиці та лікуванні.

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

Список літератури

1. Khan A, Ghani T, Rahim A, Rahman MM. Changing trends in incidence and indications of caesarean section. *Mymensingh Med J*. 2014;23(1):52-55.
2. WHO. WHO statement on caesarean section rates: WHO; 2019 [Cited 2019 Jun 11]; Available from: https://www.who.int/reproductive-health/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/en/.
3. Betrán AP, Ye J, Moller A-B, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: global, re-

gional and National Estimates: 1990–2014. Zeeb H, editor. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148343. doi: 10.1371/journal.pone.0148343.

4. Naeem M, Khan MZUI, Abbas SH, Khan A, Adil M, Khan MU. Rate and indications of elective and emergency caesarean section; a study in a tertiary care hospital of Peshawar. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(1):151–154.

5. Finn D, O'Neill SM, Collins A, Khashan AS, O'Donoghue K, Dempsey E. Neonatal outcomes following elective caesarean delivery at term: a hospital-based cohort study. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29(6):904–910. doi: 10.3109/14767058.2015.1023187.

6. Kamath BD, Todd JK, Glazner JE, Lezotte D, Lynch AM. Neonatal outcomes after elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1231–1238. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a66d57.

7. Gould JB, Danielsen B, Korst LM, Phibbs R, Chance K, Main E, et al. Cesarean delivery rates and neonatal morbidity in a low-risk population. *Obstet Gynecol*. 2004;104(1):11–19. doi: 10.1097/01.AOG.0000127035.64602.97.

8. Kim K, et al. Cesarean section and disease associated with immune function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;137(2):587–590.

9. Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2015;135(1):92–8.

10. Yektaei-Karin E, Moshfegh A, Lundahl J, Berggren V, Hansson LO, Marchini G. The stress of birth enhances in vitro spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(8):643–51.

11. Liao S-L, Tsai M-H, Yao T-C, et al. Caesarean Section is associated with reduced perinatal cytokine response, increased risk of bacterial colonization in the airway, and infantile wheezing. *Scientific Reports*. 2017;7:9053. doi: 10.1038/s41598-017-07894-2.

12. Zanardo V, Solda G, Trevisanuto D. Elective cesarean section and fetal immune-endocrine response. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(1):52–53.

13. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. *Neonatal Sepsis*. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2024.

14. Palamk A, Liu LY, Lee A, Yee LM. Predictors of early-onset neonatal sepsis or death among newborns born at <32 weeks of gestation. *J Perinatol*. 2019;39:949–55. doi: 10.1038/s41372-019-0395-9.

15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

16. World Health Organization. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Report by the Secretariat [Internet]. WHO Executive Board; 2017 [cited 2019 Jan 23]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-en.pdf.

17. Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2020;88(1):85–90. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0517-2>.

18. Stocker M, Rosa-Mangeret F, Agyeman PKA, McDougall J, Berger C, Giannoni E. Management of neonates at risk of early onset sepsis: a probability-based approach and recent literature appraisal: Update of the Swiss national guideline of the Swiss Society of Neonatology and the Pediatric Infectious Disease Group Switzerland. *Eur J Pediatr*. 2024;183(12):5517–5529. doi: 10.1007/s00431-024-05811-0.

19. Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C, Navé L, Nordberg V, Berardi A, et al. Analysis of Antibiotic Exposure and Early-Onset Neonatal Sepsis in Europe, North America, and Australia. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2243691. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43691.

20. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of Neonates Born at ≥35 0/7 Weeks' Gestation with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894. doi: 10.1542/peds.2018-2894.

21. Yahya FB, Hathcock MA. A Retrospective Review of Neonatal Sepsis among GBS-Colonized Women Undergoing Planned Cesarean Section after Labor Onset or Rupture of Membranes. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2020;2020:4365259. doi: 10.1155/2020/4365259.

22. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013;10(8):e1001502. doi: 10.1371/journal.pmed.1001502.

23. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155–63. doi: 10.1542/peds.2010-3464.

24. Lamfel R, Snyman L, Seopela L, Jahn G, Becker P. Early online. *S Afr Med J*. 2024 16;114(5):e1081. doi: 10.7196/SAMJ.2024.v114i6.2232.

25. Khasawneh W, Obeidat N, Yusef D, Alsulaiman JW. The impact of cesarean section on neonatal outcomes at a university-based tertiary hospital in Jordan. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):335. doi: 10.1186/s12884-020-03027-2.

26. Fleiss N, Coggins SA, Lewis AN, Zeigler A, Cooksey KE, Walker LA, et al. Evaluation of the Neonatal Sequential Organ Failure Assessment and Mortality Risk in Preterm Infants with Late-Onset Infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e2036518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518.

Отримано/Received 09.03.2025

Рецензовано/Revised 21.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2025

Information about authors

Olena Koloskova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Infection Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8878-7041>

Olexandr Teslitskyi, Postgraduate of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-7004-5249>
Nataliia Kretsu, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Infection Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4251-0700>

Svitlana Tarnavska, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tarnavska.svitlana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>

Olena Vlasova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4253-0731>

Larysa Koliubakina, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6735-5602>

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.K. Koloskova, O.K. Teslitskyi, N.M. Krets, S.I. Tarnavska, O.V. Vlasova, L.V. Kolyubakina
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Neonatal sepsis through the prism of cesarean section

Abstract. Background. Neonatal sepsis is an urgent problem in neonatal practice, especially in middle- and low-income countries, and is an important factor of morbidity and mortality. At the same time, the question of the dependence of neonatal sepsis on the method of delivery remains controversial. The purpose was to analyze the clinical and paraclinical features of neonatal sepsis depending on the method of delivery. **Materials and methods.** A comprehensive examination of 87 newborns with a verified diagnosis of neonatal sepsis was performed. Depending on the method of delivery, they were divided into two clinical groups. Group I included 37 infants (gestational age 34.20 ± 0.59 weeks) born by cesarean section; 50 children (gestational age 36.10 ± 0.51 weeks) born naturally formed group II. All children underwent a comprehensive general clinical examination, as well as a study of the acid-base homeostasis and oxygen status of the blood. **Results.** Our studies have shown that the dynamics of adaptation to extrauterine conditions was significantly worse in children born by cesarean section, which was also reflected in the increased need for primary resuscitation immediately after birth compared to infants born vaginally (odds ratio (OR) 2.55 (95% confidence interval (CI): 1.44–4.52), rela-

tive risk (RR) 1.61 (95% CI: 1.23–2.11), attributable risk 23 %). Although we did not find a significant difference in the severity of multiple organ dysfunction manifestations and the systemic distribution of its severity, patients in group I differed from newborns in group II by the prevalence of signs of cardiovascular dysfunction and hematologic disorders in the form of increased thrombocytopenia. Instead, the most profound infectious and inflammatory lesions in group II were represented by respiratory distress. Studies of the acid-base homeostasis and oxygen status of the blood showed a more severe condition of newborns in group I that is due to the presence of markers of respiratory (RR 1.4 (95% CI: 0.9–2.1), OR 1.9 (95% CI: 1.0–3.6)) and metabolic acidosis (RR 2.0 (95% CI: 0.9–4.2), OR 6.8 (95% CI: 2.9–15.8)), and required more frequent primary resuscitation. **Conclusions.** Infants born by cesarean section have metabolic (OR 6.8) and respiratory (OR 1.9) acidosis, lower respiratory indices, which reflects a greater depth of hypoxemia, as well as a significantly lower Apgar score, and the need for primary resuscitation increased by 2.55 times.

Keywords: newborns; gestational age; cesarean section; complicated maternal history; respiratory distress

Антибактеріальна терапія хвороби Лайма у дітей

Резюме. ***Актуальність.** Хвороба Лайма (ХЛ, Лайм-бореліоз (ЛБ)) — це трансмісивна хвороба, яку спричиняє *Borrelia burgdorferi*. Сьогодні вона найчастіше реєструється в Європі та Північній Америці, з меншою частотою — в Азії та Південній Америці. При несвоєчасному лікуванні ЛБ є стійким до терапії. Це зумовлює його актуальність у педіатрії та інфектології. **Мета:** аналіз та оцінка літературних даних з надання медичної допомоги дітям, що зазнали нападів кліщів, для поліпшення знань з лікувальної тактики при ЛБ у дітей та доцільності призначення антибіотиків при різних клінічних проявах ХЛ. **Матеріали та методи.** Для огляду та пошуку літератури ми використали пошукову базу Scopus за ключовими словами. **Результати.** Проведений аналіз захворюваності з 2008 до 2024 року. Встановлено, що з 2008 року до сьогодні показники захворюваності на ЛБ мають тенденцію до зростання. Така ж тенденція простежується за даними захворюваності по Україні і Тернопільській області. Аналіз показників свідчить про вищу захворюваність на ЛБ у Тернопільській області порівняно із всеукраїнським показником: 28,7 проти 13,25 на 100 тисяч населення. Найбільша зацікавленість у цій темі — вивчення ланок етіопатогенезу, особливостей антигенного навантаження в результаті укусу кліщів, клінічних проявів, імунологічних досліджень, антибіотикотерапії різних клінічних проявів — виявлена в 2021–2024 роках. Антибіотикотерапія при ХЛ найчастіше досліджується у такій галузі, як медицина — 28,3 %. Наведено інформацію про антибактеріальну терапію залежно від клінічних проявів при ХЛ з використанням альтернативних препаратів у разі відсутності їхньої дії або індивідуальної непереносимості, вікові дозування, шляхи введення, основні протипоказання, допоміжні засоби лікування. **Висновки.** За останні роки показники захворюваності на ЛБ мають тенденцію до зростання, причому захворюваність у Тернопільській області перевищує всеукраїнську. Зростає зацікавленість науковців проблематикою ХЛ, про що свідчить численність авторів та публікацій в різних наукових виданнях. Антибактеріальна терапія при ХЛ призначається залежно від клінічних проявів, які спостерігаються на різних стадіях захворювання, з урахуванням індивідуальних обставин пацієнтів, що зумовлює відхилення в протоколах та клінічних настановах.*

Ключові слова: хвороба Лайма; Лайм-бореліоз; діти; антибактеріальна терапія; лікування; лайм-артрит; лайм-кардит; огляд

Вступ

Хвороба Лайма (ХЛ) — це нова трансмісивна хвороба, яку спричиняє борелієла (раніше відома як *Borrelia burgdorferi*) [1]. Сьогодні ХЛ найчастіше реєструється в Європі та Північній Америці, але деякі випадки також були зареєстровані в Азії та Південній Америці [2]. У період з 2010 по 2018 р. лише в США щорічно повідомлялося про приблизно 476 000 нових випадків Лайм-бореліозу (ЛБ).

Судячи з діаграми (рис. 1), показники захворюваності на ЛБ мають тенденцію до зростання з 2008 року

до сьогодні. Така ж тенденція простежується за даними захворюваності по Україні і Тернопільській області. Аналіз показників свідчить про вищу захворюваність на ЛБ у Тернопільській області порівняно з всеукраїнською (28,7 проти 13,25 на 100 тисяч населення).

ХЛ є дуже поширеною. В Україні ХЛ належить до групи особливо небезпечних інфекційних хвороб, посідає 5-те місце за поширеністю в Національній системі нагляду за хворобами [3, 4]. Центри контролю та профілактики захворювань повідомили, що в США відзначалося 22 014 підтверджених і 8817 можливих ви-

падків захворювання на ХЛ протягом 2012 року. Ці результати дуже подібні до показників 2010 і 2011 років, але трохи нижчі, ніж у 2008 і 2009 роках [5].

Не існує сучасної вакцини проти ХЛ. Вакцини на основі білка зовнішньої поверхні А (OspA) були відкликани або їх виробництво припинено через проблеми з безпекою. Хоча вакцина на основі OspC доступна для собак, аналогічна вакцина для людей ще не розроблена [6]. Антибіотики ефективно лікують ЛБ у випадку їхнього застосування незабаром після інфікування. Треба брати до уваги, що довготривалий перебіг ЛБ виявився стійким до лікування. Тому здатність загальноприйнятих методів лікування усунути інфекцію була поставлена під питання. При ХЛ після лікування розвивається синдром постлайм-хвороби (PTLDS), і щонайменше 25 % пацієнтів продовжують мати запалення суглобів після лікування антибіотиками, а у понад 10 % пацієнтів, які отримували раннє лікування, розвиваються довготривалі неспецифічні симптоми, як-от втома, когнітивний дефіцит та скелетно-м'язовий біль. Більше того, пацієнти з PTLDS часто не реагують на подальше лікування антибіотиками [7]. ХЛ характеризується поліморфізмом клінічних проявів, що робить її

діагностику особливо складною. Варіабельність прояву симптомів у пацієнтів ще більше ускладнює точне виявлення та класифікацію захворювання [8].

Дуже часто симптоми та клінічні прояви ХЛ призводять до того, що хворі не знають, куди звернутися, і шукають допомогу в різних спеціалістів — кардіолога, дерматолога, ревматолога, іноді в інфекціоніста. Якщо у лікаря недостатньо знань про особливості перебігу та симптоматики хвороби, йому дуже важко вчасно діагностувати цю патологію та призначити ефективне лікування. Тому для поліпшення знань, вмінь і щоб лікарі мали сучасну та вірогідну інформацію, проводяться наукові дослідження та пошук різних літературних джерел, за якими можна дуже багато навчитись й ефективно лікувати пацієнтів з підозрою на ХЛ.

Мета роботи: проаналізувати та оцінити надання медичної допомоги дітям, що зазнали нападів кліщів, поліпшити діагностику та лікувальну тактику при ЛБ у дітей та доцільність призначення антибіотиків.

Матеріали та методи

Для огляду та пошуку літератури ми використали пошукову базу Scopus за ключовими словами ALL("tick bites") OR (ALL("endemic area")AND ALL("Lyme borreliosis")) OR (ALL("questionnaire parents")AND ALL("children") AND ALL("Lyme borreliosis")) OR ALL("Doxacycline") OR ALL("Amoxacycline") OR ALL("Azythromycine") OR ALL("Cephalosporine") OR ALL("treatment methods").

Результати

Нещодавні досягнення в галузі навчання відкрили нові можливості для підвищення точності та ефективності діагностики хвороби Лайма. У сучасному світі науковці досліджують різні методології та моделі для виявлення хвороби Лайма, зосереджуючись на виявленні, ідентифікації біомаркерів та профілюванні гену.

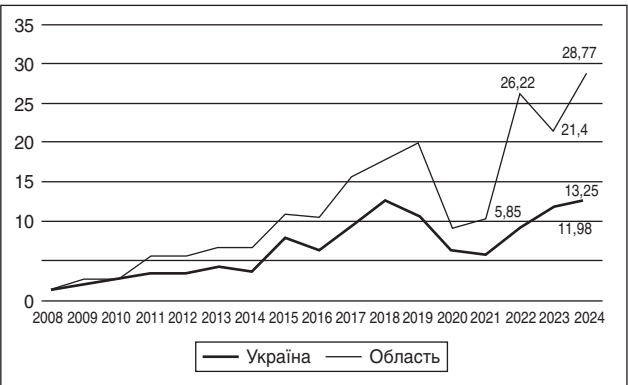


Рисунок 1. Динаміка показників захворюваності на ЛБ в Україні та Тернопільській області за 2008–2024 роки

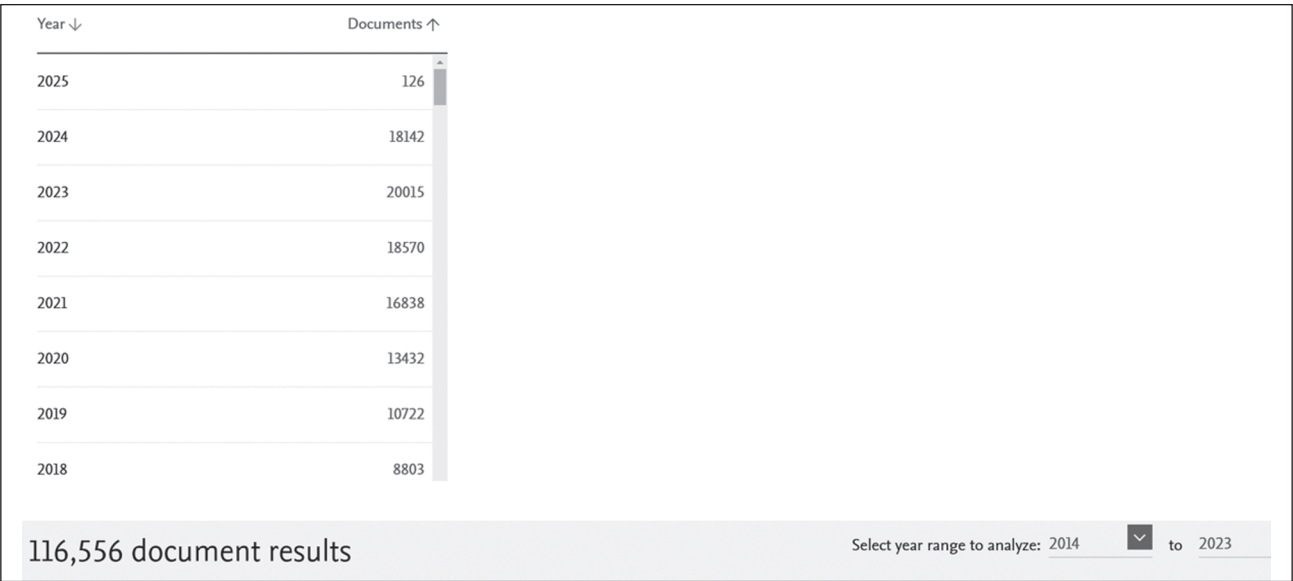


Рисунок 2. Аналіз публікацій по роках за даними Scopus

Для прикладу пошуку наукової літератури наведемо використання Scopus для фіксації даних про наукові публікації щодо ХЛ (кліщовий бореліоз).

Найбільша зацікавленість у цій темі виявлена в 2021–2024 роках (16 838–20 015 наукових статей) (рис. 2–4).

Найбільше тематика антибіотикотерапії розгляну- та у таких виданнях: Plos One (825), Science of the Total Environment (633), Ticks and Tick Born Diseases (615), Journal of Cleaner Production (555), Chemosphere (496), Chemical Engineering Journal (489), Medicine United States (476), Scientific Reports (474).

Провівши аналіз наукової літератури за даною те- мою, ми виявили, що найбільше наукових робіт було видано авторами Н. Sprong (131), V. Fingerle (107).

Лідерами у вивченні цієї теми є Китай (32 183), США (18 790) (рис. 5).

Найчастіше тема вивчалася в Ministry of Education of the People’s Republic of China (2735), Chinese Academy of Sciences (1649) (рис. 6).

Найбільше ця тема висвітлена у вигляді: статей (87 752 — 75,3 %), оглядів (17 329 — 14,9 %), тез кон-

ференцій (4700 — 4,0 %), розділів книг (4663 — 4,0 %), книг (581 — 0,5 %), листів (451 — 0,4 %), нотаток (384 — 0,3 %), коротких викладів (272 — 0,2 %) (рис. 7).

Найчастіше антибіотикотерапія при ХЛ досліджу- ється у таких галузях: медицина (57 271 — 28,3 %), ін- женерія (16 976 — 8,4 %), біохімія, генетика та моле- кулярна біологія (15 457 — 7,6 %), природничі науки (15 235 — 7,5 %), матеріалознавство (14 019 — 6,9 %), хімія (11 267 — 5,6 %), хімічна інженерія (9803 — 4,8 %), імунологія та мікробіологія (8174 — 4,0 %) (рис. 8).

Ця хвороба небезпечна тим, що якщо не почати вчасне та відповідне лікування, то інфекція дає усклад- нення [9, 10]. І тому зацікавленість цією патологією об- ґрунтовано зросла останніми роками.

Обговорення

Для успішної антибактеріальної терапії важливими є знання про основні механізми патогенезу захворю- вання, що базуються на властивостях мікроорганізму, його взаємодії з ураженим організмом.

За останні роки шляхом наукових досліджень встановлено, що для успішної передачі інфекції від

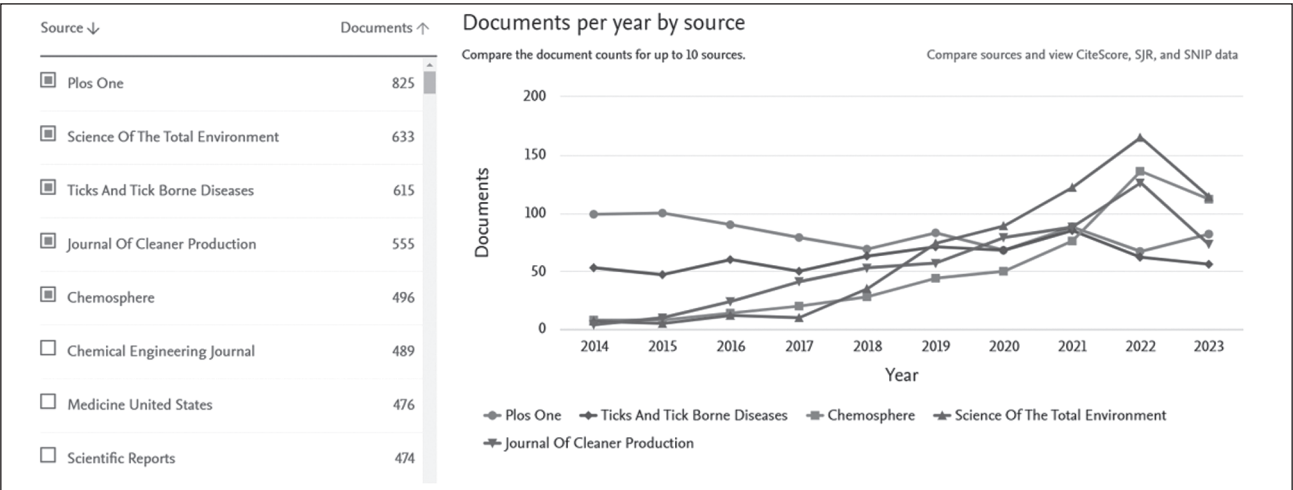


Рисунок 3. Аналіз видань, які найчастіше розглядали тему ХЛ, за даними Scopus

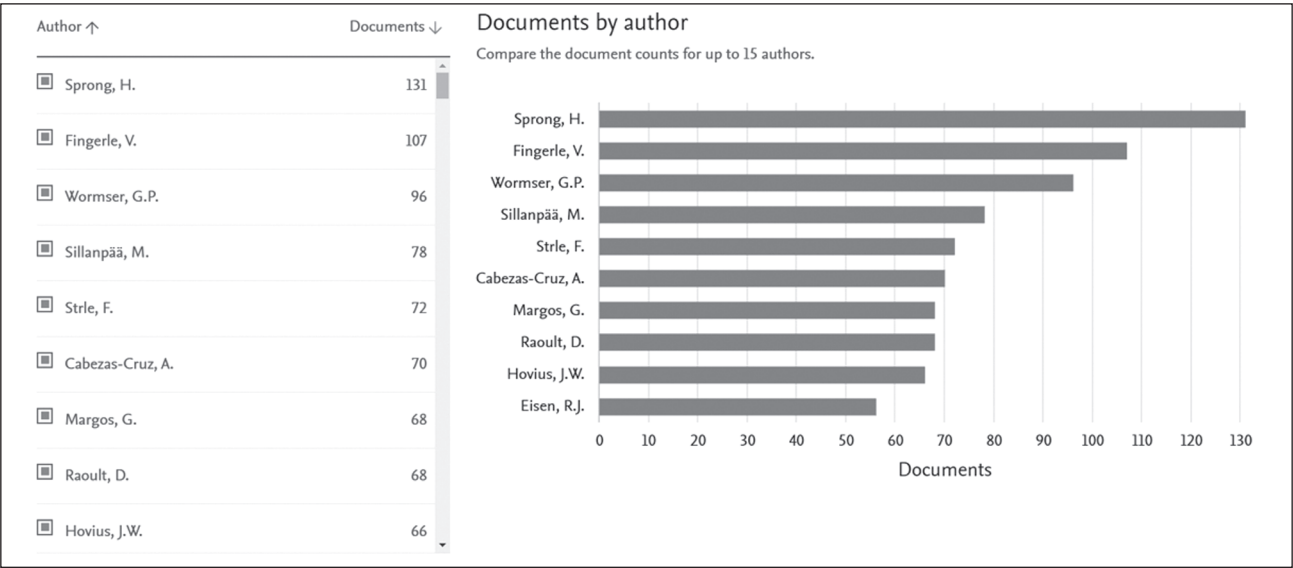


Рисунок 4. Аналіз по авторах за пошуком у Scopus

кліща до хребетного організму *Borrelia burgdorferi* виробляє свій поверхневий білок OspC. Через свою природу *B. burgdorferi* може контролювати вироблення OspC, і це може бути пріоритетом дослідження. Ген *B. burgdorferi* — один із перших генів, який був секвенований, з основною хромосою та епісомами [11]. Несподіванкою стало те, що, зважаючи на складний життєвий цикл *B. burgdorferi*, вона має дві класичні 2-компонентні регуляторні системи та мало білків із розпізнаваними ДНК-зв'язуючими властивостями, що береться до уваги при вивченні фармакокінетики антибактеріальної терапії [12].

Наявні на сьогодні дані вказують на те, що незмінний інфекційний цикл між кліщем і хребетним організмом спірохети хвороби Лайма дозволив їй розвинути регуляторні системи, які реагують на фізіологічні сигнали протягом цього циклу.

Цілком ймовірно, що інші патогени, які передаються переносниками, та інші мікроби, які дотримуються послідовних інфекційних циклів, також можуть

реагувати на характерні сигнали, щоб визначити місце їхнього розташування і таким чином контролювати вироблення необхідних білків та інших факторів. Як зоонозний патоген, бактерія хвороби Лайма *Borrelia burgdorferi* розвинула унікальні метаболічні шляхи, деякі з яких є специфічними і важливими для її виживання, а отже, є ідеальними мішенями для розробки нових терапевтичних засобів [11, 13–15].

Геном *B. burgdorferi* складається з лінійної хромосомидовжиною ~910 кілобаз та понад 20 кільцевих і лінійних плазмід. З таким невеликим геномом *B. burgdorferi* має мінімальну метаболічну систему і, таким чином, значною мірою залежить від кліщів-переносників та ссавців-хазяїв, які забезпечують її необхідними поживними речовинами. Одним із таких прикладів є відсутність у *B. burgdorferi* генів, які кодують білки, необхідні для синтезу ліпідів, нуклеотидів, амінокислот та кофакторів. Цікаво, що *B. burgdorferi* обходиться без використання тіаміну, який вважався необхідним для всіх живих організмів через його життєво важливу роль як

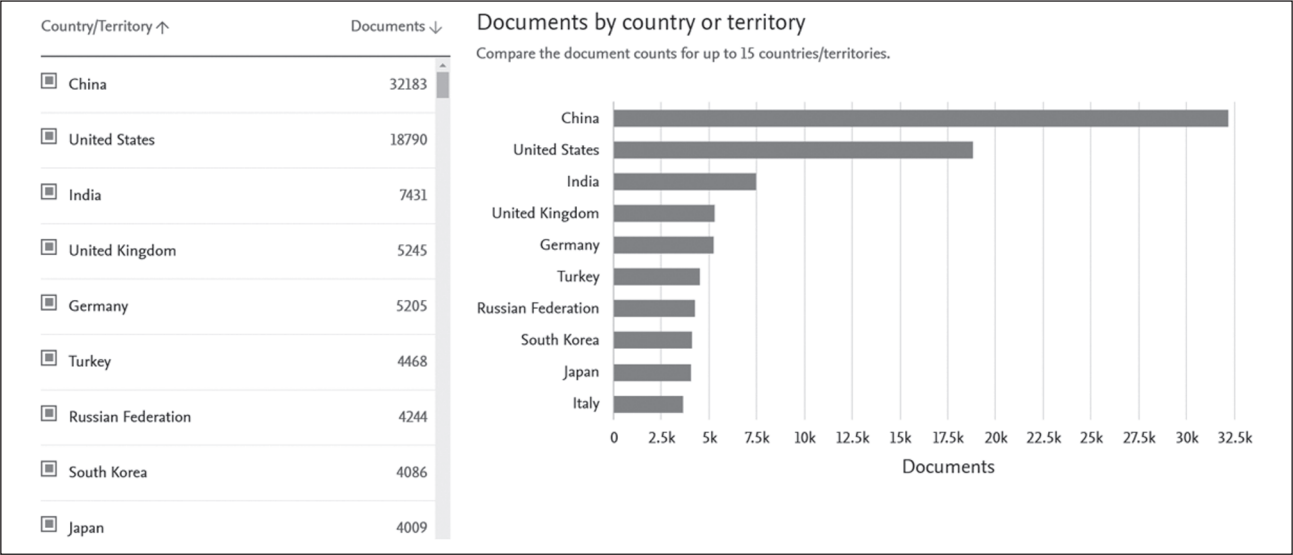


Рисунок 5. Аналіз документів за поширенням даної тематики по країнах

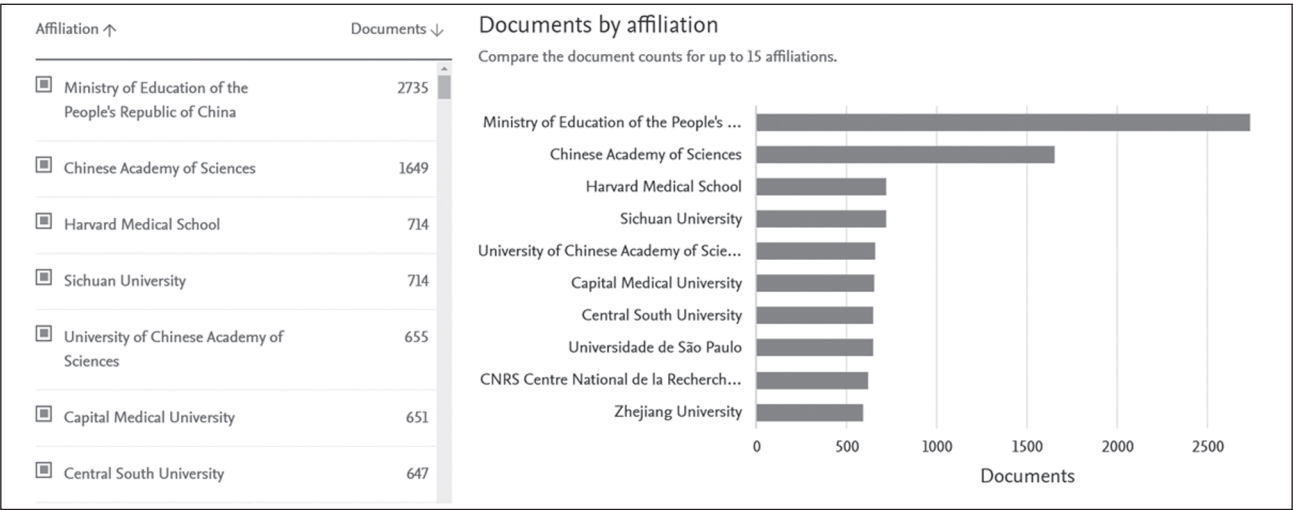


Рисунок 6. Аналіз документів за вивченням у вищих навчальних закладах та університетах світу, за даними Scopus

кофактора центрального метаболізму вуглеводів та біосинтезу амінокислот. Шляхи біосинтезу відсутні, транспортерів або ферментів, які використовують тіамін як кофактор, у геномі *B. burgdorferi* не виявлено, що є безпрецедентним. Крім того, у *B. burgdorferi* також відсутні гени, які кодують ферменти, що беруть участь у циклі трикарбонових кислот, наприклад піруватдегідрогеназу, яка декарбоксилює піруват з утворенням ацетил-КоА та CO₂. Піруват є центральним метаболітом для утворення кофакторів та енергії, необхідної для анаболічних і катаболічних реакцій клітини. Крім того, піруват функціонує як захисна молекула для *B. burgdorferi* від активних форм кисню, які спричиняють пошкодження та загибель ДНК [16]. Для компенсації нестачі тіаміну, піруватдегідрогенази види *Borrelia* розвинули чітку метаболічну альтернативу, яка ґрунтується на лактатдегідрогеназі (ЛДГ) для безперервного синтезу АТФ та регенерації NADH/NAD⁺ шляхом анаеробного гліколізу.

ЛДГ *B. burgdorferi* кодується геном bb_0087. ЛДГ є кінцевим ферментом анаеробного гліколізу, який відповідає за поповнення здорового співвідношення NADH/NAD⁺ шляхом перетворення пірувату в лактат і навпаки. Підтримання балансу між NADH і NAD⁺ 31 є надзвичайно важливим для клітин, оскільки їх відносна кількість відображає внутрішньоклітинний редокс-стан. На відміну від інших бактерій, які можуть використовувати триптофан або аспарагінову кислоту для регенерації NAD⁺ 32, *B. burgdorferi* покладається на гліколіз для регенерації NADH та лактогенез для поповнення NAD⁺. На додаток до підтримки збалансованого внутрішньоклітинного пулу NAD, ЛДГ також необхідна для підтримання рівня пірувату у *B. burgdorferi* шляхом перетворення лактату в піруват [17]. Слід брати до уваги, що можлива хронізація перебігу ЛБ, зумовлена складними патогенетичними зв'язками з хребтними на різних ланках, що було продемонстровано останніми науковими дослідженнями [18].

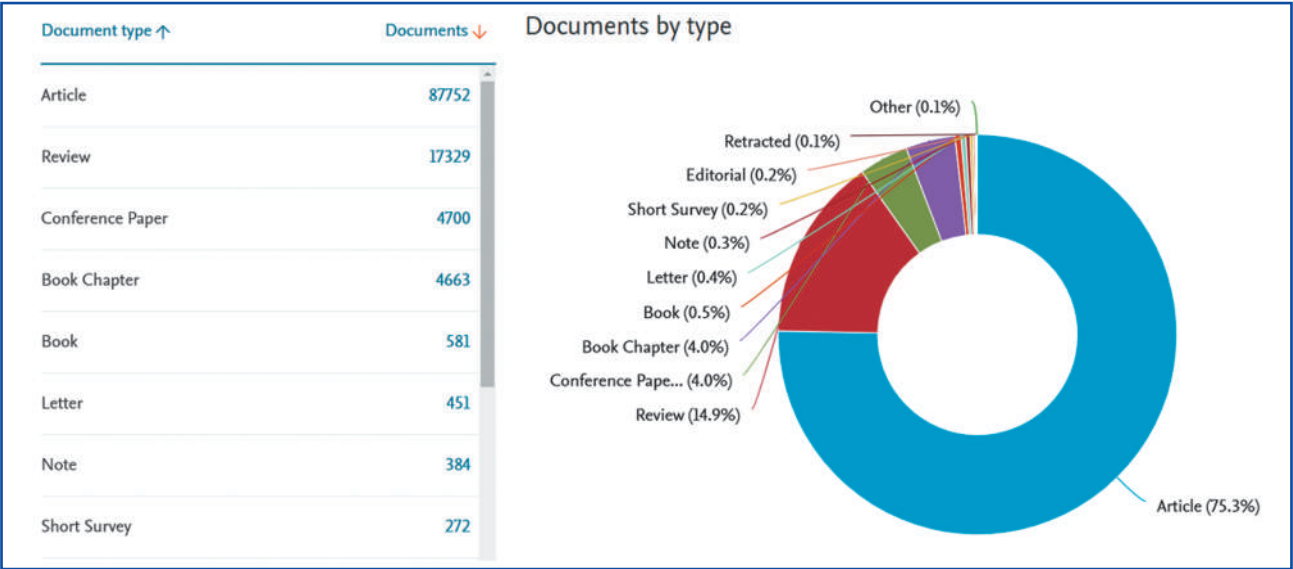


Рисунок 7. Аналіз типу документів за пошуком у Scopus

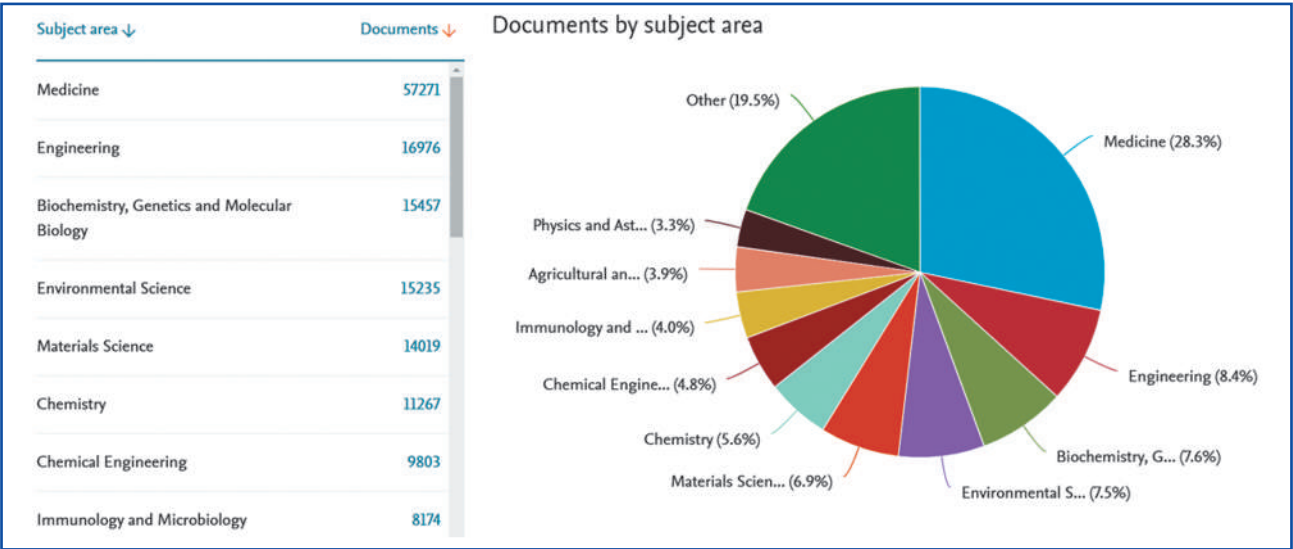


Рисунок 8. Аналіз галузей науки, у яких висвітлена ця тема, за даними Scopus

Клінічна діагностика ЛБ у дітей

Антибактеріальна терапія призначається залежно від клінічних проявів у різні стадії хвороби (табл. 1).

Виділяють 3 стадії інфекції, і кожна з них має різні клінічні прояви.

Рання локалізована стадія розвивається у 1–3-й тиждень від початку захворювання, що характеризується еритемою, мігруючою еритемою (МЕ) на місці укусу кліща, множинною МЕ, лімфоцитомою. Перша стадія настає після укусу кліща, і коли бактерії поширюються на шкіру, у 60–80 % пацієнтів відбувається еритематозний висип, який через 3–4 тижні зникає, але дуже часто може виникнути лихоманка, регіонарна аденопатія або ж незначні конституційні симптоми.

Друга стадія починається через 1–3 місяці після початку хвороби — рання дисемінована форма з ранніми симптомами, обмеженими периферичною нервовою системою, з кардитом або артритом.

Третя стадія — пізня дисемінована — розвивається через місяці/роки після інфікування. Пізні симптоми обмежені периферичною та центральною нервовою системою, проявами пізнього артриту, серцевими проявами [19, 20].

У США захворювання спочатку розглядається як педіатричне ревматологічне захворювання, а вже потім — як мультисистемне інфекційне захворювання. І лише після імунологічних досліджень перевіряють захворювання з характерним специфічним ураженням нервової системи [21]. Найбільш частими синдромами при ХЛ є такі: інтоксикаційний (головний біль, лихоманка, втома), синдром екзантеми, який має назву «мігруюча еритема», синдром ураження органів і систем (серце, суглоби тощо). Останній розцінюється як ускладнення ХЛ. Шкіра є тканиною, яка дуже часто уражається при Лайм-бореліозі. Мігруюча еритема, бореліальна лімфоцитомома (Lymphadenosis benigna cutis) і хронічний атрофічний акродерматит проявляються як Лайм-бореліоз. Вони задовго до виявлення збудників бореліозу були відомі як окремі шкірні захворювання. Зараз бореліальна лімфоцитомома та хронічний атрофічний акродерматит майже ніколи не зустрічаються [21].

Зазвичай Лайм-кардит діагностують при гістопатологічному аналізі серцевої тканини, яку отримують

при біопсії. Зазвичай Лайм-кардит зустрічається дуже рідко. Якщо він розвивається, то для нього характерне порушення провідності у вигляді блокади другого або третього ступенів [22]. Наголошувалося, що Лайм-кардит встановити дуже складно, тому що серологічні дослідження на ХЛ не є дуже надійними для того, щоб виявити хворобу на ранніх термінах після зараження. Діагноз ураження серця може бути неспецифічним, що описано в науковій літературі [23]. Лайм-кардит має хороші прогнози. Науковці описали випадок, коли через 6 днів у пацієнта з серцевою блокадою третього ступеня відмічалось поліпшення до серцевої блокади першого ступеня, а згодом відновлення синусового ритму. Повідомляють про діапазон відновлення ритму у середньому 1–42 дні [22].

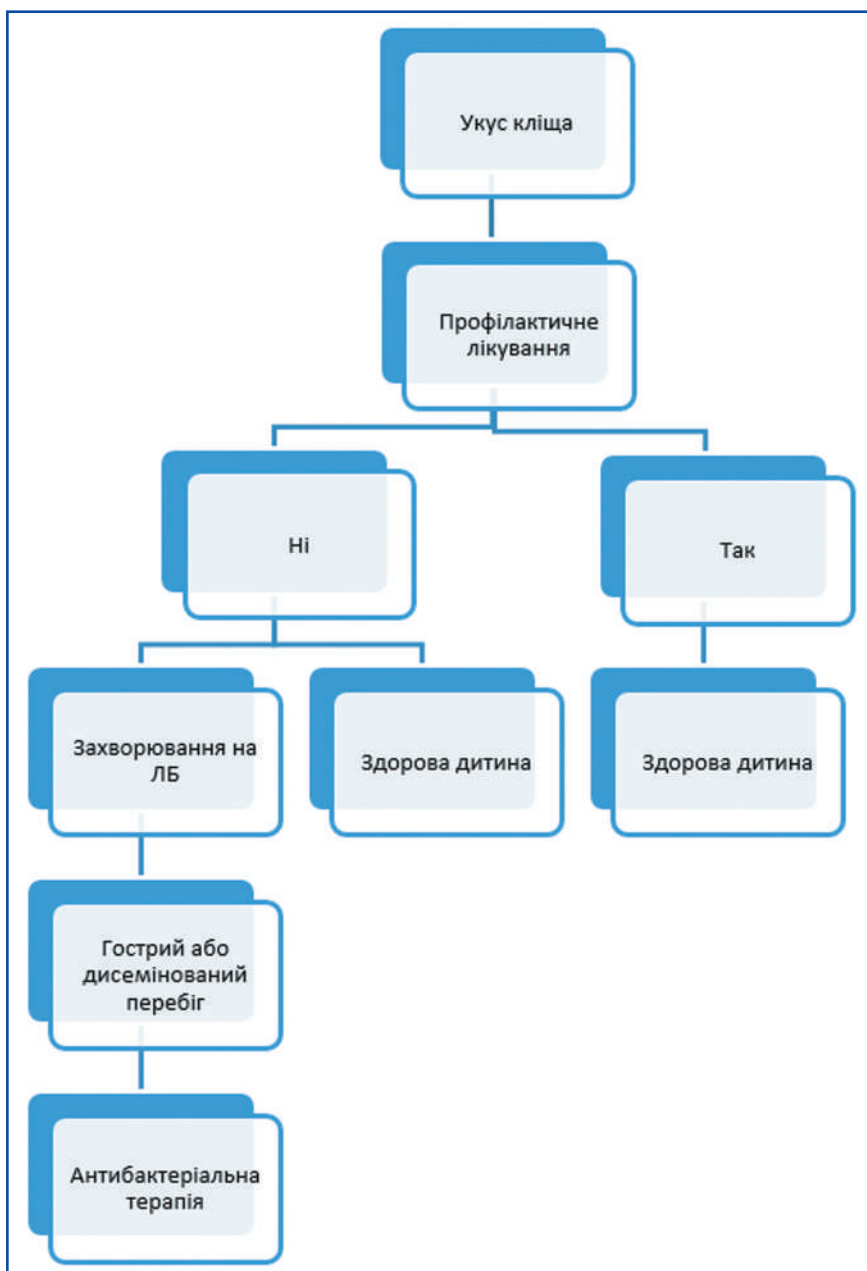


Рисунок 9. Алгоритм визначення показань до антибактеріальної терапії дитини, що зазнала укусів кліщів

Дані про тривалість лікування антибіотиками зібрані з досліджень пацієнтів, які отримували тривале антибактеріальне лікування ХЛ. У науковій літературі є дані про психічний розлад при Лайм-бореліозі, який відмічається у 60 % пацієнтів. Відзначено, що антибактеріальна терапія становила приблизно 476 днів, у 27 % пацієнтів призвела до побічних ефектів. Лише 15 (3,5 %) пацієнтів отримували антибактеріальну терапію протягом 180 днів. На думку науковців, пацієнти, які лікуються з приводу можливого ЛБ протягом 6 місяців або більше, потребують експертизи психічних розладів та комплексного підходу до лікування [24].

Зважаючи на зростаючу поширеність хвороби Лайма, є невеликий перелік антибіотиків для лікування інфекцій, викликаних бореліями. Можливе виникнення резистентності до антибіотиків. Тому почалися нові розробки антибіотиків, які націлені на унікальні нуклеозидози (MTN), знайдені в спірохетах *Borrelia. B. burgdorferi* виняткова тим, що має три MTN. Перший фермент, Bgp — це білок, який з'єднує глікозаміноглікан *Borrelia*, який кодується геном bb0588. Цей білок є мембранозв'язаним або секретованим ферментом і функціонує як адгезин, що полегшує прикріплення до клітин хазяїна за допомогою повсюдно присутніх глікозаміногліканів. Другий фермент, Pfs, є цитоплазматичним гомологом ферменту Pfs *E. coli*. Обидва ферменти мають нуклеозидазну активність. Бореліальний Pfs кодується геном bb0375 у складі оперону, який включає гени білків S-аденозилметіонін (SAM, AdoMet) синтетази (MetK) та рибозилглюкозилтрансферази (LuxS), які також залучені до метаболізму SAM [15]. Третій фермент, який кодується ендемічним плазмідним геном bbi06, позначається як MtnN. Хоча MtnN раніше не був охарактеризований, він містить лідерну послідовність, яка дозволяє припустити, що він секретується і, таким чином, відіграє роль у позаклітинному катаболізмі нуклеозидів. Усі три MTN відповідають за катаболізм трьох нативних нуклеозидів: MTA, SAH та 5'dADO, які є побічними продуктами SAM-залежного синтезу поліамінів, метилювання та радикальних SAM-реакцій відповідно. Усі три фактори MTN несуть відповідальність за катаболізм трьох природних нуклеозидів MTA, SAH, nf 5'dADO. Ці знання використовуються для синтезу нового класу антибіотиків для лікування ХЛ [15].

Наукові дані свідчать, що амоксицилін зазвичай використовується для лікування мігруючої еритеми на першій стадії ХЛ у дітей з рекомендованою дозою 50 мг/кг/добу, що вводиться тричі на день (q8h). Дослідження науковців на моделі мало на меті визначити, чи забезпечить поділ тієї ж самої добової дози на два прийоми (q12h) порівнянну експозицію препарату [25]. Фармакокінетична модель, придатна для педіатричної популяції (вік: від 1 місяця до 18 років, вага: 4–80 кг), була обрана на основі огляду літератури. Результати показали, що режим прийому 50 мг/кг/добу, розділених на 12 годин, забезпечував експозицію препарату, подібну до режиму прийому протягом 8 годин. Ці дані свідчать про те, що дворазовий прийом 25 мг/кг/добу забезпечує порівнянну бактерицидну активність з триразовим прийомом для МІК від 0,06 до 1 мг/л. Цей спрощений режим може поліпшити прихильність до лікування та його ефективність у дітей [26].

Нами запропонований алгоритм визначення показань до антибактеріальної терапії для дітей, які зазнали укусів кліщів (рис. 9).

Встановлено, що в присутності рутинно застосовуваних антибіотиків, як-от доксициклін, амоксицилін та цефтріаксон, *B. burgdorferi* адаптується до стану повільного росту, який подібний до того, що спостерігається в бідному на поживні речовини середовищі кліща. Тому зростає попит на розробку нових терапевтичних засобів для лікування ЛБ або профілактичних для запобігання ЛБ [21].

Антибактеріальна терапія з профілактичною метою застосовується при укусах кліщів однократно [3, 27, 28]. Що стосується вибору препарату, то постконтактна профілактика одноразовою дозою амоксициліну, на думку науковців, не рекомендована через його короткий період напіввиведення (приблизно 60 хвилин) порівняно з доксицикліном (16–22 години). Профілактична антибіотикотерапія не рекомендована при укусі кліща, який є сумнівним або вважається низьким ризиком, але слід спостерігати за людиною на предмет розвитку мігруючої еритеми або інших проявів інфекції. Інші інфекції, що передаються кліщами, такі як *Babesia microti*, ймовірно, передаються протягом < 24 годин, що робить необхідним негайне видалення кліща. За можливості краще уникати контак-

Таблиця 1. Показання до профілактики хвороби Лайма, препарати, дози

Профілактика		
Відомості про попередній укус кліща/препарат	Показання до профілактики	Примітка
Доксициклін: діти > 8 років: 4 мг/кг/добу перорально у вигляді одноразової дози; дорослі: 200 мг перорально однократно	1. Укус кліща. Кліщ <i>Ixodes scapularis</i> наповнений кров'ю, видалений щонайменше через 36 годин після прикріплення. 2. Профілактика починається через 72 години після видалення кліща. 3. Поширеність <i>Borrelia burgdorferi</i> у місцевих кліщів вище за 20 %. 4. Протипоказання до доксицикліну включають дітей віком до 8 років, вагітність або лактацію. У цих пацієнтів можуть бути безпечно використані амоксицилін і цефуросим	В Україні призначення доксицикліну у дітей здійснюється згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою Міністерством охорони здоров'я України. Пацієнтам, які не можуть приймати доксициклін, лікування починають, якщо з'являються ранні симптоми

Таблиця 2. Антибактеріальна терапія при хворобі Лайма

Клінічні прояви ХЛ	Лінія застосування препарату	Шляхи введення препарату	Застосування/дозування антибіотиків при різному перебігу і формах ХЛ	
1	2	3	4	5
Гостра стадія — мігруюча еритема. Класичний початок (місцева або дисемінована форми з мігруючою еритемою, за відсутності серцево-судинних або неврологічних проявів)	Перша	Перорально	Доксициклін: діти > 8 років: 2 мг/кг/дозу перорально двічі на день; дорослі: 100 мг перорально двічі на день — 10–21 день. АБО Амоксицилін: діти: 20–50 мг/кг/добу перорально, розділивши на 3 прийоми; дорослі: 500 мг перорально тричі на день — 14–21 день. АБО Цефуроксим: діти: 15–30 мг/кг/добу, розділивши на 2 прийоми; дорослі: 500 мг двічі на добу — 21 день	В Україні призначення доксицикліну у дітей здійснюється згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою Міністерством охорони здоров'я України. Азитроміцин або еритроміцин не рекомендуються як лікування першої лінії. Можуть бути безпечно використані амоксицилін і цефуроксим. Коли мігруючу еритему неможливо відрізнити від позалікарняного целюліту, рекомендується цефуроксим або амоксицилін/клавуланат. Цефалоспорини першого покоління неефективні для лікування ХЛ
	Друга	Перорально	Азитроміцин: діти: 10 мг/кг перорально один раз на день; дорослі: 50 мг перорально один раз на день — 7–10 днів. АБО Допоміжні варіанти Еритроміцин: діти: 30–50 мг/кг/добу перорально, розділивши на 4 прийоми; дорослі: 500 мг перорально чотири рази на добу. АБО Кларитроміцин: діти: 15 мг/кг/добу перорально, розділивши на 2 прийоми; дорослі: 500 мг перорально двічі на добу	У квітні 2018 року таке застосування азитроміцину було заборонено у дітей віком до 12 років. Пероральні антибіотики рекомендуються пацієнтам з хворобою Лайма (локальною або дисемінованою) з мігруючою еритемою за відсутності серцево-судинних або неврологічних проявів
Мігруюча еритема, що не відрізняється від целюліту	Перша	Перорально	Цефуроксим: діти: 15–30 мг/кг/день, розділені на 2 прийоми; дорослі: 500 мг двічі на день — 10–21 день (у середньому 14 днів). АБО Амоксицилін/клавуланат: діти: 30–45 мг/кг/день у 3 прийоми; дорослі*: 500 мг перорально тричі на день — 10–21 день (у середньому 14 днів)	*Доза вказана за амоксициліном
Кардіологічні ускладнення без проявів блокади високого ступеня	Перша	Перорально	Доксициклін: діти: 2 мг/кг перорально двічі на день; дорослі: 100 мг двічі на день — 10–21 день (у середньому 14 днів). АБО Амоксицилін: діти: 20–50 мг/кг/день у 3 прийоми; дорослі: 500 мг тричі на день — 10–21 день (у середньому 14 днів).	Пероральна антибіотикотерапія рекомендується пацієнтам із серцевими ускладненнями, але без будь-якого з наступного: біль у грудях, непритомність, задишка, атріовентрикулярна блокада другого або

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5
			АБО Цефуроксим: діти: 15–30 мг/кг/день перорально у 2 прийоми; дорослі: 500 мг перорально двічі на день	третього ступеня або блокада першого ступеня з інтервалом PR $\geq$ 300 мілісекунд. Пацієнтам з будь-якою з цих попередніх ознак призначається парентеральна антибіотикотерапія
Кардіологічні ускладнення з блокадою серця високого ступеня	Перша	Внутрішньовенно	Цефтріаксон — препарат вибору: діти: 50–100 мг/кг/добу один раз на день; дорослі: 2 г один раз на день — 10–28 днів (у середньому 14 днів)	Внутрішньовенні антибіотики, госпіталізація та постійний моніторинг необхідні для пацієнтів з боєм у грудях, непритомністю, задишкою, атріовентрикулярною блокадою другого або третього ступеня або блокадою першого ступеня з інтервалом PR $\geq$ 300 мілісекунд. Цефтріаксон є препаратом вибору як для дорослих, так і для дітей. Альтернативні засоби включають цефотаксим або бензилпеніцилін
	Друга	Внутрішньовенно	Цефотаксим: діти: 150–200 мг/кг/добу внутрішньовенно, розділивши на 3 прийоми; дорослі: 2 г внутрішньовенно кожні 8 годин — 10–28 днів (у середньому 14 днів). Бензилпеніцилін натрію: діти: 25–50 мг/кг кожні 4–6 годин, максимум 2,4 г кожні 4 години; дорослі: 2,4 г (внутрішньом'язово/внутрішньовенно кожні 4–6 годин — 10–28 днів (у середньому 14 днів). АБО	
	Третя	Внутрішньовенно	Доксициклін: діти > 8 років: 2 мг/кг/добу двічі на день; дорослі: 100 мг внутрішньовенно двічі на день	
Кардіологічні ускладнення з блокадою серця високого ступеня	Допоміжний засіб	Тимчасовий кардіостимулятор		Тимчасовий кардіостимулятор рекомендується пацієнтам з вираженою атріовентрикулярною блокадою
Ранні симптоми, обмежені периферичною нервовою системою	Перша	Перорально чи внутрішньовенно	Доксициклін: діти > 8 років: 2 мг/кг/дозу перорально двічі на день; дорослі: 100 мг перорально двічі на день — 14 днів. АБО Цефтріаксон: діти: 50–100 мг/кг/добу внутрішньовенно один раз на день; дорослі: 2 г внутрішньовенно один раз на день — 14 днів.	

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5
			АБО Цефотаксим: діти: 150–200 мг/кг/добу внутрішньовенно, розділивши на 3 прийоми; дорослі: 2 г внутрішньовенно кожні 8 годин — 14 днів. АБО Бензилпеніцилін натрію: діти: 25–50 мг/кг внутрішньом'язово/внутрішньовенно кожні 4–6 годин, максимум 2,4 г кожні 4 години; дорослі: 2,4 г внутрішньом'язово/внутрішньовенно кожні 4–6 годин — 14 днів	
Пізнні симптоми, обмежені периферичною нервовою системою	Перша	Перорально чи внутрішньовенно	Доксициклін: діти > 8 років: 2 мг/кг/дозу перорально двічі на день; дорослі: 100 мг перорально двічі на день — 21 день. АБО Цефтріаксон: діти: 50–100 мг/кг/добу внутрішньовенно один раз на день; дорослі: 2 г внутрішньовенно один раз на день — 21 день	
Прояви зі сторони ЦНС	Перша	Внутрішньовенно	Цефтріаксон: діти: 50–100 мг/кг/добу внутрішньовенно один раз на день; дорослі: 2 г внутрішньовенно один раз на день — 14–21 день	
Лайм-артрит	Перша	Перорально	Доксициклін: діти > 8 років: 2 мг/кг/дозу двічі на день; дорослі: 100 мг двічі на день — 28 днів. АБО Амоксицилін: діти: 20–50 мг/кг/добу, розділивши на 3 прийоми; дорослі: 500 мг тричі на добу. АБО Цефуроксим: діти: 15–30 мг/кг/добу, розділивши на 2 прийоми; дорослі: 500 мг двічі на добу. АБО Допоміжні варіанти Еритроміцин: діти: 30–50 мг/кг/добу, розділивши на 4 прийоми; дорослі: 500 мг перорально 4 рази на добу. АБО Кларитроміцин: діти: 15 мг/кг/добу, розділивши на 2 прийоми; дорослі: 500 мг перорально двічі на добу	
	Допоміжний засіб	Перорально	Ібупрофен: діти: 10–15 мг/кг/дозу перорально кожні 4–6 годин за необхідності, максимальна доза — 40 мг/кг/день; дорослі: 300–400 мг кожні 6–8 годин за необхідності, максимальна доза — 2400 мг/день.	Нестероїдні протизапальні лікарські засоби можна використовувати для полегшення симптомів Лайм-артриту разом з антибіотикотерапією

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5
			Диклофенак натрію: дорослі: 50 мг 3 рази на день, за потребою	
Рецидивний чи хронічний артрит	Перша	Перорально	Доксициклін: діти > 8 років: 2 мг/кг/дозу двічі на день; дорослі: 100 мг двічі на день. АБО Амоксицилін: діти: 20–50 мг/кг/добу, розділивши на 3 прийоми; дорослі: 500 мг тричі на день. АБО Цефуроксим: діти: 15–30 мг/кг/добу, розділивши на 2 прийоми; дорослі: 500 мг перорально двічі на добу. АБО	Повторне лікування за допомогою другого 4-тижневого курсу пероральних антибіотиків або 2–4-тижневого курсу внутрішньовенного застосування цефтріаксону. Пероральне лікування є кращим, окрім випадків, коли в першому циклі взагалі не було відповіді на пероральну терапію
		Внутрішньовенно	Другорядне призначення Цефтріаксон: діти: 50–100 мг/кг/добу один раз на день; дорослі: 2 г один раз на день	
	Друга	Артроскопічна синовектомія		
	Третя	Фармакотерапія	Внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів, системне введення нестероїдних протизапальних препаратів або антиревматичних препаратів (гідроксихлорохін при рефрактерному до антибіотиків Лайм-артриті)	

ту з кліщами або негайно їх видаляти, ніж проводити постконтактну профілактику. Результати досліджень дозволили науковцям дійти висновку, що за наявності специфічних факторів, як-от ідентифікація іксодового виду кліща, укусу в ендемічній зоні, прикріплення кліща щонайменше 36 годин, користь від профілактики переважає ризик ускладнень доксицикліну [29] (табл. 1).

Антибактеріальна терапія при ХЛ у різних державах зумовлена різноманітними протоколами лікування і клінічними настановами. В Україні чинними є «Хвороба Лайма. Клінічна настанова, заснована на доказах», 2024, та стандарт медичної допомоги «Хвороба Лайма». Науковці і практичні лікарі, що займаються проблемою діагностики і лікування ХЛ, акцентують увагу на багатьох суперечливих моментах щодо деяких проявів хвороби. Тому об'єм антибактеріальних засобів, тривалість їхнього застосування різняться. Дуже часто рішення щодо лікування пацієнтів як з ураженням суглобів, так і з неврологічними, кардіальними проявами приймаються лікарями згідно з індивідуальними обставинами.

Наведені дані щодо застосування ширшого діапазону антибактеріальних препаратів залежно від клінічних проявів ХЛ, ніж в українських нормативних докумен-

тах, що базуються на тривалому дослідженні британських медиків (табл. 2).

Висновки

1. За останні роки показники захворюваності на ЛБ мають тенденцію до зростання, причому показники захворюваності в Тернопільській області перевищують всукраїнські.
2. Зростає зацікавленість науковців проблематикою ХЛ, про що свідчить численність авторів та публікацій у різних наукових виданнях.
3. Антибактеріальна терапія при ХЛ призначається залежно від клінічних проявів, які спостерігаються на різних стадіях захворювання, з урахуванням індивідуальних обставин пацієнтів, що зумовлює відхилення в протоколах та клінічних настановах.

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

Внесок авторів. Никитюк С.О — збирання й обробка матеріалів; Левенець С.С. — аналіз отриманих даних; Гаріян Т.В. — написання тексту; Миронець І.П. — концепція дослідження; Сверстюк А.С. — дизайн дослідження.

Список літератури

1. Radolf, J.D., et al. Lyme disease in humans. *Current Issues in Molecular Biology*. 2021;42(1):333-384. <https://doi.org/10.21775/cimb.042.333>.
2. Dong, Y., Zhou, G., Cao, W., et al. Global seroprevalence and sociodemographic characteristics of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in human populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*. 2022;7(6):e007744. doi: 10.1136/bmjgh-2021-007744.
3. Стандарт медичної допомоги «Хвороба Лайма». Доступно з: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/smd_1623_hl.pdf, 2024.
4. Клінічна настанова, заснована на доказах, «Хвороба Лайма». Доступно з: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichninastanovi/, 2024.
5. Kugeler, K.J., Schwartz, A.M., Delorey, M.J., Mead, P.S., Hinckley, A.F. Estimating the frequency of Lyme disease diagnoses, United States 2010–2018. *Emerging Infectious Diseases*. 2021;27(2):616–619. doi: 10.3201/eid2702.202731.
6. Mokashi, N.V., et al. Correction to “Spatiotemporal patterns of Lyme disease in North Carolina”. *The Lancet Regional Health — Americas*. 2024 May 29;35:100792. doi: 10.1016/j.lana.2024.100792.
7. Klempner, M.S., et al. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am J Med*. 2013;126(8):665–669. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.
8. Jaulhac, B., Saunier, A., Caumes, E., et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Med Mal Infect*. 2019;49(5):335–346. doi: 10.1016/j.medmal.2019.05.001.
9. Андрейчин, М.А., Корда, М.М. Лайм-бореліоз: монографія. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021. 376 с. (in Ukrainian).
10. Никитюк, С.О., Сверстюк, А.С., Клинюк, С.І. Прогнозування тяжкості перебігу та ураження органів і систем при Лайм-бореліозі у дітей. Тернопіль: Укрмедкнига; 2024. 191 с. (in Ukrainian).
11. Stevenson, B. The Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, as a model vector-borne pathogen: insights on regulation of gene and protein expression. *Current Opinion in Microbiology*. 2023;74:102332. doi: 10.1016/j.mib.2023.102332.
12. Mead, P. Epidemiology of Lyme disease. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2022;36:495–521. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.03.004>.
13. Sze, C.W., Lynch, M.J., Zhang, K., Neau, D.B., Ealick, S.E., Crane, B.R., & Li, C. Lactate dehydrogenase is the Achilles' heel of Lyme disease bacterium *Borrelia burgdorferi*. *ASM Journals mBio*. 2025;16(4):1–22. doi: <https://doi.org/10.1101/2025.02.07.637162>.
14. Younger, D.S. Epidemiology of Lyme Neuroborreliosis. *Neurologic Clinics*. 2016;34(2):875–886. doi: 10.1016/j.ncl.2016.05.005.
15. Cornell, K.A., Knippel, R.J., Cortright, G.R., et al. Characterization of 5'-methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine nucleosidases from *Borrelia burgdorferi*: Antibiotic targets for Lyme disease. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2020;1864(1):129455. doi: 10.1016/j.bba-gen.2019.129455.
16. Kerstholt, M., et al. *Borrelia burgdorferi* inhibits NADPH-mediated reactive oxygen species production through the mTOR pathway. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2022;13(4):101943. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.101943>.
17. Lynch, A., Pearson, P., Savinov, S.N., Li, A.Y., & Rich, S.M. Lactate dehydrogenase inhibitors suppress *Borrelia burgdorferi* growth in vitro. *Pathogens*. 2023;12(7):962. doi:10.3390/pathogens12070962.
18. Suresh, P. To tremble, else break: Dismantling normative hierarchies of chronic Lyme. In *The Routledge International Handbook of Disability Human Rights Hierarchies*; 2023; p. 75–87.
19. Myszkowska-Torz, A., Tomaszewski, M., Kotowski, M., Witczak, C., Figlerowicz, M., & Mazur-Melewska, K. Cutaneous Manifestations of Lyme Borreliosis in Children — A Case Series and Review. *Life*. 2022;13(1):72. doi: 10.3390/life13010072.
20. Roos, K.L. Neurologic complications of Lyme disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2021;27(4):1040–1050. doi: 10.1212/CON.0000000000001015.
21. Meissner, H.C., Steere, A.C. Management of pediatric Lyme disease: updates from 2020 Lyme guidelines. *Pediatrics*. 2022;149(3):e2021054980. doi: 10.1542/peds.2021-054980.
22. Wan, D., Baranchuk, A. Lyme carditis and atrioventricular block. *CMAJ*. 2018;90(20):622. doi: 10.1503/cmaj.17145214.
23. Robinson, M.L., Kobayashi, T., Higgins, Y., Calkins, H., Melia, M.T. Lyme Carditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(2):255–268. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.007.
24. Itani, O., Haddad, E., Pitron, V., Pichon, F., Caumes, E. Focus on patients receiving long-term antimicrobial treatments for Lyme borreliosis: No Lyme but mostly mental disorders. *Infect Dis Now*. 2021;51(3):300–303. doi: 10.1016/j.medmal.2021.03.005.
25. Bradley, J.S., Barnett, E.D., Cantey, J.B. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 24th ed. American Academy of Pediatrics. 2019. 331 p.
26. Compendium. Amoxicillin Sandoz. Available from: <https://compendium.ch/> Accessed December 15, 2021.
27. Zhou, G., Xu, X., Zhang, Y., Yue, P., Luo, S., Fan, Y., ... & Bao, F. Antibiotic prophylaxis for prevention against Lyme disease following tick bite: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:1–8. doi: 10.1186/s12879-021-06837-7.
28. Harms, M.G., Hofhuis, A., Sprong, H., Bennema, S.C., Ferreira, J.A., Fonville, M., ... & Van den Wijngaard, C.C. A single dose of doxycycline after an ixodes ricinus tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial. *Journal of Infection*. 2021;82(1):98–104. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.032.
29. Lyme disease: the right clinical information, right where it's needed. *BMJ Best Practice* topic is based on the web version that was last updated. *BMJ Publishing Group Ltd* 2018. Available from: <https://www.stemlynblog.org/wp-content/uploads/2020/09/Lyme-disease-BMJ-Best-Practice.pdf>. Accessed: November 16, 2018.

Отримано/Received 26.03.2025

Рецензовано/Revised 01.05.2025

Прийнято до друку/Accepted 07.05.2025

Information about authors

Nykytyuk Svitlana, MD, DSc, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: androx@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>

Levenets Sofiya, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: levenetss@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2400-8328>

Tetyana Hariyan, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: garijantv@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>

Mironets I., Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Sverstiuk A., Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, 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.

Authors' contribution. S.O. Nykytyuk — collection and processing of materials; S.S. Levenets — analysis of the data obtained; T.V. Hariyan — writing the text; I.P. Mironets — research concept; A.S. Sverstiuk — research design.

S.O. Nykytyuk, S.S. Levenets, T.V. Hariyan, I.P. Mironets, A.S. Sverstiuk
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Antibacterial therapy for Lyme disease in children

Abstract. Background. Lyme disease (LD, borreliosis) is a vector-borne illness caused by *Borrelia burgdorferi*. Currently, it is most frequently reported in Europe and North America, and less commonly in Asia and South America. If not treated in a timely manner, LD can become resistant to therapy. This underscores its relevance in pediatrics and infectious diseases medicine. The purpose was to analyze and assess literature data regarding medical care for children exposed to tick bites to improve knowledge about treatment strategies for pediatric LD and evaluate the appropriateness of antibiotic use for various clinical manifestations of the disease. **Materials and methods.** The Scopus database was used to search and review literature based on relevant keywords. **Results.** An analysis of Lyme disease incidence from 2008 to 2024 was conducted, it has shown a rising trend over this period. A similar pattern is observed in Ukraine overall and specifically in the Ternopil region. The incidence rate in Ternopil region significantly exceeds the national average — 28.7 versus 13.25 per 100,000 population. The highest research interest in this topic, including aspects such as pathogenesis, antigen burden following tick bites,

clinical symptoms, immunological studies, and antibiotic therapy for different clinical presentations, was observed between 2021 and 2024. Antibiotic therapy for LD is most frequently studied within the field of medicine — 28.3 %. The review presents antibacterial treatment recommendations based on clinical manifestations, with suggested alternatives in case of drug inefficacy or individual intolerance, along with age-specific dosages, routes of administration, key contraindications, and supportive treatment options.

Conclusions. In recent years, the incidence of Lyme disease has been increasing, with rates in the Ternopil region exceeding the national average. Scientific interest in LD is also growing, as evidenced by the increasing number of authors and publications in various journals. Antibiotic therapy for LD is prescribed based on clinical manifestations observed at different stages of the disease, taking into account the individual circumstances of each patient. This leads to variations in treatment protocols and clinical guidelines.

Keywords: Lyme disease; borreliosis; children; antibacterial therapy; treatment; Lyme arthritis; Lyme carditis; review

UDC 614.4:004.738.5(477.83)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.3.2025.1831>

Ye.O. Grechukha¹, N.M. Kolachynskyi², N.O. Ivanchenko²,
A.V. Kovalchuk³, A.P. Volokha¹, G.V. Gnyloskurenko⁴

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Lviv Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, Ukraine

³WHO Country Office in Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Short Message Service-based intervention to improve child immunization visit rates: preliminary findings from a pilot activity in communities with low immunization appointment rates in the Lviv Region

Abstract. Background. Digital health interventions, particularly Short Message Service (SMS) notifications, have significant potential to improve healthcare outcomes, including vaccination rates. The ongoing conflict in Ukraine and disruptions to healthcare infrastructure have increased the urgency for innovative strategies to maintain routine immunization services. The purpose of the study was to evaluate the feasibility and effectiveness of an SMS-based intervention designed to enhance childhood immunization visit rates in selected communities with historically low vaccination attendance in the Lviv Region, Ukraine. **Materials and methods.** A targeted SMS campaign was implemented in October–November 2024, conducted in two stages. Initial messages were sent to 41,392 mobile subscribers. Vaccination records from the electronic healthcare system were analyzed, focusing on primary childhood vaccines (DTP, Polio, MMR). Pearson's correlation and chi-square tests were utilized to assess the relationship between SMS notifications and vaccination uptake. **Results.** Following the second SMS intervention, average daily vaccinations increased significantly from 82 to approximately 150 per day, with a strong correlation coefficient ($r = 0.86$; $p = 0.0612$). The conversion rate was below 1 %, suggesting limited effectiveness of generic SMS messages. Increased traffic on the Lviv Regional Center for Disease Control and Prevention website indicated enhanced digital engagement. **Conclusions.** SMS-based notifications show promise as short-term behavioral nudges to increase vaccination rates, yet personalization and targeted messaging strategies are necessary for improved effectiveness. Further research on larger scales, including cost-effectiveness, digital literacy assessment, and personalized message development, is recommended.

Keywords: child health; digital health; immunization programs; reminder systems; text messaging; vaccination coverage

Introduction

In an era where digital technology permeates nearly every aspect of daily life, its integration into healthcare systems presents both opportunities and challenges, particularly with regard to health equity [1]. Digital tools — ranging from mobile apps and Short Message Service (SMS) reminders to telemedicine and electronic health records — hold the potential to transform public health delivery, especially in resource-constrained settings [2]. However, their effective-

ness is strongly influenced by factors such as digital literacy, infrastructure, and affordability, which remain unequally distributed across different populations [3].

The COVID-19 pandemic accelerated the global adoption of digital health interventions, underscoring their potential to bridge healthcare gaps during emergencies. In many countries, SMS reminders, chatbot consultations, and health information apps were rapidly deployed to support mass testing, remote consultations, and vaccination

campaigns [4]. In some settings, these tools contributed to improved vaccination coverage and timeliness among children [5], including in lower middle-income and low-income countries [6]. However, this rapid digitalization also risked deepening existing inequities. Without deliberate strategies targeting hard-to-reach populations, such interventions may fail to engage individuals with limited digital access or literacy, potentially widening health disparities [7].

Furthermore, the effectiveness of digital health interventions significantly relies on behavioral insights, including trust in health information, message personalization, and the timing of reminders [8]. Two-way SMS messaging, enabling interaction such as booking appointments or asking questions, has proven particularly beneficial by actively engaging users rather than merely informing them [9, 10].

Ukraine has faced significant challenges in maintaining routine healthcare services amid ongoing war and infrastructural disruptions [11]. Since the start of full-scale invasion by Russia, there have been hundreds of verified attacks on health infrastructure [12]. Many health workers have fled conflict areas, and routine services, including immunization, have been severely disrupted. These challenges have underscored the need for innovative approaches to healthcare delivery and notification about available service, particularly in ensuring equitable access to essential services such as vaccinations.

With mobile phone penetration estimated at over 90 % [13], Ukraine presents both unique opportunities and challenges for the adoption of digital health interventions under current conditions. Mobile technology is widespread, even rural areas often have basic mobile connectivity, enabling the implementation of SMS-based strategies.

In this context, the Lviv Regional Center for Disease Control and Prevention (RCDC) initiated an SMS campaign among the population with the lowest rates of health appointment to the healthcare facilities on vaccination service.

The purpose. To assess the feasibility of an SMS notification aimed at improving immunization visit rates among caregivers and children with declarations in selected communities with historically low appointment on immunization attendance in the Lviv Region, Ukraine.

Materials and methods

A targeted SMS campaign aimed at improving vaccination uptake was conducted in the Lviv Region, Ukraine, in October-November 2024. The initiative was implemented

by the Lviv RCDC, with support from the WHO Country Office in Ukraine.

For this activity, five territorial communities with the lowest child vaccination rates were selected, combining data on declarations with pediatricians or general practitioners (Statistics on Submitted Declarations for Selecting a Primary Healthcare Provider) [14] and received service on immunization (Statistics on Medical Records of Population Vaccination) [15] based on data from the electronic healthcare system published on the website of the National Health Service of Ukraine (NHSU) as of October 4, 2024. These communities included Zhovkva, Solonka, Staryi Sambir, Sudova Vyshnia, and Yavoriv. Within them, individuals aged 18–45 years were targeted, as this group is socially active, likely to be parents of unvaccinated children, and may have missed scheduled vaccinations in childhood (Table 1).

The three primary mobile service providers in the region (Operators 1–3) gave aggregated, anonymized subscriber data to identify eligible individuals based on age and residential location. This demographic profiling was enabled by base station geolocation data, analysis of online behavior, and linked declaration status.

The campaign was implemented in two stages. In stage I (October 28, 2024), SMS messages were sent to 41,392 subscribers across all three mobile operators. In stage II (November 11, 2024), follow-up messages were delivered only to 14,292 users of one of the operators.

For the provided service, we analyzed immunization records regarding administered vaccines from the electronic health system, encompassing all antigen types for periods before and after both SMS notification stages. Separately, we extracted data for 2024, 2023, and 2022, focusing specifically on the primary antigens administered to children, including vaccination against:

- diphtheria, tetanus and pertussis (DTP);
- poliomyelitis (Polio);
- measles, mumps, and rubella (MMR) (Table 2).

To assess the strength and direction of the relationship between SMS notifications and number of administered vaccines, the Pearson correlation coefficient (r) was calculated:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}},$$

where x_i — the number of SMS messages received in each community; y_i — the number of vaccinations administered

Table 1. Population characteristic regarding operator choice and number of declarations with primary healthcare facility

Community	Operator 1	Operator 2	Operator 3	Total users of mobile service	Declarants (18–45 years old)
Zhovkva	1,432	9,068	2,528	13,028	13,168
Solonka	1,811	4,645	2,382	8,838	4,169
Staryi Sambir	1,013	2,433	369	3,815	7,198
Sudova Vyshnia	1,078	3,389	1,204	5,671	4,044
Yavoriv	2,073	6,635	1,332	10,040	15,817
Total	7,407	26,170	7,815	41,392	44,396

in selected communities during SMS campaign; $\bar{x}$, $\bar{y}$ – sample mean; n – number of observations.

Value of r can range from -1 to $+1$, where: 1) $r \approx +1$ means strong positive relationship; 2) $r \approx -1$ — strong negative relationship; 3) $r \approx 0$ — no linear relationship. A p-value was also computed to determine the statistical significance of the correlation.

Additionally, the Pearson χ^2 (chi-square) test was used. This method allows verifying whether the difference between the expected and observed frequencies is statistically significant.

The official website traffic of the Lviv RCDC was also monitored to assess digital engagement. Conversion rate data for SMS campaign were provided by the mobile operators, which have following methodology:

Conversion rate (%) = (Total number of message recipients / Number of individuals who performed the desired action) × 100 %.

In the context of our study, numerator is the number of additional individuals vaccinated (absolute increase in vaccinations following SMS notifications), and denominator is the total number of individuals who received SMS messages.

Results

Dynamics of electronic vaccination records before and during campaign

From the end of September through October 2024, the number of vaccines administered in the target communities showed a declining trend, averaging 98 vaccinations per day. After stage I (October 28, 2024), the downward trend continued, with the average dropping to 82 vaccinations per day (Fig. 1).

After stage II (November 11, 2024), a significant increase was recorded, with daily vaccinations rising to an average of 149.65 per day by the end of November. This effect lasts for approximately 2–4 weeks.

When analyzing the period from November 11 to December 31, 2024, the average number of vaccinations administered was 128.7 per day. A spike in vaccination rates was observed in two weeks after the second SMS stage, followed by a gradual decline (Fig. 2).

The correlation analysis showed that the correlation coefficient between the number of SMS messages received, and the number of vaccinations administered in 2024 was 0.86. Although the correlation coefficient is high, the p-value (0.0612) is slightly above the commonly accepted threshold for statistical significance.

Mobile operators provided conversion rate data for the SMS campaign — it was less than 1 %. This is consistent with data from the Lviv RCDC website.

Activity on the RCDC website

During the first stage of the campaign, a noticeable increase in activity was observed on the website of the Lviv RCDC. The number of unique visitors more than doubled — from 200 to 420. Following the second stage, there was a smaller increase in traffic, rising from 200 to 290 unique visitors (Fig. 3).

Additional analysis of selected antigens

This project was not aimed at targeted notifications regarding specific antigens. Nevertheless, using available data from the electronic healthcare system, we analyzed the conversion rate for selected antigens — MMR, Polio, and DTP (Table 3).

The analysis of vaccination distribution by antigen types revealed the following trends for 2022–2024 (Fig. 4).

The number of vaccinations administered during the specified periods was highest in 2023, and the campaign did not bring the 2024 figures closer to those levels. However, there was an increase for Polio and DTP vaccinations (by 9.85 and 6.22 %, respectively) in 2024 compared to 2022.

Table 2. Combined vaccination data on selected antigens between October and December (2022–2024)

Community	Vaccine	2022			2023			2024		
		Oct	Nov	Dec	Oct	Nov	Dec	Oct	Nov	Dec
Zhovkva	MMR	60	27	96	211	135	92	183	251	217
	DTP	228	123	84	165	239	229	496	668	775
	Polio	372	217	92	277	352	304	571	1,011	896
Solonka	MMR	0	4	9	16	5	2	14	8	8
	DTP	7	28	54	21	13	16	19	14	37
	Polio	7	28	46	21	12	13	18	11	36
Staryi Sambir	MMR	56	30	24	88	423	23	10	3	6
	DTP	34	52	27	26	34	28	20	23	15
	Polio	11	67	21	33	64	51	19	68	30
Sudova Vyshnia	MMR	14	15	11	637	99	68	2	11	7
	DTP	77	46	25	362	163	67	11	14	13
	Polio	135	66	27	759	346	192	26	31	23
Yavoriv	MMR	100	259	392	269	307	243	93	134	109
	DTP	303	676	968	549	757	882	313	279	205
	Polio	405	927	1,153	605	1,007	869	283	449	454

The difference in the distribution of vaccination numbers by antigen types over 2022–2024 is statistically significant ($p < 0.00000001$).

Discussion

This pilot study in the Lviv Region demonstrates the potential of SMS-based notifications as a tool to enhance immunization coverage rates; however, several critical aspects require further discussion and investigation. Firstly, our findings align with international evidence supporting the effectiveness of SMS interventions in improving child vaccination coverage and timeliness. A recent systematic review by Currie et al. [5] demonstrated that SMS reminders effectiveness is heavily influenced by local factors, including trust in healthcare institutions and accessibility to information technologies.

Despite the promising findings on some antigens (MMR, DTP and Polio), the overall conversion rate of around 1 % indicates modest effectiveness and emphasizes the need for strategy adjustments to increase engagement and impact. Such rate suggests the need for improving the SMS content, personalization, targeting, timing, or combining SMS with other interventions (e.g., reminders from healthcare providers, targeted follow-ups). According to a randomized clinical trial by Huf et al. [8], personalized, behaviorally informed messages are significantly more effective at engaging populations in vaccination compared to generic informational texts. Such personalized approaches could be beneficially applied in future studies to enhance the efficacy of SMS campaigns in Ukraine.

Another important factor is the digital literacy and technological accessibility among targeted populations, aspects that were not directly measured in our study. As highlighted by Crawford and Serhal [7], digital inequity can substantially affect the outcomes of digital health interventions, including SMS reminders. Without addressing this issue explicitly, digital interventions may exacerbate existing health disparities.

Additionally, the short-term nature of the observed impact of SMS notifications, as demonstrated in our results, warrants further examination. Similar findings of decreasing effectiveness over weeks post-intervention were observed by

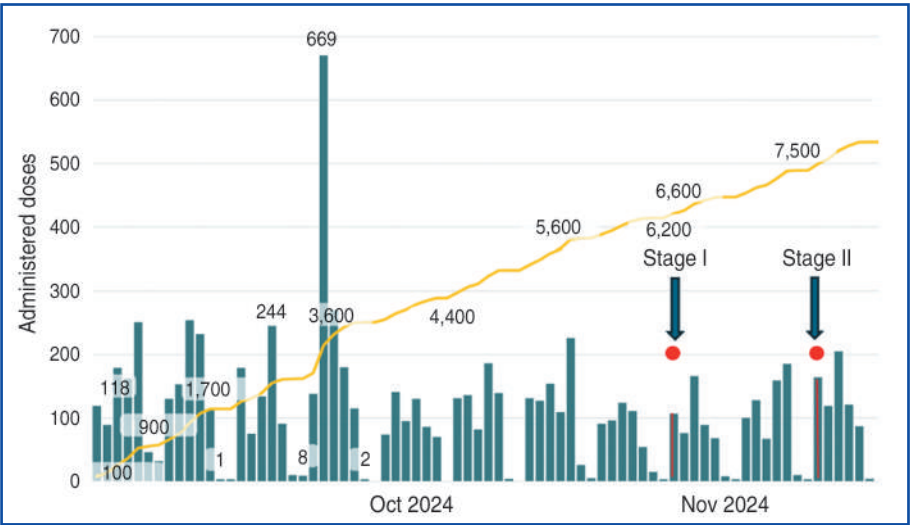


Figure 1. Dynamics of electronic vaccination records, October–November 2024 (based on the NHSU data)

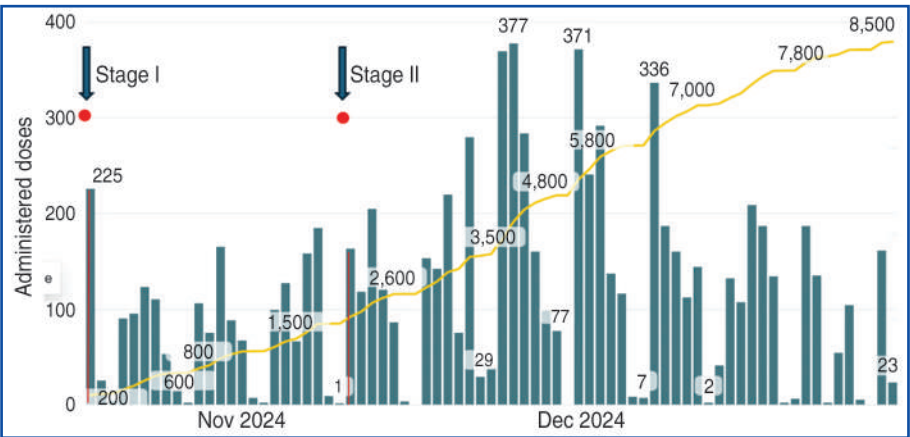


Figure 2. Dynamics of electronic vaccination records, November–December 2024 (based on the NHSU data)



Figure 3. Activity on the website of the Lviv RCDC in 2024

Table 3. Vaccination coverage before and after the campaign by antigen

Antigen	Vaccination before campaign	Vaccination after campaign	Absolute increase	Conversion rate, %
MMR	302	754	452	1.09
DTP	859	2,043	1,184	2.86
Polio	917	3,009	2,092	5.05

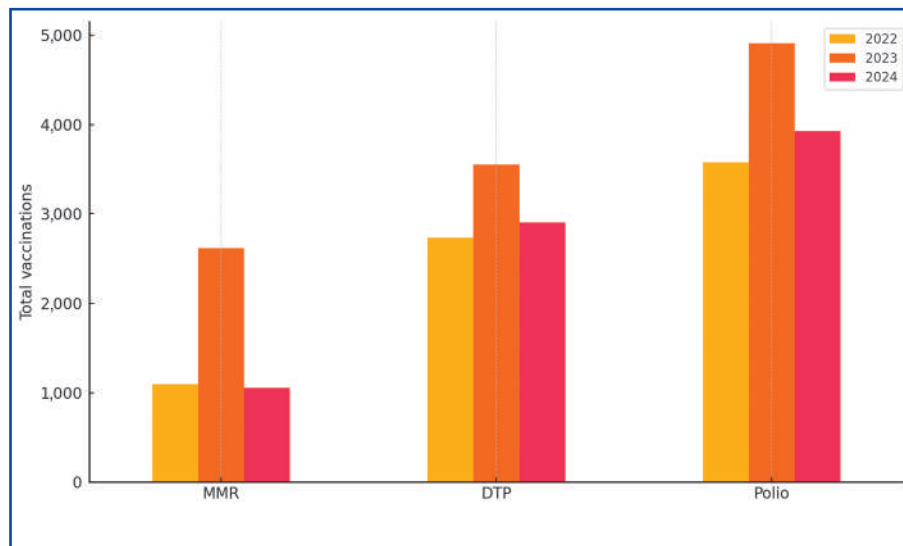


Figure 4. Comparison of vaccination by antigen (2022–2024)

Mekonnen et al. [10]. These authors recommend repeated or cyclical messaging to sustain longer-term benefits from SMS interventions, a strategy worth exploring in subsequent campaigns.

Lastly, although our study identified a high correlation ($r = 0.86$) between SMS notifications and increased vaccinations, the result did not reach the threshold of statistical significance ($p = 0.0612$). Similar outcomes were observed in research by Kagucia et al. [9], where SMS reminders increased measles vaccine coverage; however, larger sample sizes were needed to achieve statistically significant conclusions.

Notably, an alternative or complementary strategy to SMS interventions could be social media [16], or the utilization of patient portals and electronic health system notifications, such as eHealth, which offer distinct advantages including lower costs, higher interactivity, and potentially greater patient engagement. Electronic patient portals allow personalized and targeted communication, direct online scheduling for immunization visits, and the capacity for two-way communication [17]. A recent scoping review suggests patient-clinician digital health interventions significantly increase healthcare engagement, enhance timely adherence to preventive measures, and reduce associated costs compared to traditional SMS systems [18]. In the Ukrainian context, widespread adoption of eHealth systems presents a timely opportunity to shift towards such cost-effective and interactive digital solutions.

Thus, while our preliminary findings are promising, further research incorporating detailed economic assessments, evaluation of digital literacy among populations, and per-

sonalization of messaging aligned with the local context is necessary for the broader implementation and optimization of digital-based vaccination interventions in Ukraine.

Conclusions

This pilot study provides preliminary evidence supporting the use of SMS notifications as a short-term behavioral intervention to enhance childhood immunization visit rates in communities with historically low appointment adherence. The observed increase in immunization following the second phase of SMS delivery highlights the potential value of repeated reminders to sustain en-

engagement. Nevertheless, the relatively low conversion rate for all antigens indicates a need for greater personalization and targeted message content to maximize the impact of future interventions. Further large-scale research incorporating cost-effectiveness analysis, digital literacy evaluation, and personalized messaging is essential to confirm and optimize SMS-based interventions for improving vaccine uptake in Ukraine and similar contexts.

References

1. Tung EL, Press VG, Peek ME. Digital health readiness and health equity. *JAMA Netw Open*. 2024;7(9):e2432733. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.32733.
2. World Health Organization. Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable. Report of the third global survey on eHealth. Geneva: World Health Organization; 2016.
3. Colom A. The digital divide: by Jan van Dijk. Cambridge: Polity Press; 2020, 208 p., ISBN: 978-1-509-534456. *Information Communication Soc*. 2020;23(11):1706-1708. doi: 10.1080/1369118x.2020.1781916.
4. Andreas M, Iannizzi C, Bohndorf E, Monsef I, Piechotta V, Meerpohl JJ, Skoetz N. Interventions to increase COVID-19 vaccine uptake: a scoping review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD015270. doi: 10.1002/14651858.cd015270.
5. Currie GE, McLeod C, Waddington C, Snelling TL. SMS-based interventions for improving child and adolescent vaccine coverage and timeliness: a systematic review. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1753. doi: 10.1186/s12889-024-18900-4.
6. Onigbogi O, Ojo OY, Kinnunen UM, Saranto K. Mobile health interventions on vaccination coverage among children under 5 years of age in low- and middle-income countries: a scoping review. *Front Public Health*. 2025;13:1392709. doi: 10.3389/fpubh.2025.1392709.

7. Crawford A, Serhal E. Digital health equity and COVID-19: the innovation curve cannot reinforce the social gradient of health. *J Med Internet Res*. 2020;22(6):e19361. doi: 10.2196/19361.
8. Huf SW, Grailey K, Crespo RF, Woldmann L, Chisambi M, et al. Testing the impact of differing behavioural science informed text message content in COVID-19 vaccination invitations on vaccine uptake: a randomised clinical trial. *Vaccine*. 2024;42(11):2919-2926. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.059.
9. Kagucia EW, Ochieng B, Were J, Hayford K, Obor D, O'Brien KL, Gibson DG. Impact of mobile phone delivered reminders and unconditional incentives on measles-containing vaccine timeliness and coverage: a randomised controlled trial in western Kenya. *BMJ Glob Health*. 2021;6(1):e003357. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003357.
10. Mekonnen ZA, Gelaye KA, Were M, Tilahun B. Effect of mobile phone text message reminders on the completion and timely receipt of routine childhood vaccinations: superiority randomized controlled trial in northwest Ethiopia. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(6):e27603. doi: 10.2196/27603.
11. Beyrer C. Assessing the impact of Russia's invasion of Ukraine on health services: crimes of war. *JAMA Health Forum*. 2024;5(5):e240924. doi: 10.1001/jamahealthforum.2024.0924.
12. Kim HJ, Bruni E, Gorodetska G, van den Bergh R, Bezer L, et al. Typology and implications of verified attacks on health care in Ukraine in the first 18 months of war. *PLOS Glob Public Health*. 2024;4(5):e0003064. doi: 10.1371/journal.pgph.0003064.
13. World Bank Group. Mobile cellular subscriptions (per 100 people), 2023. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/IT.CEL.SETS.P2>.
14. National Health Service of Ukraine. Statistics on submitted declarations for selecting a primary healthcare provider. Available from: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/declar-stats>.
15. National Health Service of Ukraine. Statistics on medical records of population vaccination. Available from: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/immunization-stats>.
16. Ezeilo CO, Leon N, Jajodia A, Han HR. Use of social media for health advocacy for digital communities: descriptive study. *JMIR Form Res*. 2023;7:e51752. doi: 10.2196/51752.
17. Carini E, Villani L, Pezzullo AM, Gentili A, Barbara A, Ricciardi W, Boccia S. The impact of digital patient portals on health outcomes, system efficiency, and patient attitudes: updated systematic literature review. *J Med Internet Res*. 2021;23(9):e26189. doi: 10.2196/26189.
18. Backman C, Papp R, Tonjock Kolle A, Papp S, Visintini S, et al. Platform-based patient-clinician digital health interventions for care transitions: scoping review. *J Med Internet Res*. 2024;26:e55753. doi: 10.2196/55753.

Received 10.03.2025

Revised 20.04.2025

Accepted 30.04.2025

Information about authors

Yevgenii Grechukha, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: kcphc.grechukha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7371-3798>
 Nazarii Kolachynskyi, Deputy Director-General for Communications and Development of the Lviv Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-8821-9772>
 Nataliya Ivanchenko, Director-General of the Lviv Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0112-6962>
 Alina Kovalchuk, Health Information Management Officer, WHO Country Office in Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0009-1340-434X>
 Alla Volokha, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>
 Ganna Gnyloskurenko, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>

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.

Гречуха Є.О.¹, Колачинський Н.М.², Іванченко Н.О.², Ковальчук А.В.³, Волоха А.П.¹, Гнілоскурєнко Г.В.⁴

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

²Львівський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України, м. Львів, Україна

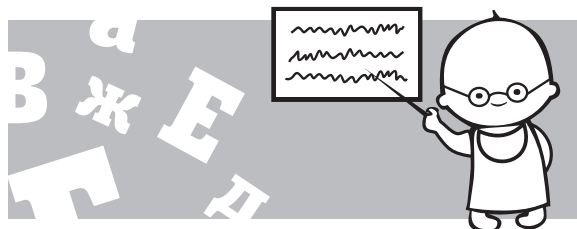
³Бюро ВООЗ в Україні, м. Київ, Україна

⁴ІННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Інтервенція на основі SMS-повідомлень для поліпшення показників вакцинації дітей: попередні результати пілотного проекту в громадах із низьким рівнем явки на вакцинацію у Львівській області

Резюме. Актуальність. Цифрові втручання в охороні здоров'я, зокрема сповіщення через SMS-повідомлення, мають значний потенціал щодо поліпшення медичних результатів, включаючи рівень вакцинації. Конфлікт в Україні та порушення роботи медичної інфраструктури підвищили актуальність пошуку інноваційних підходів для підтримки планових послуг з імунізації. **Мета:** оцінити здійсненність та ефективність інтервенції з використанням SMS-повідомлень для підвищення показників вакцинації дітей у громадах Львівської області з історично низьким рівнем охоплення щепленнями. **Матеріали та методи.** Цільова SMS-кампанія проводилася у два етапи протягом жовтня — листопада 2024 року. Абонентам мобільного зв'язку були надіслані 41 392 SMS-повідомлення. Проведено аналіз записів про вакцинацію з електронної системи охорони здоров'я за основними дитячими вакцинами (АКДП, Поліо, КПК). Для оцінки взаємозв'язку між SMS-сповіщеннями та кількістю проведених щеплень використовували коефіцієнт кореляції Пірсона та χ^2 -критерій. **Результати.**

Після другого етапу SMS-розсилки середньодобова кількість вакцинацій зросла з 82 до приблизно 150 щеплень на день, із високим коефіцієнтом кореляції ($r = 0,86$; $p = 0,0612$). Конверсія становила менше 1 %, що вказує на обмежену ефективність загальних SMS-повідомлень. Водночас спостерігалося збільшення відвідуваності сайту Львівського обласного центру контролю та профілактики хвороб, що свідчить про поліпшення цифрової активності населення. **Висновки.** SMS-повідомлення є перспективним короткостроковим інструментом для підвищення рівнів охоплення вакцинацією, однак для поліпшення ефективності необхідно застосовувати персоналізовані та цільові стратегії інформування. Рекомендуються проведення подальших досліджень із залученням більших вибірок, аналізом економічної ефективності, цифрової грамотності населення й розробкою персоналізованих повідомлень. **Ключові слова:** дитяче здоров'я; цифрове здоров'я; імунізаційні програми; нагадувальні системи; текстові повідомлення; охоплення вакцинацією



Хвороба Вільсона у дитини: непростий шлях до діагнозу (клінічний випадок)

Резюме. У статті наведені дані про етіологію, патогенез та клініку хвороби Вільсона, а також описано складний випадок діагностики та особистого клінічного спостереження хвороби Вільсона. Хвороба Вільсона — це хронічне захворювання печінки, яке обумовлене порушенням метаболізму міді, що може прогресувати до розвитку фульмінантної печінкової недостатності, хронічного гепатиту або цирозу печінки. У дитячому віці захворювання тривалий час має латентний перебіг, на початковому етапі клінічно характеризується переважно ознаками ураження печінки. На підставі огляду даних наукової медичної літератури та результатів власного спостереження дитини з хворобою Вільсона продемонстровано, що досі наявні труднощі ранньої діагностики хвороби. Проблема зумовлена вираженням клінічним поліморфізмом і недостатньою настороженістю практичних лікарів стосовно цього захворювання. Встановленим стандартом діагностики хвороби Вільсона є молекулярно-генетичне дослідження та визначення рівня церулоплазміну в сироватці крові, зниження якого є характерною ознакою захворювання. Однак, незважаючи на високу специфічність показників загально визнаного стандарту, жоден із вищезазначених тестів не може мати самостійного діагностичного значення. Встановлення вірогідного діагнозу забезпечується лише сукупністю різних клінічних, біохімічних і генетичних тестів. Важливими для педіатричної категорії пацієнтів залишається своєчасна діагностика та лікування хвороби Вільсона. Використання лабораторних досліджень (концентрація міді в добовій сечі, концентрація церулоплазміну в сироватці крові), консультації окуліста, невролога та генетичне дослідження для виявлення мутацій гена АТР7В дозволяє своєчасно встановити діагноз хвороби Вільсона, призначити адекватний курс лікування. Для більш раннього виявлення хвороби Вільсона, вторинної профілактики цирозу печінки, підвищення якості життя хворих необхідно досліджувати показники обміну міді у всіх дітей із неуточненою етіологією хронічного гепатиту.

Ключові слова: хвороба Вільсона; діагностичні критерії; церулоплазмін; обмін міді

Хвороба Вільсона (ХВ) — це хронічне захворювання печінки, яке обумовлене порушенням метаболізму міді, що може прогресувати до розвитку фульмінантної печінкової недостатності, хронічного гепатиту (ХГ) або цирозу печінки (ЦП).

ХВ має автосомно-рецесивний тип спадковості, її розвиток обумовлений мутаціями структурного гена мітохондріальної мідь-транспортуючої АТФази, що призводить до порушення транспорту міді. Ген АТР7В картований на 13q14.3. При ХВ відбувається накопичення

міді в печінці, інших паренхіматозних органах, нейронах головного мозку з їх токсичним ураженням [1–3, 34].

Поширеність ХВ у світі становить 1 : 30 000, гетерозиготне носійство мутації АТР7В зустрічається з частотою 1 : 100–1 : 200. Серед європейського населення найбільш часта мутація — Н1069Q [4]. Клінічна картина ХВ у більшості випадків має наступні риси:

- вік маніфестації захворювання від 5 до 45 років;
- практично у всіх хворих є зміни з боку печінки:

гепатомегалія/гепатоспленомегалія, підвищення рівня

трансаміназ, можлива ізольована спленомегалія, прояви стеатозу, ХГ, ЦП, гострої печінкової недостатності (ГПН);

— з боку нервової системи можливий тремор, мимовільні рухи кінцівок, голови, порушення координації рухів, ходи, м'язова дистонія, дизартрія, дисфагія, мігреноподібний головний біль;

— з боку органа зору — при огляді в щільній лампі виявляються кільця Кайзера — Флейшнера та помутніння кришталика;

— з боку сечовивідної системи розвивається проксимальна канальцева дисфункція, у деяких випадках нефролітіаз;

— з боку крові може бути гемолітична анемія з негативною реакцією Кумбса;

— з боку органів ендокринної та статевих систем може мати місце затримка статевого розвитку, гінекомастія, порушення менісис, зниження фертильності, спонтанні аборти, порушення толерантності до глюкози, гіпаратиреоїдизм, акромегалія;

— з боку опорно-рухової системи розвивається ранній остеопороз, спонтанні переломи, артрити, артропатії крупних суглобів, рабдоміоліз;

— з боку шкіри може мати місце гіперпигментація та голубі лунки біля нігтьового ложа;

— з боку інших органів може мати місце кардіоміопатія, холелітіаз, панкреатит [5, 6].

Дуже рідкий, але можливий варіант ХВ — розвиток гострої печінкової недостатності, яка проявляється гострим внутрішньосудинним гемолізом, гемолітичною Кумбс-негативною анемією, коагулопатією, що не корегується парентеральним введенням вітаміну К, швидко прогресуючою нирковою недостатністю, збільшенням рівня трансаміназ при нормальному або субнормальному рівні лужної фосфатази. Прогноз ГПН при ХВ несприятливий, такі діти потребують трансплантації [7, 34].

З урахуванням тяжкості клінічної картини та уражень, що розвиваються з боку різних органів і систем, необхідна рання діагностика ХВ, в ідеалі на досимптоматичній стадії [8, 9]. Найбільшу небезпеку становить ситуація, коли хвороба не розпізнана та дитина не отримує специфічного лікування. При своєчасній діагностиці можливий ранній початок специфічної терапії, яка має бути довічною та безперервною. Тому діти з незрозумілим підвищенням рівня трансаміназ, з найменшою підозрою на ХВ потребують ретельного обстеження та проведення діагностичних тестів [8–10]:

— визначення рівня церулоплазміну (Ср) сироватки крові. Нормальне значення Ср — 200–400 мг/л або 170–270 од/л. Для ХВ характерне зниження рівня Ср, але це не патогномонічно. Нормальні показники Ср не виключають наявності ХВ. Тільки вкрай низькі цифри Ср (< 50 мг/л) строго вказують на наявність ХВ [11, 12];

— добова екскреція міді з сечею. Нормальний показник до 45 мкг/добу. Рівень більше за 100 мкг/добу при наявності клінічних симптомів вказує на ХВ [13–15];

— наявність кілець Кайзера — Флейшнера, але їх відсутність не виключає хвороби Вільсона [35];

— біопсія печінки для кількісного визначення міді: якщо визначено менше за 250 мкг/г сухої речовини в тканині печінки, то це є підтвердженням діагнозу ХВ [16, 35];

— проведення молекулярно-генетичного дослідження для визначення мутацій гена АТР7В.

Найбільш доцільною є поетапна діагностика ХВ. Першим етапом є обстеження цільових груп. Стратегія діагностичного обстеження спрямована на раннє виявлення груп високого ризику носійства мутацій гена АТР7В [17, 18].

Для пацієнтів з наявністю патологічних симптомів:

— захворювання печінки неясної етіології, підвищення рівня печінкових ферментів, яке не можна пояснити, гепатомегалія у віці 3–45 років [19];

— наявність клінічних ознак аутоімунного гепатиту при неефективності стандартної терапії кортикостероїдами;

— метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки;

— гостра печінкова недостатність, що супроводжується гемолітичною анемією.

Для пацієнтів без скарг та симптомів захворювання — сібсів пацієнтів з ХВ:

— загальний аналіз крові, печінкові проби, про-тромбіновий індекс (ПТІ);

— Ср сироватки крові (при субнормальних показниках дослідження необхідно повторити) та добова екскреція міді з сечею [20–22];

— офтальмологічне дослідження за допомогою щільної лампи;

— молекулярно-генетичне дослідження: пошук мутацій гена АТР7В.

Існують чіткі показання для початку лікування ХВ:

— діагностована ХВ у пацієнтів, що мають клінічні прояви;

— діагностована ХВ під час сімейного скринінгу у пацієнтів старше 3 років.

Загальні рекомендації з ведення пацієнтів з ХВ:

— оцінка печінкової недостатності за шкалою прогностичного індексу проводиться за уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Хвороба Вільсона» [34] (табл. 1);

— призначення дієти з виключенням продуктів, що мають високий вміст міді (печінка, інші субпродукти, горіхи, шоколад, баранина, качка, курка, ковбаса, риба, ракоподібні, печериці, бобові, крес-салат, шавель, цибуля-порей, редис, гриби). Слід зазначити, що дієтичні обмеження міді можуть мати певне значення для перебігу та прогресування захворювання, але дієтотерапія ні в якому разі не може застосовуватися як монотерапія;

— призначаються комплекси вітамінів та мінералів, до складу яких не входить мідь;

— допустима кількість міді у препаратах для ентєрального харчування не повинна перевищувати 1,5 мг на добу;

— повинен здійснюватися контроль рівня міді в питній воді (вода повинна бути тестована на вміст міді та кількість міді повинна бути не більше ніж 0,1 % у 90 % вимірювань);

- при ураженні печінки лікувальна тактика, як при хронічних гепатитах;
- симптоматична корекція неврологічних порушень;
- психічні симптоми потребують своєчасного розпізнавання депресивних розладів, суїцидальних думок та призначення психофармакологічної корекції;
- якщо є дисфагія, то у випадку її без аспірації призначається рідка або напіврідка їжа; у випадку дисфагії з аспірацією проводиться гастростомія та призначається ентеральне харчування;
- проводиться обов'язкова профілактика додаткового ураження печінки: вакцинування проти вірусних гепатитів А, В, виключається вживання алкоголю та за можливості не призначаються гепатотоксичні препарати.

Базове лікування

Загальні принципи. Для елімінації міді із організму застосовується D-пеніциламін (РА), для пригнічення абсорбції міді в кишечнику призначаються солі цинку (ZS). Лікування проводиться протягом усього життя. Перерви в лікуванні збільшують ризик декомпенсації захворювання. У випадках прогресуючого ураження печінки, вираженої печінкової недостатності єдиним методом лікування залишається ортотопічна трансплантація печінки. Ціль початкової фази терапії — досягнення негативного балансу міді. Ціль підтримувальної фази терапії — підтримка досягнутого балансу міді [23–25, 35] (табл. 2, 3).

Бажане та можливе досягнення повного ефекту: у процесі лікування досягнуті цільові рівні добової екскреції міді з сечею та концентрації не зв'язаної з церулоплазміном міді в сироватці. Неповний ефект: зниження тільки добової екскреції міді з сечею або тільки концентрації вільної міді в сироватці крові (табл. 4). Кратність моніторингу може збільшуватися при погіршенні клініко-лабораторних показників, розвитку по-

бічних реакцій, підозрі на недостатню комплаєнтність пацієнта [26].

При адекватному лікуванні, дотриманні режиму терапії кільця Кайзера — Флейшера зникають або зменшуються, але з'являються повторно при недотриманні режиму медикаментозного лікування [27–30].

Моніторинг лікування:

- контроль динаміки клінічних проявів захворювання, біохімічних показників та комплаєнтності пацієнта;

- виявлення та корекція побічних реакцій терапії.

Прогноз захворювання залежить від часу початку лікування — клінічні симптоми не розвиваються та прогноз добрий, якщо лікування почато на пресимптоматичній стадії. Пацієнти з наявними клінічними симптомами при адекватному лікуванні можуть розраховувати на стабілізацію й поліпшення процесу в печінці та нормалізацію функцій печінки. Неврологічні прояви дуже варіабельні, психічні симптоми зазвичай зменшуються. Тривалість життя на тлі лікування наближається до середньої у популяції [31, 32].

Іноді на тлі лікування може розвинутися погіршення, але в усіх випадках без лікування відбувається прогресування ХВ, що призводить до смерті пацієнта. При фюльмінантній печінковій недостатності прогноз без трансплантації печінки поганий [33].

Клінічний випадок

Під нашим спостереженням перебуває хлопчик 8 років. Перше звернення до лікаря було навесні 2023 року, коли дитина пред'являла скарги на слабкість, підвищену втомлюваність. Клінічні аналізи крові, сечі, ЕКГ, копрограма в межах норми. З боку серцевої, дихальної, ендокринної, сечовивідної систем змін не було виявлено. При огляді психофізичний розвиток дитини відповідає віку, кістково-м'язова система без ознак патології, периферичні лімфовузли не збільше-

Таблиця 1. Прогностичний індекс при хворобі Вільсона в модифікації Dhawan et al.

Показники	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали
Білірубін сироватки крові, мкмоль/л	100–150	151–200	201–300	> 300
АСТ, од/л	100–150	151–300	301–400	> 400
МНІ	1,3–1,6	1,7–1,9	2,0–2,4	> 2,4
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	6,8–8,3	8,4–10,3	10,4–15,3	> 15,3
Альбумін, г/л	34–44	25–33	21–24	< 21
Результат ≥ 11 асоційований з високою ймовірністю смерті без трансплантації печінки				

Таблиця 2. Препарати та режими лікування

Препарати	Дози	Спосіб застосування
D-пеніциламін (купреніл, метал-каптаза)	Початкова терапія: 250–500 мг/добу, збільшуючи дозу на 250 мг кожні 4–7 днів до максимальної 1000–1500–2000 мг/добу. Дітям 20 мг/кг/добу, від 12 років — 750–1000 мг/добу; мінімальна доза — 500 мг/добу. При досягненні ремісії та утриманні негативного балансу міді підбирається підтримувальна доза	У 2–3 прийоми за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після їжі
Цинку сульфат (ZS)	25–150 мг елементарного цинку на добу	У 2–3 прийоми

ні, безболісні. Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, звичайного кольору. Над легеньми — ясний легеневий звук, везикулярне дихання. Передсерцева ділянка без особливостей, межі відносної тупості відповідають віку, тони ритмічні, ясні. Живіт овальної форми, симетричний, бере участь в акті дихання, м'який, доступний пальпації, при глибокій пальпації безболісний. Печінка виступає з-під краю правої реберної дуги на 1,5 см, безболісна, щільна, малорухома. При подальшому обстеженні було виявлено синдром цитолізу зі збільшенням трансаміназ в 9–10 разів, при ультразвуковому дослідженні — гепатомегалія, дифузні зміни паренхіми печінки. Для виключення захворювань печінки було проведено дослідження маркерів гепатитів А, В, С, герпетичної групи вірусів, рівня α 1-антитрипсину, церулоплазмину, рівня специфічних автоантитіл. У дитини були відсутні антигени та антитіла до вірусів А, В, С, герпесу VI типу, Епштейна — Барр вірусу та цитомегаловірусу; рівень α 1-антитрипсину був в межах норми, рівень церулоплазмину був на нижній межі норми. При імуноферментному дослідженні було виявлено межовий рівень антитіл до розчинного антигена печінки (SLA-LP) та позитивні антитіла до цитозольного антигена печінки (LC-1), що дозволило діагностувати

автоімунний гепатит та призначити преднізолон у дозі 1 мг/кг маси тіла на добу. Після призначення преднізолону в перші два тижні відбулося значне зниження рівня трансаміназ (з 250–300 до 30–40 од/л), але потім трансамінази почали поступово підніматися та дійшли до початкового високого рівня. При обстеженні у хлопчика рівень АЛТ коливався від 250 до 300 од/л, АСТ — від 55 до 80 од/л; рівні загального білка, альбуміну, білірубину, гамма-глутамілтрансфери та лужної фосфатази були в межах норми. Скринінг антинуклеарних антитіл IgG — негативний. Рівні тиреотропного гормону та Т4 вільного — в межах норми. Еластографія печінки методом зсувної хвилі: медіана еластичності — 5,6 кПа; стеатометрія — 0,77 db/cm/MHz. Двофотонна рентгенівська абсорбціометрія: всього тіла: BMD 0,609, Z-score — 1,2; поперекового відділу: BMD 0,535, Z-score — 0,6. При УЗД — ознаки гепатоспленомегалії, дифузних змін паренхіми печінки. Було проведено дослідження рівня церулоплазмину, який виявився зниженим — 14,8 мг/дл (при нормі 20–40), та екскреції міді з сечею, яка виявилася підвищеною — 0,104 мг/добу. Після отриманих результатів було проведено молекулярно-генетичне дослідження: аналіз гена ATR7B за допомогою ПЛР — c.3207>A(p.His 1069Gln) — вияв-

Таблиця 3. Моніторинг ефективності та безпеки медикаментозної терапії

Препарат	Критерії ефективності	Частота контролю	Критерії безпеки	Частота контролю
Д-пеніциламін (купреніл, металкаптаза)	Добова екскреція міді з сечею менше за 500 мкг	На початку лікування, через 1, 3, 6, 12 місяців, потім 1 раз на рік	Загальний аналіз крові, функціональні печінкові проби, креатинін, сечовина	Перший місяць — 1 раз на 7 днів, 2–3-й місяці лікування — 1 раз на місяць; 4–6-й місяць — 1 раз на місяць, далі — 1 раз на 6 місяців
Цинку сульфат (ZS)	Добова екскреція міді з сечею менше за 75 мкг	Перші 6 місяців лікування — 1 раз на 3 місяці, наступні 2 роки — 1 раз на 6 місяців, далі — щорічно	Загальний аналіз крові, функціональні печінкові проби, креатинін, сечовина	1 раз на рік
Мінімальний спектр досліджень при моніторингу лікування: — опитування та фізикальне дослідження; — офтальмологічне дослідження; — загальний аналіз крові та сечі; — альбумін, ПТІ або МНЧ; — сечовина, креатинін; — церулоплазмін; — загальна мідь сироватки, не зв'язана з церулоплазміном мідь сироватки крові; — добова екскреція міді з сечею				

Таблиця 4. Особливості медикаментозної терапії в певних клінічних ситуаціях

Клінічна ситуація	Особливості введення
Преклінічна стадія	Цинку сульфат (ZS)
Вагітність	Продовження специфічного лікування; препарат вибору — цинку сульфат (ZS); доза цинку залишається попередньою, дозу РА знижують до 25–50 % від дози, призначеної до вагітності. Критерії ефективності терапії ті ж самі. Моніторинг ефективності терапії — 1 раз на 3 місяці
Період лактації	Препарат вибору — цинку сульфат (ZS)
Хірургічне втручання	Зниження дози РА сприяє пришвидшенню загоєння ран

лено в гомозиготному стані. Консультація офтальмолога — міопічний астигматизм; даних щодо наявності кілець Кайзера — Флейшнера немає.

Таким чином, з урахуванням гепатоспленомегалії, наявності дифузних змін паренхіми печінки, неефективності терапії кортикостероїдами, зниження рівня церулоплазміну, підвищення екскреції міді з сечею та результатів молекулярно-генетичного дослідження хлопчику було встановлено діагноз: хвороба Вільсона, печінкова форма, помірна активність гепатиту. Міопічний астигматизм.

Проведено лікування: дієта, урсодезоксихолева кислота 500 мг на добу; преднізолон 20 мг на добу з поступовим зниженням дози та відміною препарату; вітамін В₆ 25 мг на добу, цинк 75 мг на добу; металкаптаза (пеніциламін) 150 мг на добу.

Призначене лікування призвело до поліпшення стану хлопчика, нормалізації рівня трансаміназ, концентрації міді в добовій сечі, концентрації церулоплазміну в сироватці крові. На сьогодні хлопчик кожні 6 місяців оглядається дитячим гастроентерологом, проходить опитування, фізикальне та офтальмологічне дослідження, здає загальний аналіз крові та сечі, аналізи на альбумін, ПТІ, сечовину, креатинін, церулоплазмін, не зв'язану з церулоплазміном мідь сироватки крові, добову екскрецію міді з сечею. Отримує металкаптазу в дозі 20 мг/кг маси тіла, полівітамінні препарати, до складу яких не входить мідь. На тлі призначеної терапії має нормальні показники печінкових проб, рівні церулоплазміну та міді сироватки, розвивається відповідно до віку.

Висновки

Використання лабораторних досліджень (концентрація міді в добовій сечі, концентрація церулоплазміну в сироватці крові), консультації окуліста, невролога та генетичне дослідження для виявлення мутацій гена АТР7В дозволяють своєчасно встановити діагноз хвороби Вільсона, призначити адекватний курс лікування. Для більш раннього виявлення хвороби Вільсона, вторинної профілактики цирозу печінки, підвищення якості життя хворих необхідно досліджувати показники обміну міді у всіх дітей із неуточненою етіологією хронічного гепатиту.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана з використанням ресурсів авторів проекту.

Внесок авторів. Бабаджанян О.М. — дизайн дослідження, аналіз результатів, написання тексту; Шутова О.В. — обробка матеріалів та робота з літературою; Павленко Н.В. — аналіз отриманих даних; Солодовниченко І.Г. — формування списку літератури; Волошин К.В. — виконання дослідження.

Список літератури

1. Alkhouri N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. *Hepatol Commun*. 2023 May 15;7(6):e0150. doi: 10.1097/HC9.000000000000150.

2. Antos A, Czlonkowska A, Bembek J, et al. Blood Based Biomarkers of Central Nervous System Involvement in Wilson's Disease. *Diagnostics*. 2023;13(9). doi: 10.3390/diagnostics13091554.

3. Couchonnal E, Lion-François L, Guillaud O, et al. Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and Outcome of 182 Children in France. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Oct 1;73(4):e80-e86. doi: 10.1097/MPG.0000000000003196.

4. Chanpong A, Dhawan A. Wilson disease in children and young adults — State of the art. *Saudi J Gastroenterol*. 2022 Jan-Feb;28(1):21-31. doi: 10.4103/sjg.sjg_501_21.

5. Bhattacharya K, Thankappan B. Wilson's Disease Update: An Indian Perspective. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2022;25(1):43-53. doi: 10.4103/aian.aian_1070_21.

6. Shribman S, Bocchetta M, Sudre CH, et al. Neuroimaging correlates of brain injury in Wilson's disease: a multimodal, whole-brain MRI study. *Brain*. 2022 Mar 29;145(1):263-275. doi: 10.1093/brain/awab274.

7. Ghosh U, Sen Sarma M, Samanta A. Challenges and dilemmas in pediatric hepatic Wilson's disease. *World J Hepatol*. 2023 Oct 27;15(10):1109-1126. doi: 10.4254/wjgh.v15.i10.1109.

8. Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *J Clin Med*. 2021 Oct 30;10(21):5097. doi: 10.3390/jcm10215097.

9. Kerkar N, Rana A. Wilson Disease in Children. *Clin Liver Dis*. 2022 Aug;26(3):473-488. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.008.

10. Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2020 May;105(5):499-505. doi: 10.1136/archdischild-2018-315705.

11. Shribman S, Marjot T, Sharif A, et al.; British Association for the Study of the Liver Rare Diseases Special Interest Group. Investigation and management of Wilson's disease: a practical guide from the British Association for the Study of the Liver. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;7(6):560-575. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00004-8.

12. Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Завгородня О.Ю. Overlap-синдром хвороби Вільсона й неалкогольної жирової хвороби печінки: чи можливе співіснування (клінічний випадок та огляд літератури). *Гастроентерологія*. 2021;55(1):42-48. doi: 10.22141/2308-2097.55.1.2021.229435.

13. Lu X, Li S, Zhang W, Lin Y, et al. Assessment of the diagnostic value of serum ceruloplasmin for Wilson's disease in children. *BMC Gastroenterol*. 2022 Mar 16;22(1):124. doi: 10.1186/s12876-022-02186-0.

14. Sánchez-Monteagudo A, Ripollés E, Berenguer M, Espinós C. Wilson's Disease: Facing the Challenge of Diagnosing a Rare Disease. *Biomedicines*. 2021 Aug 28;9(9):1100. doi: 10.3390/biomedicines9091100.

15. Feng H, Fu Q, Du W, et al. Quantitative Assessment of Copper(II) in Wilson's Disease Based on Photoacoustic Imaging and Ratiometric Surface-Enhanced Raman Scattering. *ACS NANO*. 2021;15(2):3402-3414. doi: 10.1021/acsnano.0c10407.

16. Gromadzka G, Grycan M, Przybyłkowski AM. Monitoring of Copper in Wilson Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 23;13(11):1830. doi: 10.3390/diagnostics13111830.

17. Ngwanou DH, Couchonnal E, Parant F, et al. Long-Term Urinary Copper Excretion and Exchangeable Copper in Children with Wilson Disease Under Chelation Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Oct 1;75(4):e75-e80. doi: 10.1097/MPG.0000000000003531.

18. Ott P, Ala A, Askari FK, et al. Designing Clinical Trials in Wilson's Disease. *Hepatology*. 2021 Dec;74(6):3460-3471. doi: 10.1002/hep.32074.

19. Hovden Christensen S, Teicher Kirk F, Gyldenholm T, et al. Exchangeable serum copper: Adult and pediatric reference intervals and in vitro stability in a nordic cohort. *Clin Chim Acta*. 2025 Jan 15;565:119978. doi: 10.1016/j.cca.2024.119978.

20. Yim J, Kwon SB, Han JS, et al. Total and Exchangeable Copper Assay Using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry and Establish-

ment of a Pediatric Reference Interval. *Arch Pathol Lab Med.* 2021 Jul 1;145(7):877-882. doi: 10.5858/arpa.2020-0029-OA.

21. Березенко В.С., Крат В.В., Задорожня Т.Д., Андрусишина І.М. Особливості клінічного перебігу хвороби Вільсона в дітей. *Сучасна педіатрія.* 2021;(4):6-12. doi: 10.15574/SP.2021.116.6.

22. Martínez-Morillo E, Bauça JM. Biochemical diagnosis of Wilson's disease: an update. *Adv Lab Med.* 2022 Apr 26;3(2):103-125. doi: 10.1515/almed-2022-0020.

23. Sonia ZF, Rukunuzzaman M, Karim MB, et al. Efficacy of Different Diagnostic Test for Identifying Wilson's Disease. *Mymensingh Med J.* 2022 Jan;31(1):117-123. PMID: 34999690.

24. Woimant F, Djebani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med.* 2019 Apr;7(Suppl 2):S70. doi: 10.21037/atm.2019.03.02.

25. Avan A, Czlonkowska A, Gaskin S, et al. The Role of Zinc in the Treatment of Wilson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(16):9316. doi: 10.3390/ijms23169316.

26. Jacquelet E, Poujois A, Pheulpin MC, et al. Adherence to treatment, a challenge even in treatable metabolic rare diseases: A cross sectional study of Wilson's disease. *J Inher Metab Dis.* 2021 Nov;44(6):1481-1488. doi: 10.1002/jimd.12430.

27. Алексеева Ю.І., Туркін Ю.В., Синовська О.Б., Іванишин Л.Я., Волошинович В.М. Хвороба Вільсона — Коновалова: гострий початок, перебіг, діагностика та лікування (клінічний випадок). *Сучасна педіатрія.* 2021;(4):76-81. doi: 10.15574/SP.2021.116.76.

28. Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019

Nov 19;2019(11):CD012267. doi: 10.1002/14651858.CD012267.pub2.

29. Lucena-Valera A, Ruz-Zafra P, Ampuero J. Wilson's disease: overview. *Med Clin (Barc).* 2023 Mar 24;160(6):261-267. doi: 10.1016/j.medcli.2022.12.016.

30. Roberts EA, Schilsky ML. Current and Emerging Issues in Wilson's Disease. *N Engl J Med.* 2023 Sep 7;389(10):922-938. doi: 10.1056/NEJMra1903585.

31. Yuan XZ, Yang RM, Wang XP. Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(4):465-485. doi: 10.2174/1570159X18666200429233517.

32. Salman HM, Amin M, Syed J, et al. Biochemical testing for the diagnosis of Wilson's disease: A systematic review. *J Clin Lab Anal.* 2022 Feb;36(2):e24191. doi: 10.1002/jcla.24191.

33. Socha P, Czlonkowska A, Janczyk W, Litwin T. Wilson's disease — management and long term outcomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022 Feb-Mar;56-57:101768. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101768.

34. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Хвороба Вільсона. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.07.2016 № 769. <http://www.moz.gov.ua>.

35. New EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on the management of Wilson's disease. *Journal of Hepatology.* 2025; Mar-April;28(4):690-728. doi: 10.1016/j.jhep.2024.11.007.

Отримано/Received 14.03.2025

Рецензовано/Revised 29.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2025

Information about authors

Olena Babadzhanian, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: lena.linell@i.ua; phone: +380 (50) 400-99-09; <https://orcid.org/0000-0003-4998-7849>

Olena Shutova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: doc.shutova@gmail.com; phone: +380 (50) 301-09-50; <https://orcid.org/0000-0001-7681-9897>

Natalia Pavlenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: pavlenko.nat.v@gmail.com; phone: +380 (95) 899-17-87; <https://orcid.org/0000-0002-8882-755X>

Iryna Solodovnychenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dok.solodo@gmail.com; phone: +380 (67) 950-15-37; <https://orcid.org/0000-0001-8239-1487>

Kostiantyn Voloshyn, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: konstantin.voloshin@karazin.ua; phone: +380 (97) 708-47-05; <http://orcid.org/0000-0001-8262-5159>

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

Information about funding. The work was carried out using the resources of the project authors.

Authors' contribution. O.M. Babadzhanian — research design, analysis of results, writing the text; O.V. Shutova — materials processing and working with literature; N.V. Pavlenko — analysis of the data obtained; I.G. Solodovnychenko — formation of a list of references; K.V. Voloshyn — conducting research.

O.M. Babadzhanian¹, O.V. Shutova¹, N.V. Pavlenko¹, I.G. Solodovnychenko¹, K.V. Voloshyn²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Wilson's disease in a child: a difficult path to diagnosis (clinical case)

Abstract. The article presents data on the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of Wilson's disease, and also describes a diagnostically complex clinical case and own observation of a patient with Wilson's disease. Wilson's disease is a chronic liver disease caused by impaired copper metabolism, which can progress to fulminant hepatic failure, chronic hepatitis or liver cirrhosis. In childhood, the disease has a latent course for a long time, it is clinically characterized by signs of liver damage at the initial stage mainly. Based on the review of scientific medical literature and the results of our own observation of a child with Wilson's disease, it was demonstrated that there are still difficulties in early diagnosis. The problem is due to pronounced clinical polymorphism and insufficient vigilance of practicing physicians regarding this disease. Currently, the generally accepted standard for diagnosing Wilson's disease is molecular genetic testing and a decrease in ceruloplasmin serum level. However, despite the high specificity of

the common standard indicators, none of the above tests can have an independent diagnostic value. Establishing a reliable diagnosis is ensured only by a combination of various clinical, biochemical and genetic tests. Timely diagnosis and treatment of pediatric patients with Wilson's disease remains important. The use of laboratory tests (levels of copper in daily urine, ceruloplasmin in blood serum), consultations of an ophthalmologist, neurologist and genetic research to detect mutations of the ATP7B gene allows making a timely diagnosis of Wilson's disease, prescribing an adequate course of treatment. For earlier detection of Wilson's disease, secondary prevention of liver cirrhosis, and improvement of patients' quality of life, it is necessary to study the indicators of copper metabolism in all children with unspecified etiology of chronic hepatitis.

Keywords: Wilson's disease; diagnostic criteria; ceruloplasmin; copper metabolism

УДК 616-008.9-092-07-085-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.3.2025.1833>

Марушко Ю.В., Дмитришин О.А., Бовкун О.А., Іовіца Т.В., Дмитришин Б.Я.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ацетонемічний синдром у дітей: сучасна термінологія, особливості патогенезу, діагностики та лікування

Резюме. *Актуальність.* Ацетонемічний синдром — це одна із найпоширеніших метаболічних патологій серед дітей, що характеризується розвитком кетоацидозу через підвищення вмісту в сироватці крові кетонових тіл: ацетону, ацетооцтової кислоти та β -гідроксибутирату — продуктів неповного окиснення і розпаду жирних кислот та кетогенних амінокислот. *Метою* роботи є узагальнення сучасних даних наукових публікацій у наукометричних базах Scopus, Web of Science, реєстрі фахових наукових видань України щодо особливостей термінології, патогенезу, підходів до класифікації, діагностики, лікування та профілактики ацетонемічного синдрому у дітей. *Результати.* Закордонним синонімом ацетонемічного синдрому є термін «ідіопатична кетозна гіпоглікемія» (idiopathic ketotic hypoglycemia), що означає напади гіпоглікемії з підвищенням рівня кетонів у крові або сечі у дітей після тривалого голодування або під час хвороби. У статті розглянуто підходи до класифікації ацетонемічного синдрому/ідіопатичної кетозної гіпоглікемії залежно від етіологічних факторів цього стану. Діагностика ацетонемічного синдрому спрямована на визначення ступеня тяжкості метаболічних порушень та першопричини цього патологічного стану і заснована на детальному аналізі даних анамнезу хвороби (наявність провокуючих факторів), життя (кількість і частота епізодів ацетонемічного синдрому), клінічних проявів (ступінь вираженості проявів нейроглікопенії та кетозу), фізикального обстеження (оцінка фізичного росту і розвитку), лабораторно-інструментальних результатів досліджень (рівень кетонемії/глікемії, кетонурії). Лікувальні заходи передбачають усунення проявів гіпоглікемії, дегідратації та інтоксикації шляхом оральної регідратації, а профілактика полягає у нормалізації режиму харчування, з переважним вживанням гіпокетогенних продуктів, легкозасвоюваних вуглеводів. *Висновки.* Ацетонемічний синдром є актуальною сучасною проблемою практичної педіатрії, вивчення якої потребує подальших досліджень, спрямованих на визначення особливостей патогенезу, шляхів діагностики, лікування і профілактики цього стану, що сприятиме поліпшенню рівня якості життя дітей.

Ключові слова: ацетонемічний синдром; кетоз; гіпоглікемія; блювання; шлунково-кишковий тракт; діти

Вступ

Одним із актуальних питань сучасної практичної педіатрії є ацетонемічний синдром (АС) у дітей у зв'язку з відсутністю єдиного визначення і трактування цього поняття. У медичній літературі АС часто пов'язують із синдромом циклічного блювання (СЦБ), іноді навіть підмінюючи ці поняття, що викликає низку запитань у практичних лікарів стосовно етіології, патогенезу, тактики лікування АС у дітей. На сьогодні не існує єдиної думки щодо ототожнення АС та СЦБ, надається різне

визначення цих понять у вітчизняних та закордонних наукових джерелах. Так, в Україні існує визначення «ацетонемічний синдром», а в англomовній літературі зустрічається термін «ідіопатична кетозна гіпоглікемія» (ІКГ). АС — нозологія, що одночасно поєднує в собі добре відому тактику діагностики та лікування, підкріплену численними результатами науково-практичних клінічних досліджень, поряд зі значними труднощами стосовно визначення остаточної нозологічної форми АС та формування відповідної дефініції [1]. Різ-

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

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

Для кореспонденції: Марушко Юрій Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: iurii.marushko@gmail.com

For correspondence: Yuriy V. Marushko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com

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

ні точки зору стосовно проблеми АС стали приводом для написання цієї статті, спрямованої на аналіз існуючих наукових поглядів щодо АС у дітей.

Мета дослідження: узагальнити дані літератури щодо особливостей термінології, патогенезу, підходів до класифікації, діагностики, лікування та профілактики АС у дітей.

Матеріали та методи дослідження

Використано бібліографічний та інформаційно-аналітичний методи дослідження. Було проведено теоретичний аналіз наукових даних пошукових баз PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, British Medical Journal, BMC Public Health, the National Health Service за останні десятиріччя за запитом щодо сучасної наукової інформації, що стосується АС у дітей.

Результати та обговорення

АС — це одна із найпоширеніших метаболічних патологій серед пацієнтів дитячого віку, що характеризується розвитком кетоацидозу через підвищення вмісту в сироватці крові кетонових тіл: ацетону, ацетооцтової кислоти та β -гідроксибутирату — продуктів неповного окиснення і розпаду жирних кислот і кетогенних амінокислот. Особливістю АС є вікові градації виникнення цього патологічного стану. Так, відомо, що АС найчастіше трапляється у дітей віком 1–6 років (максимум 12–13 років) із поступовим зниженням його частоти у хворих старших вікових груп [1].

Згідно з даними огляду літератури, загальна частота АС становить 4–8 % [2]. На нашу думку, цей статистичний показник є дещо меншим за реальну частоту, що пояснюється як зростанням поширеності АС серед дитячої когорти в останні роки, так і мало вивченим рівнем поширеності АС в Україні через численність його назв і термінів. Останнє пов'язано з різноманіттям етіологічних факторів і фонових станів, на тлі яких виникає АС, а також багатьма ще остаточно не з'ясованими питаннями його патогенезу [1].

АС є одним із лідерів серед патологічних станів за кількістю синонімів та медичних термінів, які описують одну й ту саму клінічну картину. Так, в українськомовних наукових джерелах зустрічаються такі синонімічні назви АС, як «синдром ацетонемічного блювання», «ацетонемічне блювання», «недіабетичний кетоз», «недіабетичний кетоацидоз», «ацетонурія/кетонурія», «ацетонемія/кетонемія», «синдром циклічного блювання», «циклічне ацетонемічне блювання» [2]. Незважаючи на різноманітність цих термінів, їх об'єднує спільний знаменник — поняття «кетоз» чи «кетозацидоз» як основне метаболічне зрушення, що виникає при АС, та багатократне (циклічне) блювання як провідний клінічний прояв АС [3].

В одній із перших наукових робіт, присвячених проблемі кетонурії та кетонемії у дітей, опублікованій в 1925 році педіатрами Королівського госпіталю для хворих дітей у Глазго, вказано, що «немає жодних сумнівів, що кетоз у дітей розвивається у відповідь на вуглеводне голодування» [4]. Сучасні уявлення щодо причини розвитку АС у дітей за ці 100 років не змінилися і

базуються на розумінні основного тригерного фактора розвитку АС — відносного або абсолютного дефіциту вуглеводів при забезпеченні енергетичних потреб організму. Це пояснює суть закордонного синоніму АС — «ідіопатична кетозна гіпоглікемія» (idiopathic ketotic hypoglycemia), що визначається як напади гіпоглікемії з підвищенням рівня кетонів у крові або сечі у дітей після тривалого голодування або під час хвороби [4, 5].

Загалом гіпоглікемія є небезпечним станом для організму дитини, оскільки глюкоза є основним джерелом енергетичних потреб організму, що в першу чергу необхідно для задовільної роботи головного мозку [6].

За умов соматичного здоров'я підтримка стабільної концентрації глюкози в плазмі крові забезпечується нейроендокринними і метаболічними захисними реакціями організму, і потенційні наслідки від тривалого голодування, надмірної фізичної активності, стресового впливу як станів, що потребують більшого енергетичного забезпечення, є незначними. Однак при наявності провокуючих факторів, що сприяють диспропорційному балансу між надходженням та утилізацією глюкози в клітинах, зокрема через недостатнє її надходження, може виникати стан гіпоглікемії — перша складова патогенетичного підґрунтя АС [7, 8].

Провокуючими факторами розвитку АС є такі, що в умовах підвищеної збудливості нервової системи діють стресогенно, — це фізичне, психоемоційне напруження (біль, переляк, конфлікт, гіперінсоляція, зміна мікросоціального середовища, надлишок емоцій, хвилювань), харчові похибки (незвична їжа, переїдання), а також вірусні захворювання з лихоманкою [2, 9].

Тоді як надходження глюкози з крові до нейронів мозку та клітин печінки залежить від градієнтів концентрації глюкози, більшість інших тканин (насамперед м'язова) залежать від інсуліну — гормону, що регулює надходження глюкози до клітин. Коли рівень глюкози в плазмі крові знижується, відбувається зменшення секреції інсуліну підшлунковою залозою. Такий ендокринний взаємозв'язок спрямований на зменшення утилізації глюкози більшістю тканин та підтримку її певного рівня в сироватці крові для забезпечення енергетичних потреб тканин головного мозку [10].

Наступним механізмом, що захищає організм від негативного впливу гіпоглікемії, є синтез контрінсулярних (стресіндукованих) гормонів — глюкагону, кортизолу, гормону росту, адреналіну і норадреналіну, що активують катаболічні процеси, сприяють інтенсивній утилізації глюкози й активації ліполізу в адипоцитах — розщепленню тригліцеридів до гліцерину та жирних кислот [6, 11].

У подальшому, за рахунок дії механізму глюконеогенезу, гліцерин перетворюється на глюкозу, а вільні жирні кислоти переробляються мітохондріями клітин печінки в ацетоацетат, β -гідроксибутират і, меншою мірою, ацетон, які разом називаються кетоновими тілами. Ці кетонові тіла є альтернативним джерелом енергії для головного мозку і м'язів, коли глюкоза недоступна. Згідно з даними огляду літератури та думкою вчених з Данії, Великобританії і США, кетони можуть забезпечувати до 2–6 % енергетичних потреб організму

після нічного голодування та до 2/3 енергетичних потреб мозку після тривалого голодування [10, 12, 13].

Інтенсивний, надмірний синтез кетонів тіл призводить до кетозу та кетонемії — другої складової патогенетичного підґрунтя АС. Надлишок кетонів тіл подразнює слизову оболонку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що клінічно маніфестує блюванням і абдомінальним болем. Компенсаторний механізм ліквідації надлишку кетонів сприяє їх виведенню нирками разом із солями натрію та калію, що з часом призводить до надмірного використання їх запасів, збільшення концентрації іонів водню в сироватці і порушення кислотно-лужного стану крові — метаболічного ацидозу [14]. У свою чергу, кетоацидоз також викликає погіршення апетиту, нудоту, блювання. Формується порочне коло АС — внаслідок нудоти і блювання дитина не може споживати їжу або напої, багаті вуглеводами, що ще більше сприяє ліполізу та утворенню кетонів тіл.

Таким чином, вітчизняний термін «ацетонемічний синдром» тотожний з поняттям «ідіопатична кетозна гіпоглікемія» в закордонній літературі і означає розвиток стану кетонемії та кетонурії у дітей як відповідь на гіпоглікемію різної етіології [15].

В Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду термін «ацетонемічний синдром» не виділяється як окрема нозологічна форма. Для реєстрації клінічних випадків АС можна використовувати наступні кодування: MF90 Ацетонурія/кетонурія, MD90 Нудота і блювання, 5A4Z Порушення регуляції глюкози або внутрішньої секреції підшлункової залози, неуточнені, 5A41 Гіпоглікемія, не пов'язана з діабетом, MA18.Y Інші уточнені відхилення від норми хімічного складу крові (кетоз, кетонемія) [16].

Перший опис клінічних випадків ІКГ у закордонній літературі датується 1964 роком і наведений у роботі науковців E. Colle і R.A. Ulstrom, які описали 8 дітей «зі спорадичними нападами симптоматичної гіпоглікемії, у яких напади можуть бути спровоковані коротким періодом дефіциту вуглеводів». Вони описали зв'язок між розвитком кетозу, що передує появі відповідних клінічних проявів, і низьким рівнем глюкози в сироватці крові, а також періодичність таких епізодів. Тобто наявність тривалих періодів задовільного самопочуття і нормального рівня цукру в крові між епізодами кетозної гіпоглікемії [17].

Сучасне бачення АС/ІКГ характеризує цей стан як найпоширенішу причину гіпоглікемії у здорових дітей віком від 6 місяців до 6 років, батьки яких зверталися по медичну допомогу до відділення невідкладної допомоги медичних закладів Сполучених Штатів Америки. Як правило, подібний стан провокувався зменшенням пероральним споживанням їжі через шлунково-кишкові захворювання з нудотою, блюванням, тривалим голодуванням, захворюваннями, що супроводжувалися лихоманкою [10].

Крім цього, в літературі також вказується на те, що АС/ІКГ є діагнозом виключення, що пояснюється значною кількістю можливих причин виникнення власне самої гіпоглікемії, пов'язаних з низкою метаболічних та ендокринних захворювань, а також особливу

схильністю до розвитку АС/ІКГ. Добре зрозуміло, що кетоз і гіпоглікемія є нормальною фізіологічною реакцією маленьких дітей на тривале голодування і не кожна дитина, яка лихоманить чи має прояви гострої кишкової інфекції, в подальшому страждає від АС/ІКГ [18].

Саме залежно від можливих причин розвитку гіпоглікемії у дітей було започатковано класифікацію АС та ІКГ, підходи до якої різняться серед українських та закордонних науковців.

Так, в україномовній літературі прийнято виділяти первинний та вторинний АС. Первинний АС трапляється у дітей із нейроартритичною аномалією конституції та проявляється у вигляді порушення білкового (пуринового) обміну із надмірною продукцією сечової кислоти та її попередників, нестабільністю вуглеводного та ліпідного обміну та медіаторних функцій центральної і вегетативної нервової системи (гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової), що визначають особливості її реакцій [9, 19]. Первинний АС характеризується періодичними ацетонемічними кризами з гіперурикемією, гіперкетонемією, ацетонурією та ацидозом, що виникають у результаті недотримання дієти внаслідок тривалого голодування або надмірного вживання жирів [1].

«Нейроартритичні особливості конституції» — це поняття, що на сьогодні є застарілим і не використовується [20], а в минулому означало ензимдефіцитний стан, що виникає внаслідок недостатності ферментів печінки, низької ацетилюючої спроможності ацетилкоензиму А, дефіциту шавлевої кислоти, необхідної для включення ацетилкоензиму А в цикл Кребса. Визначалося, що для таких дітей характерні підвищена збудливість, надмірна емоційність, швидке виснаження нервової системи, абдомінальні болі спастичного характеру, мігреноподібний головний біль, функціональні розлади біліарного тракту і, власне, періодичні ацетонемічні кризи [21].

Незважаючи на відмову від такого терміна, як «нейроартритичні особливості конституції», оскільки він не відповідає сучасним уявленням про патогенез захворювань, добре відомо, що діти з такими особливостями дійсно існують, і особливості їх фізіологічних характеристик і патологічних станів тепер класифікуються інакше. Зокрема, розглядаються у контексті порушень обміну речовин (АС/ІКГ) і функціональних розладів нервової системи, ШКТ [22].

Вказане пояснює ототожнювання первинного АС із синдромом циклічного блювання, що пропонується багатьма українськими авторами [19, 21, 23].

СЦБ — це один із видів функціональних розладів ШКТ, притаманний дитячому віку, що характеризується періодичними епізодами нудоти і блювання, які тривають від декількох годин до днів, за відсутності ідентифікованої патології як ймовірної причини блювання [24, 25].

Відповідно до Римських критеріїв IV (2016), діагностичними критеріями СЦБ є два або більше епізоди інтенсивної, невпинної нудоти та нападоподібного блювання, що тривають від декількох годин до декількох днів, протягом останніх 6 місяців; стереотипність

таких епізодів; періоди між ними тривають тижні/місяці з задовільним самопочуттям (звичайний стан здоров'я); після відповідного обстеження такі епізоди не можна віднести до клінічних проявів іншого захворювання [26].

Північно-Американське товариство педіатричної гастроентерології, гематології і нутриціології (NASPGHAN) запропонувало такі критерії СЦБ у дітей: як мінімум 5 епізодів нудоти і блювання загалом або як мінімум 3 епізоди протягом 6 місяців; епізодичні напади інтенсивної нудоти і блювання тривалістю від 1 години до 10 діб, що трапляються як мінімум 1 раз на тиждень; стереотипність симптомів у конкретного пацієнта; блювання під час епізодів відбувається як мінімум 4 рази на годину протягом не менше 1 години; у періоді між епізодами — повернення до звичайного стану здоров'я; симптоми не є проявами інших захворювань [27].

Патогенез СЦБ не до кінця вивчений. Розглядається декілька припущень щодо виникнення СЦБ, які стосуються механізмів гіперзбудливості нейронів, пов'язаної з генетичними варіантами структури іонних каналів і/або структури та функції рецепторів нейромедіаторних систем: мускаринових, дофамінергічних, гістамінових, серотонінергічних і субстанції Р, або з аномальним розвитком нейронних ланцюгів. На користь цього свідчить зв'язок СЦБ з мігреноподібним головним болем, що розцінюється як додатковий діагностичний критерій СЦБ, а також клінічний ефект протиепілептичних і протимігренозних препаратів у терапії СЦБ [28].

СЦБ є діагнозом виключення, діагностичний підхід до встановлення якого залежить від наявності «червоних прапорців» — це абдомінальні ознаки (блювання з жовчю, болючість у правому підребер'ї), наявність провокуючих факторів (голодування, вживання надмірної кількості білка), аномальні неврологічні ознаки (зміна психічного стану, набряк зорового нерва) і прогресуюче погіршення або зміна характеру епізодів блювання [27]. Лікування СЦБ включає абортівні, профілактичні і підтримувальні заходи, засновані на призначенні антиеметичних (ондасетрон, прохлорперазин), антимігренозних препаратів (суматриптан), антидепресантів (амітриптилін) та психотерапії [24].

Таким чином, незважаючи на подібність клінічної картини АС та СЦБ, на нашу думку, такі стани не є тотожними, а ці терміни не можуть бути використані як синоніми, оскільки патогенетичне підґрунтя, діагностичні критерії та підходи до лікування обох станів є різними.

Вторинний АС виникає на фоні соматичних, інфекційних, ендокринних захворювань, уражень нервової системи, при різних поєднаних патологіях ШКТ, які супроводжуються ознаками інтоксикації, холестазу, токсичного ураження печінки, а також порушеннями мікрофлори кишечника. Вторинний АС зазвичай має чіткий провокуючий фактор, що призводить до енергетичного дефіциту. Це фактори, що призводять до посилення використання енергії (гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), що супроводжуються лихоманкою та інтоксикацією, післяопераційні стани, блюван-

ня різного генезу, інфекційні, ендокринні, соматичні хвороби, тяжкі фізичні або психічні травми, лікування кортикостероїдами, тіазидовими діуретиками), а також до порушення збалансованого надходження легких вуглеводів (голодування, надмірне вживання жирної та білкової їжі, яка містить кетогенні амінокислоти). Клінічні особливості вторинного АС визначаються основним захворюванням з поступовим нашаруванням ознак кетонемії. Патологічними станами, що можуть супроводжуватися вторинним АС, є ГРЗ з лихоманкою, гострі кишкові інфекції з блюванням, гіперінсулінізм, інсулінова гіпоглікемія, глікогенова хвороба, тиреотоксикоз, інфекційний токсикоз, черепно-мозкові травми, пухлини мозку в ділянці турецького сідла, хвороба Іценка — Кушинга, лейкемія, гемолітична анемія. Окремо виділяють варіант вторинного АС — діабетичний кетоацидоз, який пов'язаний з дефіцитом інсуліну і потребує принципово інших підходів до лікування [2, 9, 19, 21, 22].

За статистикою, вторинний АС зустрічається в 2 рази частіше, ніж первинний [19].

Закордонна класифікація ІКГ передбачає її розподіл на фізіологічну і патологічну. Фізіологічна ІКГ найчастіше спостерігається у дітей із супутніми гострими захворюваннями, що викликають тривале голодування та посилений метаболізм через лихоманку [10].

Патологічна ІКГ описується як рецидивуючі симптоматичні епізоди кетозу і гіпоглікемії (з рівнем β -гідроксибутирату $\geq 1,0$ ммоль/л і глюкозою крові < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л)) за відсутності тривалого голодування, гострих інфекцій і хронічних захворювань, що є причиною фізіологічної ІКГ. Патологічна ІКГ передбачає і випадки евглікемічного кетозу [10].

Визначення рівня β -гідроксибутирату є найточнішим клінічно доступним лабораторним маркером кетозу. Нормативне значення β -гідроксибутирату в сироватці крові становить менше за 0,5 ммоль/л. При показнику 3 ммоль/л та більше доцільно думати про діабетичний кетоацидоз [29, 30].

Причинами розвитку патологічної ІКГ є стани, що супроводжуються дефіцитом контрінсулярних гормонів (дефіцит гормону росту, глюкагону, стійкість до гормону росту (синдром Ларона), дефіцит IGF1, дефіцит або резистентність до адренкортикотропного гормону, надниркова недостатність) та метаболічними порушеннями. До таких метаболічних розладів належать:

- хвороби накопичення глікогену (дефіцит глікогенсинтази, дефіцит ферменту, що розгалужує глікоген, дефіцит глікогенфосфорилази, дефіцит кінази-фосфорилази);

- порушення глюконеогенезу (дефіцит фруктозо-1,6-бісфосфатази, піруваткарбоксилази, фосфоенолпіруваткарбоксикинази, фосфоглюкомутази I, порушення обміну амінокислот (органічні ацидемії), хвороба кленового сиропу (лейциноз), пропіонова, метилмалонна ацидемія);

- порушення карнітинового та мітохондріального окиснення жирних кислот;

- порушення транспорту та метаболізму кетонів (дефіцит монокарбоксилатного транспортера 1, транс-

феразу сукциніл-КоА оксокислоти, мітохондріальної ацетоацетил-КоА тіолази);

- різні метаболічні причини (карбоангідраза VA, дефект TANGO 2 (з гіперамоніємією, дефекти дихального ланцюга);

- синдромні/генетичні стани, які можуть бути пов'язані з ІКГ або дефіцитом гормону росту чи кортизолу (синдроми Сільвера — Рассела, Прадера — Віллі, Фанконі — Біккеля, Дауна, Ценані — Ленца, синдром DAVID (дефіцит функції передньої частки гіпофіза зі змінним імунним дефіцитом)) [18].

Складність, висока вартість та низька доступність методів діагностики вказаних вище причин патологічної ІКГ пояснюють низький рівень її діагностики та поширене хибне розуміння того, що всі випадки ІКГ є фізіологічними. При цьому в літературі вказується, що фізіологічна ІКГ є діагнозом виключення [3].

Водночас це підкреслює важливість точної диференційної діагностики фізіологічної та патологічної ІКГ, а також різних етіологічних факторів вторинного АС з метою запобігання надмірному медичному втручанню, своєчасного лікування патологічного стану, зменшення кількості неправильно інтерпретованих випадків АС/ІКГ. Для цього важливий детальний аналіз даних анамнезу хвороби, життя, відповідної клінічної картини та результатів інструментально-лабораторного обстеження [3].

«Класичний» пацієнт з фізіологічною ІКГ, відповідно до даних закордонної літератури, описується як «дитина, частіше хлопчик, з малою масою тіла при народженні, яка погано їла минулого дня або пропустила вечерю напередодні чи була надзвичайно фізично активною і ранком наступного дня демонструє нейроглікопенічні симптоми, починаючи від важкого пробудження і млявості, аж до судом» [18].

В алгоритмах диференційної діагностики фізіологічної та патологічної ІКГ рекомендується звертати увагу на те, що більшість дітей з фізіологічною ІКГ мають худорляву статуру та перцентиль маси тіла нижче за перцентиль зросту за таблицями оцінки фізичного розвитку, без інших ознак недоїдання. Крім цього, такі діти часто демонструють погані харчові звички і відмічають наявність провокуючого фактора розвитку ІКГ — стрес, вірусні інфекції, гострий гастроентерит, тривале голодування, низьке споживання вуглеводів напередодні. Більшість цих дітей та їх батьків/опікунів свідчать про повторюваність таких епізодів, однак особливу увагу необхідно приділяти дітям з ІКГ, що виникла вперше [3, 19].

Клінічна картина АС/ІКГ включає ознаки гіпоглікемії та кетозу. Нейроглікопенічні симптоми — це підвищена пітливість, відчуття голоду, млявість, нездужання, надмірна втома, головний біль, запаморочення, зміни поведінки та/або сплутаність свідомості, у тяжких випадках можуть виникнути судоми та кома. Проявами кетозу є нудота, блювання, біль у животі, м'язові болі, головний біль, млявість або надмірне збудження, запах ацетону у видихуваному повітрі, підвищення температури тіла, ознаки зневоднення та гемодинамічних розладів (гіповолемія, ослаблення серцевих тонів, тахікардія, аритмія) [3, 10, 19].

До ознак, що можуть свідчити про патологічну ІКГ, належать:

- відсутність в анамнезі провокуючих факторів, що передували розвитку епізоду ІКГ;

- епізоди ІКГ у віці старше 6–7 років;

- відомості про наявність епізодів ІКГ у батьків дитини;

- наявність відхилень при оцінці фізичного розвитку дитини (низький зріст може свідчити про дефіцит гормону росту, гіперпігментація шкіри — про первинний дефіцит кортизолу, збільшення печінки — про хвороби накопичення глікогену);

- часта повторюваність епізодів ІКГ з тяжкими нейроглікопенічними симптомами, незважаючи на застосування відповідних профілактичних заходів (перекус перед сном і нічне голодування не довше ніж 10–12 годин) [10].

Діагностичні заходи, що застосовуються при АС/ІКГ, передбачають визначення рівня тяжкості кетозу/гіпоглікемії, а також диференційну діагностику різних видів АС/ІКГ (первинний чи вторинний/фізіологічна або патологічна). Обов'язковим є визначення рівня кетонових тіл у сечі — непряма ознака кетонемії. Для цього рекомендовано застосовувати зручний та оптимальний метод їх виявлення — це діагностичні тест-смужки, що занурюються у зразок сечі і за декілька секунд змінюють своє забарвлення від білого до фіолетового кольору різного ступеня насичення, залежно від рівня кетонів у сечі [31]. Інтерпретацію колірної шкали наведено на упаковці тест-смужок, що означає відповідність забарвлення індикатора тест-смужки рівню кетонів у сечі в плюсах і може бути конвертовано у кількісний показник. Наприклад, «+» означає 1,5 мг/дм³ кетонових тіл, «++» — 3 мг/дм³, «+++» — 7,5 мг/дм³ і «++++» — 15 мг/дм³. Такий метод є зручним, дешевим, швидким і може застосовуватися не тільки лікарями, молодшим медичним персоналом, а і батьками/опікунами дитини з АС/ІКГ [2, 21].

Повний спектр лабораторно-інструментального обстеження дитини з АС/ІКГ передбачає проведення біохімічного аналізу крові з визначенням рівня глюкози, електролітів (натрій, калій), рН, сечовини, креатиніну, аміаку, адренокортикотропного гормону та низки інших додаткових досліджень за показаннями з метою виявлення причини АС/ІКГ (визначення рівня гормонів щитоподібної залози, гіпоталамо-гіпофізарної системи, наднирників, розмірів і структури печінки, ознак хірургічної патології та ін.) [21].

Відповідно до закордонних настанов, при виявленні ІКГ обов'язковим є визначення рівня глюкози, кетонів (β-гідроксибутирату), вільних жирних кислот, кортизолу, інсуліну, С-пептиду, лактату, карнітину/ацилкарнітину, аміаку, соматотропіну, амінокислот, електролітів, печінкових проб у сироватці крові і рівня глюкози, кетонів, амінокислот, органічних кислот у сечі [3].

З огляду на означене вище, тобто більшу частоту виявлення фізіологічної ІКГ/вторинного АС та значну вартість наведеного переліку діагностичних заходів, визначення об'єму лабораторно-інструментального обстеження дитини з АС/ІКГ є дискусійним [15].

Деякі вчені вказують на відсутність необхідності пошуку ендокринопатії чи вродженої помилки метаболізму у дітей з класичними випадками фізіологічної ІГК, зважаючи на наявність відповідних провокуючих факторів, нормальний ріст і розвиток дитини. Інша група вчених рекомендує, щоб усі діти з гіпоглікемією невідомої етіології при рівні глюкози < 50 мг/дл (< 2,8 ммоль/л) отримували весь комплекс лабораторного обстеження [18].

Сучасний економічно ефективний та компромісний підхід до обстеження дітей з випадками ІГК полягає у детальному аналізі даних анамнезу життя, хвороби та клінічної картини, про що вказувалося вище, і у скринінговому визначенні рівня глюкози та концентрації β -гідроксибутирату в сироватці крові. Рівень β -гідроксибутирату $\geq 1,0$ ммоль/л і глюкози крові < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) свідчить на користь патологічної ІГК. Гіпокетотична гіпоглікемія також є завжди патологічною. За умов дефіциту лабораторних даних під час епізоду ІГК доцільно призначати контрольований тест визначення глюкози і β -гідроксибутирату на теще в умовах повного соматичного здоров'я дитини. У такому випадку можливе визначення змін, що свідчать про передчасний розвиток кетозу і є вірогідною ознакою патологічної ІГК. При накопиченні достатньої кількості клініко-біохімічних доказів на користь патологічної ІГК доцільне призначення молекулярно-генетичних досліджень для підтвердження відповідного діагнозу та з'ясування конкретної етіології [18].

Таким чином, АС/ІГК — це стани, властиві для дитячого віку, що характеризуються відповідними метаболічними порушеннями та різноманітністю етіологічних факторів, диференціація яких є критичною частиною діагностичної оцінки порушень вуглеводного обміну у дітей.

Лікувальна тактика ведення дітей з АС/ІГК, безумовно, залежить від першопричини розвитку подібного стану і, відповідно, виду АС/ІГК. Основна терапія проявів кетозу та гіпоглікемії спрямована на припинення проявів АС/ІГК з відновленням нормального глікемічного і кислотно-лужного стану організму та проведення заходів щодо профілактики рецидивів подібного стану [1].

Основою терапевтичних заходів при гострому епізоді АС/ІГК є боротьба з гіпоглікемією, регідратаційна та дезінтоксикаційна терапія, що забезпечується шляхом відпоювання дитини солодким чаєм, компотом, негазованою мінеральною водою, розведеним розчином 40% глюкози, гіпоосмолярними розчинами для пероральної регідратації [2, 32]. У закордонній літературі вказані рекомендації щодо застосування таблеток або букального вуглеводного гелю, фруктових соків та меду [3].

Бажано розпочинати таку терапію на етапі, що передує розвитку блювання і характеризується зниженням апетиту, нудотою, надмірною в'ялістю та позитивними тестами на ацетон у сечі, і проводити її обережно, щоб не спровокувати блювання. Так, рекомендовано давати дитині пити потроху — по 5–10 мл (маленькими ковточками, випоювати чайною ложкою або ж давати

рідину через шприц без голки) і часто, кожні 5–10 хв. Якщо блювання відбулося, потрібно зробити перерву 10 хв і знову давати солодке пиття. Обов'язковим є контроль ознак зневоднення, а також діурезу (сечовипускання повинно бути не рідше ніж 1 раз на 2 години) і динаміки забарвлень тест-смужок на ацетон [19, 32].

Загальний об'єм пероральної регідратації при легкому зневодненні вираховується наступним чином: масу тіла дитини в кілограмах помножити на 40 — це об'єм рідини в перші 4 години, всього 100–130 мл/кг маси тіла дитини на добу. При помірному зневодненні приблизний об'єм розчинів для пероральної регідратації, який необхідно дати дитині в перші 4 години, розраховують, помноживши масу тіла дитини на 75. Добовий об'єм розчинів має становити 150–200 мл/кг маси тіла дитини. За необхідності, а також у тяжких випадках можливе застосування як пероральної регідратаційної, так і інфузійної терапії із використанням розчину Рінгера лактату, декстрози та глюкозону [9, 32]. Допускається застосування антиеметичних (ондансетрон), прокінетичних (домперидон) препаратів для поліпшення пероральної регідратації та ентеросорбентів (діосмектит кремнію) для боротьби з інтоксикацією у відповідних вікових дозуваннях згідно з відповідними інструкціями [2, 9].

Важливою ланкою терапевтичних заходів при АС/ІГК є встановлення харчового режиму, оскільки голодування категорично протипоказане. Продукти харчування мають бути легкозасвоювані, калорійні, гіпокетогенні, рідкої або напіврідкої консистенції. Такою є дієта BRAT (Bananas — банани, Rice — рис, Applesauce — пюре із печеного яблука, Toast — підсушений хліб/тост) та більш розширений її варіант BRATTY (додається Tea — чай, Yogurt — йогурт).

За правильно проведеної терапії гострого епізоду АС/ІГК стан дитини повинен поліпшитися за 1–2 доби. У міжепізодичний період АС/ІГК доцільним є дообстеження з метою визначення причини таких станів, а також застосування заходів профілактики — дотримання гіпокетогенної дієти з поступовим розширенням раціону харчування, уникнення тривалого голодування, збільшення частоти годувань та перекусів, ретельний моніторинг вживання їжі, зокрема вуглеводів, особливо під час стресу або високої фізичної активності [10].

Таким чином, АС/ІГК є актуальною сучасною проблемою практичної педіатрії, вивчення якої потребує подальших досліджень, спрямованих на визначення особливостей патогенезу, шляхів діагностики, лікування і профілактики цього стану, що сприятиме поліпшенню рівня якості життя дітей, які страждають на АС/ІГК.

Висновки

1. АС/ІГК — це патологічний стан метаболізму, тобто обміну речовин, що проявляється епізодами гіпоглікемії, супроводжується підвищенням рівня кетонів у крові та сечі і характеризується частими епізодами блювання, абдомінальним больовим синдромом, розладами нервової системи.

2. Тактика ведення пацієнтів з АС/ІКГ залежить від етіологічного фактора відповідного епізоду.

3. Діагностика АС/ІКГ спрямована на визначення ступеня тяжкості метаболічних порушень і першопричини цього патологічного стану й заснована на детальному аналізі даних анамнезу хвороби (наявність провокуючих факторів), життя (кількість і частота епізодів АС/ІКГ), клінічних проявів (ступінь вираженості нейроглікопенії та кетозу), фізикального обстеження (оцінка фізичного росту і розвитку), лабораторно-інструментальних результатів досліджень (рівень кетонемії/глікемії, кетонурії).

4. Лікувальні заходи передбачають усунення проявів гіпоглікемії, дегідратації та інтоксикації шляхом пероральної регідратації, а профілактика полягає у нормалізації режиму харчування з переважним вживанням гіпокетогенних продуктів, легкозасвоюваних вуглеводів.

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

Внесок авторів. Марушко Ю.В. — концепція та дизайн дослідження; Дмитришин О.А., Бовкун О.А., Іовіца Т.В., Дмитришин Б.Я. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Охотнікова О.М., Гладуш Ю.І., Іванова Т.П. та ін. Ацетонемічний синдром у педіатричній практиці: діагностична підступність і непередбачуваність! *Дитячий лікар*. 2011;4(11):10–18.
2. Гнатенко Т.М. Клініко-патогенетичне обґрунтування протирецидивного лікування синдрому ацетонемічної блювоти у дітей з соматичними захворюваннями: дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 — педіатрія. Київ, 2017. 187 с.
3. Metwalley KA, Farghaly HS. Idiopathic ketotic hypoglycemia in children: an update. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2024 Jun;29(3):152–155. doi: 10.6065/apem.2346156.078. Epub 2024 Jan 29. PMID: 38291759; PMCID: PMC11220389.
4. Brown MJ, Graham G. Ketonemia and Ketonuria in Childhood. *Arch Dis Child*. 1926;1(5):302–21. doi: 10.1136/adc.1.5.302. PMID: 21031670; PMCID: PMC1974943.
5. Pediatric Endocrine society. Ketotic Hypoglycemia: A Guide for Families. Available from: <https://pedsendo.org/patient-resource/ketotic-hypoglycemia-a-guide-for-families/>. Accessed: April 8, 2025.
6. Ghosh A, Banerjee I, Morris AAM. Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood. *Arch Dis Child*. 2016 Jun;101(6):575–580. doi: 10.1136/archdischild-2015-308337. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26718813.
7. Bodamer OA, Hussein K, Morris AA, et al. Glucose and leucine kinetics in idiopathic ketotic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 2006 Jun;91(6):483–6. doi: 10.1136/adc.2005.089425. Epub 2006 Jan 27. PMID: 16443613; PMCID: PMC2082774.
8. Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011 Sep;9(1):463–73; quiz 474–5. PMID: 22783644; PMCID: PMC3755377.
9. Шадрін О.Г. Ацетонемічний синдром у дітей. *Український медичний часопис*. 2014;6(104):58–60.
10. Drachmann D, Hoffmann E, Carrigg A, et al. Towards enhanced understanding of idiopathic ketotic hypoglycemia: a literature review and introduction of the patient organization, Ketotic Hypoglycemia International. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Apr 13;16(1):173. doi: 10.1186/s13023-021-01797-2. PMID: 33849624; PMCID: PMC8045369.
11. Gandhi K. Approach to hypoglycemia in infants and children. *Transl Pediatr*. 2017 Oct;6(4):408–420. doi: 10.21037/tp.2017.10.05. PMID: 29184821; PMCID: PMC5682370.
12. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr*. 2015 Aug;167(2):238–45. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057. Epub 2015 May 6. PMID: 25957977; PMCID: PMC11891912.
13. Langdon DR, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycaemia in the toddler and child. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2014. P. 920–955.
14. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999 Nov-Dec;15(6):412–26. doi: 10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8. PMID: 10634967.
15. Kaplowitz P, Sekizkardes H. Clinical and laboratory characteristics and follow up of 62 cases of ketotic hypoglycemia: a retrospective study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2019;2019:3. doi: 10.1186/s13633-019-0066-9. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31700521; PMCID: PMC6825346.
16. International Classification of Diseases 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. Available from: <https://icd.who.int/en>. Accessed: April 8, 2025.
17. Colle E, Ulstrom RA. Ketotic hypoglycemia. *J Pediatr*. 1964 May;64:632–51. doi: 10.1016/s0022-3476(64)80611-9. PMID: 14148997.
18. Wolfsdorf JJ, Derks TGJ, Drachmann D, Shah P, Thornton PS, Weinstein DA. Idiopathic Pathological Ketotic Hypoglycemia: Finding the Needle in a Haystack. *Horm Res Paediatr*. 2024 Mar 21:1–12. doi: 10.1159/000538483. Epub ahead of print. PMID: 38513624.
19. Белоусова О.Ю., Шутова О.В., Солодовниченко І.Г., Бабаджанян О.М., Волошина Л.Г. Корекція метаболічних порушень при ацетонемічному синдромі у дітей на фоні функціональних розладів біліарного тракту. *Здоров'я дитини*. 2017;12:225–31. doi: 10.22141/2224-0551.12.2.1.2017.100985.
20. Чистик Т. Ацетонуричний синдром у дітей: метаболічні підходи до терапії і профілактики. *Здоров'я дитини*. 2020;7–8:49–52. Доступний на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/50181>.
21. Шутова О.В. Ацетонемічний синдром у дітей: питання діагностики і терапії. *Sovremennaya Pediatriya*. 2018;2(90):114–123. doi: 10.15574/SP.2018.90.114.
22. Квашина Л.В. Ацетонемічний синдром та нейроартритична аномалія конституції у дітей: сучасні методи корекції. *Sovremennaya Pediatriya*. 2016;8(80):49–54. doi: 10.15574/SP.2016.80.49.
23. Хайтович М.В. Синдром циклічного блювання: сучасні напрями патогенетичної терапії. Доступно на: <https://health-ua.com/article/25678-sindrom-tciklchnogo-blyuvannya-suchasnnapryami-patogenetichno-terap>. Доступ від 8.04.2025.
24. Davis A, Bryant JH. Cyclic Vomiting Syndrome. [Updated 2023 Jun 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500018/>.
25. Єсупова С.І., Дмитришин Б.Я., Бовкун О.А., Дмитришин О.А. Педіатричні критерії Риму IV: зміни та порівняння з Римськими критеріями III. *Сімейна медицина*. 2018(1):20–23. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2018.132720>.
26. Rome Foundation. Rome IV Criteria. Appendix A: Rome IV Diagnostic Criteria for FGIDs. Available from: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>. Accessed: April 8, 2025.

27. Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Sep;47(3):379-93. doi: 10.1097/MPG.0b013e318173ed39. PMID: 18728540.

28. McAbee GN, Morse AM, Cook W, Tang V, Brosgol Y. Neurological Etiologies and Pathophysiology of Cyclic Vomiting Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2020 May;106:4-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.001. Epub 2019 Dec 20. PMID: 32107138.

29. Артемчук А. Діабетичний кетоацидоз — Up To Date. Доступно на: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://anest.vn.ua/file/08_21_4_2.pdf.

30. Діабетичний кетоацидоз у дітей: клініка та діагностика. Доступно на: <https://accemedin.com/material/43/6221>. Доступ від 8.04.2025.

31. Jung HW, Park IK. Evaluation of the clinical significance of Ketonuria. *Laboratory Medicine Online.* 2012;2(1):15-19. <https://doi.org/10.3343/lmo.2012.2.1.3>.

32. Тернова С., Дмитришин О., Марушко Ю. Аптечка для маляка: що порадити молодим мамам? Доступно на: <https://thepharmamedia/uk/medicine/27757-apteчка-dlya-malya-sto-posovetovat-molodym-mamat-14012022>. Доступ від 8.04.2025.

Отримано/Received 15.03.2025

Рецензовано/Revised 30.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2025 ■

Information about authors

Yurii V. Marushko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iurii.marushko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Olha A. Dmytryshyn, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmytryshyn.olha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>

Oksana A. Bovkun, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ksunyabov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>

Tetiana V. Iovitsa, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iovisadoc@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>

Bohdana Ya. Dmytryshyn, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: b_dmtr@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2360-6609>

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

Authors' contribution. Yu.V. Marushko — research concept and design; O.A. Dmytryshyn, O.A. Bovkun, T.V. Iovitsa, B.Ya. Dmytryshyn — collection and processing of materials, analysis of the received data, writing the text.

Yu.V. Marushko, O.A. Dmytryshyn, O.A. Bovkun, T.V. Iovitsa, B.Ya. Dmytryshyn
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Acetonemic syndrome in children: modern terminology, features of pathogenesis, diagnosis and treatment

Abstract. Background. Acetonemic syndrome is one of the most common metabolic pathologies among children characterized by the development of ketoacidosis due to an increase in the serum content of ketone bodies: acetone, acetoacetic acid and β -hydroxybutyrate — products of incomplete oxidation and decomposition of fatty acids and ketogenic amino acids. The objective is to generalize modern data of scientific publications from the Scopus, Web of Science databases, the register of professional scientific publications of Ukraine regarding the peculiarities of terminology, pathogenesis, approaches to classification, diagnosis, treatment and prevention of acetonemic syndrome in children.

Results. A foreign synonym for acetonemic syndrome is the term “idiopathic ketotic hypoglycemia”, which means attacks of hypoglycemia with an increase in the blood or urine ketone levels in children after prolonged fasting or during illness. The article discusses approaches to the classification of acetonemic syndrome/idiopathic ketotic hypoglycemia depending on etiological factors. Diagnosis of acetonemic syndrome is aimed at determining the se-

verity of metabolic disorders and the root cause of this pathological condition and is based on a detailed analysis of the medical history (presence of provoking factors), life (number and frequency of episodes of acetonemic syndrome), clinical manifestations (severity of neuroglycopenia and ketosis), physical examination (assessment of physical growth and development), results of laboratory and instrumental studies (level of ketonemia/glycemia, ketonuria). Treatment measures include eliminating the manifestations of hypoglycemia, dehydration and intoxication by oral rehydration, and prevention consists in normalizing the diet, with the predominant use of hypoketogenic foods, easily digestible carbohydrates. Conclusions. Acetonemic syndrome is an actual modern problem of practical pediatrics whose study requires further research aimed at determining the characteristics of pathogenesis, ways of diagnosis, treatment and prevention of this condition, which will improve children's quality of life.

Keywords: acetonemic syndrome; ketosis; hypoglycemia; vomiting; gastrointestinal tract; children

Хронічний кашель у дітей: проблеми діагностики і лікування на етапі первинної медичної допомоги

Резюме. Актуальність. Хронічний кашель у дітей — один з найчастіших симптомів в амбулаторній і госпітальній практиці. Саме ця скарга стає основним приводом для звернення батьків дітей по медичну допомогу. **Мета:** розглянути проблему хронічного кашлю в практиці лікаря первинної медичної допомоги з точки зору сучасних уявлень про етіологію, патогенез і підхід до лікування. **Матеріали та методи.** Для написання статті використовувались матеріали Британського товариства (BTS), Американської колегії спеціалістів у галузі торакальної медицини (CHEST), рекомендації Європейського респіраторного товариства з діагностики та лікування хронічного кашлю в дорослих і дітей (ERS). Пошук інформації проводився з використанням баз даних Scopus, PubMed, Web of Science. **Результати.** Запропоновано послідовність діагностичних заходів: детальний збір анамнезу, вибір досліджень, які клінічно зіставні з даними анамнезу й результатами обстеження. Приділяється увага особливостям клінічного перебігу різних фенотипів хронічного кашлю. Зазначено, що етіологічні й патогенетичні підходи забезпечують найефективніші методи лікування хронічного кашлю. Обґрунтовано основні напрямки симптоматичного лікування. **Висновки.** Хронічний кашель у дітей потребує медичної уваги й спостереження з огляду на його зв'язок з майбутнім здоров'ям бронхолегеневої системи дитини.

Ключові слова: діти; хронічний кашель; діагностика; лікування

Вступ

Найбільш складною клінічною проблемою для лікаря первинної медичної допомоги є хронічний кашель (ХК), що викликає тривогу в батьків і потребує від лікаря розуміння етіопатогенетичних механізмів цього симптому. До цього часу продовжують обговорюватися питання «тривалого кашлю», стартові підходи до діагностики, пошук причинних факторів, диференціальна діагностика, обґрунтування щодо застосування спеціальних методів обстеження, рекомендації щодо ефективного й безпечного лікування [1]. Поняття «хронічний кашель» не є діагнозом, воно лише відображає тривалість збереження кашлю, що розглядається як один із симптомів певного захворювання. За наявності ХК у дітей необхідне проведення ретельного аналізу анамнестичних даних і додаткового обстеження

для виявлення можливих його причин. Діагностичний пошук може бути складним, тому що в дитинстві існує безліч легених і нелегених причин розвитку кашлю. Така мультифакторність кашлю ускладнює діагностику, але дозволяє визначити характер кашлю: неспецифічний чи специфічний. При неспецифічному кашлі в дітей відсутні ознаки хронічного захворювання за результатами оглядів, рентгенографії органів грудної клітки та функціональних досліджень [2].

Згідно із сучасними рекомендаціями, у дітей віком до 14 років ХК вважається кашель, який триває понад 4 тижні, а для підлітків, старших за 14 років, рекомендовано використовувати критерії для дорослих, згідно з якими ХК триває понад 8 тижнів. При цьому результати рентгенографії та спірометрії знаходяться в межах норми [3]. Нові рекомендації ERS-2020 з діагностики

та лікування ХК у дорослих і дітей змінили уявлення про цю патологію. Було відзначено суттєві відмінності між ХК у дорослих і дітей. Встановлено, що «велика трійка причин» ХК дорослих (бронхіальна астма, постназальне затікання і гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР)) не обов'язково стосується дітей. На думку експертів, найбільш поширеними збудниками ХК можуть бути вірусна інфекція, у тому числі SARS-CoV-2, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, бактеріальні патогени (нетипові штами *H.influenzae*, *S.pneumonia*, *Moraxella catarrhalis*), які є причинами затяжного бактеріального бронхіту. Остання постанова ERS-2020 рекомендує встановлювати діагноз ХК на основі глобальної клінічної оцінки з урахуванням різних (не тільки тимчасових) особливостей фенотипу кашлю. Нездатність розпізнати, що пацієнт страждає від ХК, може призвести до помилкового діагнозу. ХК у дітей краще розглядати як симптом основного захворювання [4].

Мета: розглянути проблему хронічного кашлю в практиці лікаря первинної медичної допомоги з точки зору сучасних уявлень про етіологію, патогенез і підхід до лікування.

Патофізіологія кашлю

Кашель у межах норми є важливим механізмом для захисту дихальних шляхів і легень від вдихання частинок і для видалення надлишку слизу при інфекціях дихальних шляхів. Кашель є рефлекторним процесом: аферентні волокна блукаючого нерва, розташовані в епітелії дихальних шляхів і тканині легень, передають імпульси до спінальних гангліїв. Сигнали фільтруються в довгастому та середньому мозку і далі можуть модулюватися на кортикальному рівні, стимулюючи або пригнічуючи рефлекс кашлю. У середньому люди кашляють від 8 до 20 разів на день, навіть у здоровому стані. Коли кашель стає частішим або спричиняє дискомфорт, він набуває патологічного значення і може бути проявом основного патологічного процесу [5].

Ефективний кашель з достатньо високими експіраторними потоками сприяє виділенню частинок і слизу з поверхні епітелію дихальних шляхів. При знижених швидкостях потоку кашель стає неефективним, що призводить до надмірного утворення слизу і зниження здатності до його евакуації. Мукоциліарний кліренс (МЦК) є важливим захисним механізмом дихальних шляхів. Захисний шар слизу секретується на поверхні дихальних шляхів, патогени захоплюються і механічно виділяються за допомогою мукоциліарного ескалатора, що складається з віюк і механізму кашлю. Порушення функцій МЦК призводить до надлишкового утворення слизу й неефективності кашлю щодо його видалення [6].

Отже, порушення одного або кількох компонентів МЦК і зниження захисних властивостей слизової оболонки дихальних шляхів сприяє розвитку гострих і хронічних респіраторних захворювань, які можуть бути як генетичними, так і набутими і проявлятися ХК.

Принципи діагностичного пошуку при специфічному гострому кашлі:

— детальний збір анамнезу;

— вибір досліджень, які клінічно зіставні з даними анамнезу та результатами обстеження, починаючи з простих і закінчуючи складнішими;

— пошук спочатку серед найчастіших захворювань, потім — серед менш поширених і рідкісних;

— можливий початок терапії паралельно з діагностичними процедурами;

— якщо медичних обстежень недостатньо, емпіричне лікування може бути призначене на підставі клінічних ознак і передбачуваного діагнозу;

— додаткове обстеження проводиться в разі неефективності емпіричного лікування;

— необхідно розглянути супутні причини виникнення кашлю, якщо терапія, що застосовується, дає лише часткове поліпшення;

— слід зазначити, що за наявності хронічного кашлю необхідно визначити, чи є кашель продуктивним (вологим, з відділенням мокротиння), чи сухим.

Особливості, причини й потенційно необхідні дослідження, а також алгоритм діагностики при неспецифічному ХК у дітей наведено в табл. 1.

Результати проведених у Нігерії досліджень показали, що в 56,0 % дітей з ХК виявлений затяжний бактеріальний бронхіт. Мікробний пейзаж бронхоальвеолярного лаважу був представлений *Haemophilus influenzae* (49,0 %), *Streptococcus pneumoniae* (42,0 %), *Moraxella catarrhalis* (17,0 %), *Staphylococcus aureus* (2,0 %) [10].

Гастроєзофагеальний рефлюкс часто зустрічається в дітей. Однак причинно-наслідковий зв'язок ГЕР із хворобами органів дихання досі не доведений. Проведені експериментальні дослідження показали, що обструкція верхніх дихальних шляхів призводить до значного збільшення негативного інтраторакального тиску на вдиху. При цьому виникає торакоабдомінальний градієнт тиску, що сприяє «всмоктуванню» вмісту шлунка в стравохід, індуючи ГЕР. Отже, обструкція верхніх дихальних шляхів може бути позастравохідним проявом рефлюксу. Проте переконливих даних, що підтверджують значущість ролі рефлюксу у виникненні ХК у дітей, не отримано [11]. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є висококоморбідним щодо бронхіальної астми (БА) захворюванням. У 44,4 % хворих на БА дітей діагностовано ГЕРХ, у 25,0 % — неерозивну, 50,0 % — ендоскопічно негативну [12, 13].

Підтвердження, що постназальне затікання (drip syndrome) чинить значний вплив на виникнення кашлю, не завжди переконливе. Найбільш імовірний його зв'язок із захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Запідозрити хронічний синусит слід у тому разі, якщо кашель триває понад 12 тижнів (слизово-гнійні виділення, закладеність носа, відчуття тиску в ділянці обличчя). Явища риносинуситу повинні підтверджуватися комп'ютерною томографією [14].

Британське товариство та Європейське респіраторне товариство з діагностики та лікування в дорослих і дітей закликають до дуже обережного ставлення до цих захворювань як причин кашлю в дітей у зв'язку з відсутністю наукових даних, що підтверджують їхню значущість.

Досі не існує єдиного визнаного діагностичного тесту для підтвердження або виключення бронхіальної астми. БА — це клінічний діагноз.

- Виділено три варіанти астматичного кашлю:
- класична БА характеризується варіабельністю дихальних шляхів, бронхіальною гіперреактивністю і потребує для підтвердження проведення спірометрії;
 - кашльовий варіант БА — кашель є єдиним симптомом;
 - еозинофільний бронхіт без бронхообструкції та гіперреактивності.

Усі три варіанти астматичного кашлю відповідають на протиастматичну терапію, і лише кашльовий варіант БА (кашель як єдиний симптом) зменшується при застосуванні бронходилататорів [15].

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA 2021) розроблений модифікований індекс ризику БА у дітей віком 2–3 роки, які перенесли 3 та більше епізоди свистячих хрипів за рік, він включає такі анамnestичні дані: наявність одного зі значних показників (БА в одного з батьків; atopічний дерматит у дитини; сенсibiliзація до одного та більше алергенів; швидкий ефект від бронхолітиків) або двох незначних (харчова алергія до коров'ячого молока, курячого яйця, горіхів; еозинофілія периферичної крові ≥ 4 ; алергічний риніт у дитини; бронхіальна обструкція на фоні ГРВІ (але не RSV етіології)).

Запідозрити БА у дитини у віці до 5 років слід також, якщо присутня хоча б одна з таких ознак:

- кашель рецидивуючий або стійкий непродуктивний, який може загострюватись у нічний час і су-

проводжується свистячими хрипами або утрудненим диханням, виникає при фізичному навантаженні, сміху, плачу, у сенсibiliзованих пацієнтів при контакті з алергенами, вірусній інфекції або за наявності тютюнового диму при відсутності респіраторної інфекції;

- утруднене тяжке дихання або задишка при фізичному навантаженні, сміху, плачу тощо;
- зниження фізичної активності дитини через утруднене дихання і/або нападоподібний кашель;
- при пробному лікуванні інгаляційними кортикостероїдами і, за потреби, β -агоністами короткої дії відзначається клінічне поліпшення стану протягом 2–3 місяців терапії та його погіршення після припинення.

Згідно з міжнародним документом GINA допускається емпіричне лікування глюкокортикостероїдами дітей з ХК за наявності в них atopії з оцінкою клінічного ефекту через 3 години пробної терапії [16].

Кашель може бути спричинений надмірною стимуляцією нормального кашльового рефлексу, наприклад, при аспірації чужорідного тіла або вдиханні токсичних парів. Аспірація чужорідного тіла може бути частіше запідозрена в дітей раннього віку з раптовим початком сухого кашлю. Навіть якщо такий факт не встановлений, можливість наявності чужорідного тіла розглядають для будь-якої дитини, у якій спостерігається вологий кашель, асиметрія в проходженні повітря і/або сторонні звуки, найчастіше низькотональне хрипіння. Мінімальна діагностика повинна включати рентген грудного відділу на вдиху і видиху (або у фронтальній і бічних проєкціях). Якщо чужорідне тіло не виявлено на рентгенологічному знімку і навіть під час КТ-дослідження, виникає необхідність в проведен-

Таблиця 1. Діагностичний пошук при неспецифічному хронічному кашлі в дітей з гострими респіраторними інфекціями

Вид збудника	Клінічні прояви	Потенційне спостереження, дослідження
Атипова інфекція. <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Висока температура з тривалим (від кількох тижнів до кількох місяців) сухим непродуктивним кашлем, резистентним до емпіричної та антибактеріальної терапії	Рентгенограма органів грудної клітки. За наявності характерних клінічних ознак можливе селективне проведення ПЛР-діагностики в поєднанні із серологічними методами. Варто враховувати, що збудники можуть виявлятися і без респіраторної симптоматики, а антитіла — зберігатися тривалий час після перенесеної інфекції
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [7]	Осиплість голосу, субфебрилітет, персистуючий і наростаючий із часом сухий кашель, який супроводжується плачем і блюванням і триває понад 3 місяці, резистентність до емпіричної антибактеріальної терапії	
Коклюш. Паракоклюш [8]	Сухий кашель, інтенсивність якого постійно зростає. Напади кашлю починаються зненацька і складаються із серії кашльових поштовхів. Закінчується напад відходженням в'язкого мокротиння. Загальна тривалість захворювання 6–12 місяців	Рентгенологічно виявляються ознаки емфіземи легень, горизонтальне положення ребер, підвищена прозорість легеневих полів та ущільнення куполу діафрагми
SARS-CoV-2 [9]	Кашель, переважно сухий, у перші дні захворювання слабковиражений у вигляді покашлювань, а надалі, через 3–5 днів, він може набути характер виснажливого, що не припиняється протягом години. Напади кашлю повторюються неодноразово впродовж доби, посилюються в нічний час	Попередній діагноз встановлюється на основі анамнезу, сукупності симптомів і підтверджується результатами лабораторних досліджень

ні бронхоскопії. У рідкісних випадках чужорідне тіло може бути не виявлене протягом кількох місяців і навіть років і спричиняє очевидну бронхоекстатичну хворобу [17].

Психогенний кашель є наслідком гострого інфекційного захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів, але персистує, незважаючи на повне завершення симптомів захворювання. Кашель зазвичай сухий, гучний, дзвінкий, нав'язливий, але водночас уривчастий, часто супроводжується «театральними рухами», такими як підкидання рук з метою прикрити рот у момент кашлю, різким нахилом тулуба вперед при кашльовому поштовху. Виникнення психогенного кашлю спостерігається на тлі несприятливої обстановки в сім'ї, стресів у зв'язку з втратою близьких, відвідування дитячого садка, школи, шкільних іспитів. Серед інших причин можна відзначити захоплення фільмами жахів і комп'ютерними іграми. Важливими відмінними рисами психогенного кашлю є відсутність ефекту від лікування. Цей діагноз може бути усунутий після ретельної диференціальної діагностики та виключення інших патологічних станів.

Існують переконливі докази, що в основі патогенезу кашльового гіперчутливого синдрому лежить розвиток невротичної чутливості волокон блукаючого нерва у відповідь на вплив респіраторних вірусних інфекцій, алергійних і неалергійних тригерів. При кашльовому гіперчутливому синдромі, як правило, наявна низка сенсорних симптомів з боку верхніх дихальних шляхів (парестезії глотки, гортані, назальна гіперчутливість). Напад кашлю може бути спровокований високим рівнем чутливості кашльових рецепторів до незначних фізичних і хімічних подразників (тютюновий дим, парфумерні похідні), що свідчить про гіперреактивний кашльовий рефлекс. Кашльовий гіперчутливий синдром може бути спровокований сміхом, промовою, прийомом їжі, положенням на спині, фізичним навантаженням [18]. Для лікування соматичного кашльового розладу пропонують емпіричні немедикаментозні методи, такі як гіпноз, сугестивна терапія, психотерапія, консультація психолога/психіатра, але ці підходи не мають доказової бази [19].

Хронічний неспецифічний ізольований кашель

Такий діагноз пропонують використовувати у випадках, якщо сухий кашель продовжується за відсутності інших клінічних ознак/симптомів у практично здорової дитини.

Для встановлення етіології неспецифічного ізольованого кашлю необхідні: аналіз результатів обстеження, нагляд за дитиною протягом 6–8 тижнів, щоб переконатися, що не виникло ніяких специфічних ознак. Якщо кашель посилюється за частотою та інтенсивністю — проводити подальше обстеження для встановлення його причини. Діти потребують консультації лікарів-спеціалістів і здебільшого — додаткового обстеження в умовах стаціонару.

Тривожні симптоми при кашлі:

1. Ціаноз чи гіпоксія при пульсоксиметрії.

2. Стридор.

3. Наявність токсичних проявів.

4. Дихальна недостатність.

5. Патологічні результати обстеження легень.

Наявність тривожних симптомів є показанням до госпіталізації дитини. Дослідження, проведені в кількох наукових центрах Австралії, виявили закономірності визначення симптомів («маркерів кашлю»):

— хрипи або двостороннє ослаблення дихання при аускультатії може свідчити про астму;

— вологий кашель за наявності відповідної рентгенологічної картини може вказувати на ускладнення при гострому бактеріальному бронхіті;

— хронічний сухий кашель, при якому не визначаються певні «маркери кашлю».

Хронічний специфічний кашель

Хронічний специфічний кашель розвивається за наявності хронічних захворювань органів дихання і вад розвитку дітей (табл. 2).

Різноманітність причин ХК визначає диференціальний підхід до його терапії. Головні зусилля повинні бути направлені на лікування основного захворювання, але навіть при ретельному клінічному дослідженні не завжди можливо визначити, який фактор з найбільшою ймовірністю викликає ХК. Окремі пацієнти можуть по-різному реагувати на різні методи лікування. У зв'язку з цим вони вважають за доцільне послідовне призначення емпіричної терапії кожним лікувальним засобом, припиняючи їх використання за відсутності дії. Тривалість такої емпіричної терапії залежить від фармакологічних властивостей препарату. Основною проблемою лікування ХК у дітей є пошук оптимально ефективних і безпечних засобів. Нині для лікування ХК застосовують протикашльові препарати й муколітики. Необхідність у препаратах, що пригнічують кашльовий рефлекс, виникає відносно рідко. Протикашльові препарати показані лише коротким курсом (3–4 дні) у разі непродуктивного, болісного, нав'язливого, сухого кашлю, який призводить до порушення сну, апетиту і негативно впливає на якість життя [9].

Можливість застосування протикашльових препаратів центральної дії з опіоїдергичним механізмом (наприклад, кодеїну) розглядається лише в тому випадку, якщо кашель завдає вираженого занепокоєння пацієнтові. Слід враховувати, що кодеїн є проліками, перетворюючись в печінці на морфін. У дітей описані небезпечні рівні седатії та пригнічення дихання при прийомі кодеїну [26].

Представником групи ненаркотичних препаратів центральної дії є бутамірату цитрат. Він не має ні хімічної, ні фармакологічної спорідненості з опіатами і властивих опіатам побічних ефектів. Препарату притаманний також невеликий периферичний ефект — бронхорозширювальна й протизапальна дія [27]. Для бутамірату цитрату характерний більш виражений, тривалий і швидкий лікувальний ефект порівняно з протикашльовими засобами на основі кодеїну. Препарат ефективний у терапії як гострого, так і хронічного непродуктивного кашлю будь-якої етіології, а також

у проведенні діагностичних процедур респіраторного тракту. Мінімальна кількість побічних ефектів дає змогу використовувати бутамірату цитрат при лікуванні кашлю в дітей із дворічного віку [28].

У багаточисленних клінічних дослідженнях препарату периферичної дії леводропропізину в педіатричній практиці продемонстрована його висока ефективність щодо зниження інтенсивності та частоти кашлю, який виникав у нічний час, починаючи з першого дня терапії, у поєднанні з добрим профілем безпеки. Леводропропізин не пригнічує дихальний центр у головному мозку і не спричинює звикання. Препарат може призначатись дітям з дворічного віку. На думку авторів проведених досліджень, як протикашльові препарати при ХК у дітей доцільно призначати ліки з неопіоїдергічним механізмом дії — бутамірату цитрат і леводропропізин [29].

Мукоактивні препарати мають різноманітні механізми дії, але одну мету — ефективне виведення в'язкого секрету з дихальних шляхів. Продуктивний кашель є показанням для призначення мукоактивних лікувальних засобів у поєднанні з немедикаментозними методами у вигляді рясного пиття, позиційного дренажу, фізіопроцедур. Останніми роками в педіатрії значно збільшився інтерес до групи мукорегуляторів (карбоцистеїн, карбоцистеїну лізінова сіль), які змі-

нюють склад продукованого секрету шляхом активації ферменту келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів — трансферази, унаслідок чого нормалізується кількісне співвідношення кислих і нейтральних компонентів бронхіального секрету, відновлюється в'язкість та еластичність слизу, полегшується його відходження. При цьому карбоцистеїну лізінова сіль (флуіфорт) регулює в'язкість бронхіального секрету вже на етапі його утворення, знижує кількість та активність келихоподібних клітин, регулюючи утворення слизу, за цих умов якісний склад слизу змінюється без збільшення його об'єму. Препарат активує діяльність війкового епітелію, покращує мукоциліарний кліренс, сприяє регенерації слизової оболонки та нормалізує її структуру [30]. Карбоцистеїн має антиоксидантні й протизапальні властивості, за рахунок чого знижує адгезію бактерій і реплікацію вірусів, позитивно впливає на фактори місцевого імунного захисту, підвищує ефективність антибактеріальної терапії при інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів. При сумісному використанні карбоцистеїну та глюкокортикостероїдів вони чинять синергічну дію, потенціюють бронхолітичний ефект теофіліну. Карбоцистеїн рекомендується дітям із дворічного віку [31].

Лікарські засоби, такі як бромгексин, стимулюють активність війкового епітелію. Препарат застосовують

Таблиця 2. Хронічний кашель при рідкісних формах захворювання в дітей, з доповненням (CHEST, 2018) [20]

Назва захворювання	Клінічні прояви	Потенційне спостереження, дослідження
Первинна циліарна дискінезія	З перших днів життя турбує вологий кашель, часто з гнійним мокротинням. У легенях вислуховуються різнокаліберні вологі хрипи. В анамнезі — часті гнійні синусити, отити, зворотне розташування внутрішніх органів при симптомі Картагенера	Скринінг F _h NO (фракційне визначення назального оксиду азоту). Мікроскопічне дослідження біоптату слизової оболонки носа і/або бронхів для встановлення рухомості війок циліарного епітелію та їх ультраструктури
Муковісцидоз	Нав'язливий болісний кашель через підвищену в'язкість мокротиння. Можливі напади обструкції, які посилюються вночі або під час пробудження	Потовий тест, оцінка функціонального стану підшлункової залози, генотипування
Інтерстиціальні хвороби легень [21]	Сухий нападopodobний кашель, рефрактерний до протизапальної терапії	Спірометрія, бодіплетизмографія та комп'ютерна томографія високої роздільної здатності
Анатомічні порушення (у тому числі трахеобронхомалія) або вади розвитку легень [22]	Кашель залежно від перебігу захворювання може бути вологим або сухим	Бронхоскопія та комп'ютерна графіка високої роздільної здатності
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів [23]	Бітональний кашлюкоподібний кашель, частіше в нічний час, осиплість голосу, ознаки хронічної інтоксикації	Рентгенографія органів грудної клітки, туберкулінові проби, γ-інтерфероновий тест
Бронхолегеневий аспергільоз [24]	Клінічні симптоми аспергільозу схожі на бронхіальну астму. Недостатній ефект глюкокортикостероїдів	Високий рівень IgG (понад 1000 од.). Позитивні антитіла класу IgG
Глистяно-паразитарні інвазії [25]	Тривалий сухий кашель. Шкірний синдром «летючого» характеру без свербіжу, скрип зубами уві сні	Копрограма на тлі жовчогінної провокації з багаторазовим заборою аналізів, визначення в крові антитіл до паразитарних інвазій

при захворюванні дихальних шляхів у дітей будь-якого віку для полегшення кашлю, але пріоритетне значення він має в дітей 6–12 місяців, тому що в цьому віці зниження кількості сурфактанту є провідним у формуванні ХК. Препарат також має секретомоторну, секретолітичну й відхаркувальну дію. Збільшуючи секрецію захисного сурфактанту в альвеолах, препарат знижує в'язкість мокротиння і сприяє його відходженню [32].

Останніми роками в амбулаторній практиці все ширше застосовуються комбіновані препарати проти кашлю, які включають кілька активних речовин з різними механізмами дії, що полегшують відходження мокротиння з бронхів. Беззаперечною перевагою комбінованих препаратів проти кашлю є поєднання відхаркувальних, муколітичних і протизапальних властивостей; завдяки цьому вони одночасно впливають майже на всі основні ланки патогенезу ХК. Британські педіатричні рекомендації з використання препаратів від кашлю пропонують використовувати комбіновані лікарські засоби в дітей віком 6–12 років не більше ніж 5 днів [33].

Продуктивний вологий кашель з позитивною експірацією мокротиння не потребує призначення мукоактивних препаратів. З урахуванням характеру й особливостей впливу різноманітних мукоактивних препаратів необхідність їх застосування при терапії COVID-19 є сумнівною з огляду на практично повну відсутність бронхіального секрету і змін кількості та функціональної активності келихоподібних клітин, що підтверджується морфологічними змінами в бронхіальній системі [34].

Висновки

ХК є поширеною проблемою, що обумовлює значне занепокоєння батьків, має цілу низку різних причин розвитку, помилково трактується і невідповідно лікується. Основною причиною неспецифічного ХК у дітей є перенесена інфекція (віруси або атипові збудники), затяжний бактеріальний бронхіт. «Велика трійка» причин хронічного кашлю в дорослих (БА, постназальне затікання і гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба) не обов'язково стосується дітей. Серед поодиноких причин, що сприяють розвитку гострого кашлю в дітей, відзначено аспірацію чужорідного тіла. Психогенний кашель після перенесених гострих інфекційних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів може мати конкретні нейропатичні причини. Синдром кашльової гіперчутливості в даний час прийнятий як узагальнюючий діагноз при різних фенотипах ХК.

Ведення дітей з ХК передбачає передусім встановлення точного діагнозу, а потім — лікування захворювання. Підхід до діагностики ХК у дітей повинен включати найпростіші й найменш інвазивні методи діагностики, за допомогою яких можна припустити попередній діагноз, визначити необхідні для встановлення остаточного діагнозу спеціальні та/або інструментальні методи дослідження. Головні зусилля при лікуванні ХК мають бути спрямовані на лікування основного захворювання.

Вибір препаратів симптоматичної терапії ХК повинен залежати від характеру кашлю, його впливу на стан пацієнта, ефективності й безпеки препарату. Призначення протикашльових препаратів є доцільним лише при сухому ХК, який негативно впливає на якість життя дитини (порушує сон, знижує денну активність). Перевагу слід надавати препаратам з неопіоїдєргічним механізмом дії — бутамірату цитрату і леводропропізи-ну. Продуктивний/вологий кашель є показанням для призначення мукоактивних препаратів. Широкомасштабний механізм дії бромгексину, карбоцистеїну і карбоцистеїну лізінової солі з добрим профілем безпеки роблять їх вдалим вибором у разі лікування ХК.

ХК у дітей потребує медичної уваги й спостереження з огляду на його зв'язок з майбутнім здоров'ям бронхолегеневої системи дитини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-яких конфліктів інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті

Внесок авторів. Мокія-Сербіна С.О. — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; Шейко С.О. — аналіз отриманих даних; Литвинова Т.В., Заболотня Н.І. — збір та обробка матеріалів.

Список літератури

1. Leconte S, Valentin S, Dromelet E, et al. Prolonged Cough in Pediatric Population First Line Care, Belgian Guidelines. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2017;11(1):54-66. DOI: 10.2174/1874306401711010054.
2. Usta GB, Asilsoy S, Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respir J*. 2014;8(3):330-7. DOI: 10.1111/crj.12076.
3. Chang AB, Robertson CF, et al. Can a management pathway for chronic cough in children improve clinical outcomes: protocol for a multicentre evaluation. *Trials*. 2010;11:103. <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-11-103>.
4. Morise AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
5. Lee KK, Davenport PW, Smith JA, et al. Global Physiology and Pathophysiology of Cough: Part 1: Cough Phenomenology — CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;159:282-293. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2086.
6. Bennett WD, Henderson AG, Ceppe A, et al. Effect of hypertonic saline on mucociliary clearance and clinical outcomes in chronic bronchitis. *ERJ Open Res*. 2020;6:00269. DOI: 10.1183/23120541.00269-2020.
7. Банадига Н.В. Диференційна діагностика та лікувальна тактика педіатра при повторних епізодах бронхообструктивного синдрому. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2019;7(103):67-72. DOI: 10.15574/SP.2019.10367.
8. Gil-Prieto R, Walter S, San-Román-Montero J, et al. Gil-de-Miguel A. Pediatric hospitalizations due to whooping cough in Spain (1997–2017). *Vaccine*. 2019;37(43):6342-6347. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.09.017.
9. Dicipinigaitis PV, Canning BJ. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? *Lung*. 2020 Nov 13;198(6):863-865. DOI: 10.1007/s00408-020-00406-6.

10. Chang AB, Marchant JM. Protracted bacterial bronchitis is a precursor for bronchiectasis in children: myth or maxim? *Breathe (Sheff)*. 2019;15(3):167–170. DOI: 10.1183/20734735.0178-2019.
11. Yu Y, Wen S, Wang S, et al. Reflux characteristics in patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough complicated by laryngopharyngeal reflux. *Ann Transl Med*. 2019;7(20):529. DOI: 10.21037/atm.2019.09.162.
12. Karpushenko VV, Frolova TV, Drobona NM. Comorbidity and impact of bronchial Astma to gastroesophageal reflux disease in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2024;4(140):34–38. DOI: 10.15574/SP.2024.140-34.
13. Задорожна Т.Д., Антупкін Ю.Г., Уманець Т.Б. та ін. Патоморфологічні та імуногістологічні особливості слизової оболонки стравоходу у дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з рефлюкс-езофагітом. *Патологія*. 2021;(18/2):159–166. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.2375378>.
14. Campanella SG, Asher MI. Current controversies: sinus disease and the lower airways. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:165–72. DOI: 10.1002/1099-0496(200102)31:2<165::aid-ppul1025>3.0.co;2-o.
15. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
16. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. <http://www.ginasthma.org>.
17. Atto B, Anteneh V, Bialasiewicz, et al. The Respiratory Microbiome in Pediatric chronic Wet Cough: What is known and Future Directions. *J Clin Med*. 2023;13, 171. DOI: 10.3390/jcm13010171.
18. Chung KF, Canning B, McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:76–80. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.08.009.
19. Chung KF, McGarvey L, Holmes P, et al. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):414–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70043-2.
20. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Jan 10;153(1):196–209. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
21. Sato R, Handa T, Matsumoto H, et al. Clinical significance of self-reported cough intensity and frequency in patients with interstitial lung disease: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1): 247. DOI: 10.1186/s12890-019-1012-6.
22. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. Expert Cough Panel. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;152(3):607–617. DOI: 10.1016/j.chest.2017.06.006.
23. Lee S, Lau L, Lim K, et al. The Presence of Cough and Tuberculosis: Active Case Finding Outcomes in the Philippines. *Tuberc Res Treat*. 2019;4578329. DOI: 10.1155/2019/4578329.
24. Cheng KJ, Zhou ML, Liu YC, et al. Allergic fungal rhinosinusitis accompanied by allergic bronchopulmonary aspergillosis: A case report and literature review. *World J Clin Cases*. 2019;7(22):3821–3831. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i22.3821.
25. The Chinese national guidelines on diagnosis and management of cough (December 2010). *Chin Med J (Engl)*. 2011;124 (20):3207–19. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.06.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement [corporate author]. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ*. 2020;369:m1461. DOI: 10.1136/bmj.m1461.
27. Plus T. Butamirate citrate in control of cough in respiratory tract inflammation. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;43(254):69–74.
28. Blaiss MS, Dicipinigitis PV, Eccles R, et al. Consumer attitudes on cough and cold: US9 (ACHOO) survey results. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1527–1538. DOI: 10.1185/03007995/2014/1002558.
29. DeBlasio F, Lanata L, Dicipinigitis RV, et al. Efficacy of levodropropizine in the pediatric setting: a metaanalysis of published studies. *Friends in Medicine*. 2013 Jan;13(1):9–14.
30. Braga PC, Allegra L, Rampoldic, et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine lysine to patients with chronic bronchitis. *Respiration*. 1990;57(6):353–8.
31. Asada M, Yoshida M, Hitachi V, et al. L-carbocysteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells. *Respir Physiol Neurobiology*. 2012 Jan;180(1):112–8.
32. Scaglioni G, Petrini O. Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Then Just as Mucoactive? *Clinical Medicine Insights: Ear, Nose and Throat*. 2019;12:117955618821930. DOI: 10.1177/117955618821930.
33. Pediatric Formulary Committee. BNF for children (BNEC) 2018–2019. 1120 p.
34. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л. и др. Патогенез COVID-19. *Здоровье ребенка*. 2020;15(2):133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.

Отримано/Received 03.03.2025

Рецензовано/Revised 18.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 29.04.2025

Information about authors

Svitlana Mokia-Serbina, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mokia.s.v@gmail.com, mokia.s.v@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-5812-5625>

Svitlana Sheyko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics of the Dnipro Medical University, Kryvyi Rih, Ukraine; e-mail: doctor.sheyko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7906-7360>

Victor Fesenko, Doctor of Medicine, Associate, Department of Therapeutic Dentistry and Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: Vfesenko64@gmail.com

Tetyana Lytvynova, MD, DSc, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Dnipro Medical University, Kryvyi Rih, Ukraine; e-mail: lytvynova_2008@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2790-2496>

Viktoriya Shelevytska, MD, DSc, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Dnipro Medical University, Kryvyi Rih, Ukraine; e-mail: shelevika@gmail.com

Natalia Zabolotny, Assistant of the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Dnipro Medical University, Kryvyi Rih, Ukraine; e-mail: natalia5090@ukr.net

Conflict of interest. The authors declare the presence of any conflicts of interest and financial pressures in the preparation of this article.

Authors' contribution. S.O. Mokiya-Serbina — concept and design research, analysis of extracted data, writing text; S.O. Sheiko — analysis of extracted data; T.V. Litvinova, N.I. Zabolotny — collection and processing of materials.

S.O. Mokla-Serbina, S.O. Sheiko, T.V. Litvinova, N.I. Zabolotnya
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Chronic cough in children: diagnostic problems and management at the stage of primary medical care

Abstract. Background. Chronic cough in children is one of the most common symptoms in outpatient and hospital practice. It is this complaint that becomes the main reason for parents of children to seek medical help. The purpose was to consider the problem of chronic cough in the practice of a primary care physician from the point of view of modern ideas about etiology, pathogenesis and approach to treatment. **Materials and methods.** To write the article, materials from the British Thoracic Society, the American College of Chest Physicians, and the European Respiratory Society guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children were used. The search for information was carried out in the Scopus, PubMed, and Web of Science databases. **Results.**

A sequence of diagnostic measures is proposed: detailed history taking, selection of studies that are clinically comparable with the history data and examination results. Attention is paid to the features of the clinical course of various phenotypes of chronic cough. It is noted that etiological and pathogenetic approaches are the most effective methods of treating chronic cough. The main directions of symptomatic treatment are substantiated. The issues of prescribing antitussive and mucoactive drugs are discussed. **Conclusions.** Chronic cough in children requires medical attention and observation, taking into account its connection with the future health of the child's bronchopulmonary system.

Keywords: children; chronic cough; diagnosis; treatment

Рецензія на підручник «Мітохондріальні захворювання» за редакцією професорів О.Є. Абатурова та Л.А. Дзяк

Мітохондріальні хвороби часто мають широкий спектр проявів, що ускладнює діагностику й лікування, тому узагальнення сучасних знань у зручному форматі є вкрай важливим для лікарів. Діагноз мітохондріальної хвороби — це для пацієнта більше, ніж просто медичний термін чи результат аналізу. Часто шлях до діагнозу тривалий і виснажливий, повний сумнівів і страху. Але коли нарешті вдається встановити точний діагноз (наприклад, синдром Пірсона, Кернса — Сейра, Лея, спадкова оптична нейропатія Лебера, міоклонічна епілепсія з рваними червоними волокнами, мітохондріальна несиндромальна нейросенсорна приглухуватість із чутливістю до аміноглікозидів, мітохондріальна міопатія із цукровим діабетом тощо), з'являється полегшення, бо приходить розуміння, із чим саме маєш справу і як із цим жити далі. Діагноз дає можливість діяти: знайти лікаря, який розуміє проблеми пацієнта, обрати терапію, адаптувати життя, і головне — не відчувати себе сам на сам із хворобою. Для родини це теж важливо: знати, що відбувається, як підтримати близьку людину, як зберегти надію. Діагностика — це перший крок до контролю, до боротьби, до життя з гідністю навіть у складних обставинах.

Актуальність посібника «Мітохондріальні захворювання» зумовлена зростанням інтересу медичної спільноти до цієї групи рідкісних, але клінічно значущих патологій.

Посібник «Мітохондріальні захворювання», виданий у 2024 році під редакцією професорів О.Є. Абатурова та Л.А. Дзяк, є результатом плідної роботи колективу авторів (Абатуров О.Є., Дзяк Л.А., Нікуліна А.О., Зозуля О.О., Дитятковський В.О., Бабич В.Л., Кривуша О.Л., Русакова О.О., Токарева Н.М.), фундаментальним і новаторським виданням, присвяченим одній з найскладніших і малодосліджених тем сучасної медицини — патології, пов'язаній з порушенням функціонування мітохондрій. Наукова глибина, комплексний підхід до теми й чітка структура матеріалу дозволяють вважати цю книгу унікальним і вкрай важливим джерелом знань для лікарів-генетиків, педіатрів, неонатологів, пульмонологів, студентів медичних університетів і

дослідників у галузі біомедицини. Ця ґрунтовна і колюча справа є важливим внеском у розуміння цієї складної і маловивченої групи захворювань. Автори детально описують механізми, що стоять за порушеннями в роботі мітохондрій, зосереджуючи увагу на їхньому впливі на клітинну функцію та загальний стан організму.

Посібник «Мітохондріальні захворювання» складається з чотирьох чітко структурованих розділів, які послідовно охоплюють будову і функції мітохондрій, генетичну основу захворювань, механізми розвитку патологій, методи діагностики, клінічні прояви й можливості лікування. Великий обсяг (688 сторінок) дозволяє авторам не просто окреслити проблематику, а й глибоко зануритись у неї. Зміст цієї книги демонструє міждисциплінарний підхід авторів у вирішенні такої складної проблеми, як мітохондріальні захворювання, — об'єднання молекулярної біології, генетики, біохімії та клінічної медицини.

У першому розділі подано визначення та класифікацію мітохондріальних хвороб. Детально пояснено, що мітохондріальні хвороби — це група захворювань, спричинених мутаціями мітохондріальної або ядерної ДНК, які порушують функцію мітохондрій. Ці мутації можуть бути точковими, делеціями або дуплікаціями. У цьому розділі подано класифікацію за типом мутації: дефекти ядерної ДНК (порушення транспортних субстратів, цикл Кребса, окисне фосфорилування), дефекти мітохондріальної ДНК (спорадичні мутації, точкові мутації структурних і синтетичних генів) і міжгеномні сигнальні дефекти. Також автори виділяють набуті мітохондріальні хвороби, зумовлені токсинами, лікарськими препаратами або старінням. Клінічні прояви залежать від локалізації дефекту і рівня гетероплазмії.

Нині ідентифіковано понад 250 різних мутацій мтДНК, причому в 95 з них підтверджено патогенний статус. У другому розділі авторами детально розписані клінічні прояви та органи-мішені при цій патології. Зазначено, що мітохондріальні хвороби часто вражають органи з високими енергетичними потребами, такі

як мозок, серце, м'язи, зоровий нерв, печінка і нирки. Типові клінічні ознаки включають енцефалопатії, міопатії, кардіопатії, порушення зору та слуху, ендокринні розлади (наприклад, діабет, гіпотиреоз), ниркові проксимальні тубулопатії та судомні стани. Автори зазначають, що пацієнти з такими різноманітними симптомами можуть консультуватися в лікарів різних спеціальностей і таким хворим важко встановити остаточний діагноз. Потрібно пам'ятати, що симптоми можуть проявлятися в дитячому (до 1–2 років дитина зазвичай розвивається нормально) або молодому віці та прогресувати із часом.

Методи діагностики детально розглядаються в третьому розділі. Обстеження при мітохондріальних хворобах охоплює клінічні, гістологічні, біохімічні й молекулярно-генетичні підходи. Оскільки клінічні критерії при цій патології включають наявність мультисистемного ураження, прогресуючий перебіг і наявність мітохондріальних мутацій у родині, то для встановлення діагнозу важливо використовувати різні методи дослідження. Так, гістологічно може бути виявлено феномен рваних червоних волокон у м'язовій тканині; біохімічно — зниження активності ферментів дихального ланцюга і синтезу АТФ; а молекулярно-генетичні дослідження дозволяють виявити мутації в мітохондріальній або ядерній ДНК.

Лікування при мітохондріальних захворюваннях має надзвичайно велике значення, навіть попри те, що найчастіше воно є симптоматичним і підтримуючим, що зазначено в четвертому розділі посібника «Мітохондріальні захворювання». Лікування пацієнтів з мітохондріальними синдромами включає застосування вітамінів, антиоксидантів, препаратів, що покращують обмін речовин, і фізіотерапевтичні методи. У деяких випадках проводиться хірургічне втручання, наприклад при кардіопатіях, діабеті або катаракті. Навіть часткове полегшення стану при мітохондріальних синдромах може дати людині надію, силу і мотивацію жити далі. Важливим аспектом є раннє виявлення захворювання і мультидисциплінарний підхід до лікування, який передбачає залучення неврологів, кардіологів, офтальмологів та інших спеціалістів. Прогноз залежить від типу мутації, ступеня ураження органів і своєчасності початку лікування.

Усі розділи цієї колосальної праці дають комплексне уявлення про мітохондріальні хвороби, їх класифікацію, клінічні прояви, методи діагностики й підходи до лікування. Позитивним моментом цієї роботи є її структурована й послідовна побудова, що забезпечує легке сприйняття матеріалу і зручність пошуку потрібної інформації. Автори детально висвітлюють кожен аспект теми, що свідчить про глибоке опрацювання питання. Структура підрозділів є дещо дрібною, але це дозволяє читачеві краще орієнтуватись у змісті та

швидко знаходити ключові положення. Така деталізація особливо корисна для лікарів-практиків і студентів, які прагнуть отримати чітке розуміння складної тематики. Загалом робота справляє враження ретельно опрацьованого й сучасного джерела інформації.

Книга «Мітохондріальні захворювання» не тільки охоплює традиційно вивчені аспекти мітохондріальної дисфункції, а й фокусує увагу на малодосліджених проявах генетичних синдромів. Особливу увагу варто звернути на наукову новизну й актуальність цієї книги. Видання базується на останніх досягненнях у медичній генетиці, включно з понад сотнею літературних джерел, з яких більшість — закордонні праці, у яких подані дослідження за останні роки. Варто відзначити системний підхід до написання книги, оскільки даний посібник не тільки пояснює молекулярні механізми хвороб, а й детально описує клінічну картину різних випадків мітохондріальних захворювань, діагностику (включно із сучасними генетичними, біохімічними та інструментальними методами) і можливі терапевтичні підходи, що існують у наш час. Посібник добре і якісно ілюстрований. У другому розділі вдало побудовані таблиці, де подано не тільки мутації в генах, тип успадкування, захворювання, зумовлені порушеннями різного типу метаболізму, а й конкретні мітохондріальні хвороби. Графіки, схеми метаболізму й транспортування, фотографії пацієнтів з генетичними синдромами — усе це значно полегшує сприйняття і засвоєння матеріалу.

Посібник «Мітохондріальні захворювання» систематизує актуальні дані про патогенез, клінічні прояви, діагностичні підходи та принципи терапії, що робить його корисним не лише для спеціалістів-неврологів чи генетиків, а й для лікарів інших напрямків. Оскільки точна діагностика та раннє виявлення мітохондріальних порушень можуть значно покращити якість життя пацієнтів, такий посібник сприяє підвищенню клінічної настороженості й обізнаності. Крім того, він відповідає сучасному рівню розвитку медичної науки і може стати джерелом для подальших досліджень і навчання.

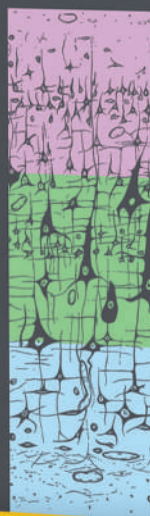
Отже, посібник «Мітохондріальні захворювання» — це важливий внесок у науку й медицину, що дозволяє краще розуміти ці захворювання та їхній вплив на організм. З огляду на чітку структуру і доступний виклад видання рекомендоване широкому колу медичних фахівців, викладачів і студентів медичних ВНЗ, а також науковців, які займаються вивченням спадкових захворювань.

**Доктор медичних наук, професор,
професор кафедри медичної біології і
медичної генетики Івано-Франківського
національного медичного університету
Наталія Кіцера
30.04.2025 ■**

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