

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 19, № 5, 2024

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 19, № 5, 2024

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSIMEД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSIMEД.UA

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 19, № 5, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 19, № 5, 2024

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

Передплатний індекс 95264



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

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати info@mif-ua.com
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби v_iliyina@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 30.08.2024 р., протокол № 13

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. 12,32
Зам. 2024-чн-139. 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. (Узбекистан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
Кривопустов С.П. (Київ, Україна)
Крючко Т.О. (Полтава, Україна)
Леженко Г.О. (Запоріжжя, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Омельченко Л.І. (Київ, Україна)
Хайтович М.В. (Київ, Україна)
Чернишова О.Є. (Лиман, Україна)
Guggenbichler J. Peter (Німеччина)
Landrigan Philip J. (США)
Valenta Rudolf — заступник головного редактора (Австрія)
Vasylyeva Tetyana L. (США)
Yulish Yevgeniy I. — заступник головного редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ, Україна)
Аряєв М.Л. (Одеса, Україна)
Бережний В.В. (Київ, Україна)
Бондаренко І.М. (Дніпро, Україна)

Відповідальний секретар
Бабич В.Л. (Дніпро, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Дніпровський державний медичний університет, 2024
© Донецький національний медичний університет, 2024
© Заславський О.Ю., 2024



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 19, № 5, 2024

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

Subscription index 95264 (in Ukraine)



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

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department info@mif-ua.com

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

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyina@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 30.08.2024, Protocol № 13

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 12.32.
Order 2024-ch-139. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Child's Health Journal)

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

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

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

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv, Ukraine)

Bolbot Yu.K. (Dnipro, Ukraine)

Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief
(Kyiv, Ukraine)

Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)

Digtyar V.A. (Dnipro, Ukraine)

Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)

Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)

Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)

Kramarov S.O. (Kyiv, Ukraine)

Krivopustov S.P. (Kyiv, Ukraine)

Kryuchko T.A. (Poltava, Ukraine)

Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)

Omelchenko L.I. (Kyiv, Ukraine)

Khaitovych M.V. (Kyiv, Ukraine)

Chernyshova O.Ye. (Lyman, Ukraine)

Guggenbichler J. Peter (Germany)

Landrigan Philip J. (USA)

Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief
(Austria)

Vasylyeva Tetyana L. (USA)

Yulish Yevgeniy I. — Deputy Editor-in-Chief
(Israel)

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv, Ukraine)

Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)

Berezhny V.V. (Kyiv, Ukraine)

Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine)

Executive Secretary

Babych V.L. (Dnipro, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Dnipro State Medical University, 2024
© Donetsk National Medical University, 2024
© Zaslavsky O. Yu., 2024

Зміст

Оригінальні дослідження

Старець О.О., Хіменко Т.М., Шаповаленко І.Є. Клінічна епідеміологія метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням 6	6
Мозирська О.В., Ємець О.В. Фактори ризику, пов'язані із захворюваністю на бронхіальну астму серед підлітків в Україні ... 12	12
Місюра О.М., Хайтович М.В., Анопрієнко О.В., Сова В.А. Тикозні розлади у дітей в амбулаторній практиці медичного психолога..... 19	19
Стичинський О.С., Михайловська А.О. Операції зі збагачення легеневого кровотоку у новонароджених з ціанотичними вродженими вадами серця: результати та особливості амбулаторного післяопераційного спостереження 25	25
Медведовська Н.В., Денисюк Л.І., Бондаренко Н.Ю. Пріоритетність організаційного удосконалення профілактичного вектора в системі міжсекторальної взаємодії зі збереження офтальмологічного здоров'я дітей 33	33
Мітюряєва-Корнійко І.О., Бурлака Є.А., Клець Т.Д., Панченко О.А., Кабанцева А.В., Бардась Д.С. Порівняльна оцінка терапевтичного ефекту комплексних схем лікування та реабілітації при гострих респіраторних інфекціях із включенням імунокоригуючих і заспокійливих засобів у дітей 6 місяців — 6 років на фоні стресових розладів в умовах воєнного стану в Україні..... 40	40
Няньковський С.Л., Яцула М.С., Городиловська М.І. Ефективність застосування спрею з наночастинками срібла у лікуванні гострого фарингіту 55	55
Бекетова Г.В., Койро О.О., Богданова С.С., Булhakова М.С., Георгіца К.М., Ільків О.Б., Кавка О.Р., Кміть О.З., Кухар О.В., Любецька В.І., Малейко В.В., Матюхіна І.А., Медведська К.О., Павчак Н.Б., Перчеклій К.А., Семенчук В.В., Сотніченко Я.О., Томашук У.М., Цвинда Н.І., Шаліманова М.Є. Ефективність <i>Bacillus clausii</i> UBBC-07 у профілактиці антибіотик-асоційованої діареї у дітей 61	61

Contents

Original Researches

O.O. Starets, T.M. Khimenko, I.Y. Shapovalenko Clinical epidemiology of metabolic-associated fatty liver disease in overweight and obese children 6	6
O.V. Mozyrska, O.V. Iemets Risk factors associated with the incidence of asthma among adolescents in Ukraine 12	12
O.M. Mysiura, M.V. Khaitovych, O.V. Anoprienko, V.A. Sova Tic disorders in children in the outpatient practice of a medical psychologist..... 19	19
O.S. Stychynskiy, A.O. Mykhailovska Operations for increasing the pulmonary blood flow in newborns with cyanotic congenital heart defects: results and features of outpatient postoperative monitoring 25	25
N.V. Medvedovska, L.I. Denysiuk, N.Yu. Bondarenko The priority of organizational improvement of preventive vector in the system of intersectoral interaction for the preservation of children's eye health 33	33
I.O. Mityuryayeva-Kornijko, Ie.A. Burlaka, T.D. Klets, O.A. Panchenko, A.V. Kabantseva, D.S. Bardas Comparative evaluation of the therapeutic effect of combined schemes for therapy and rehabilitation in acute respiratory infections with the inclusion of immunocorrective and sedative agents in children from 6 months to 6 years on the background of stress disorders in the conditions of war in Ukraine 40	40
S.L. Nyankovskyy, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska Efficacy of the silver nanoparticle spray use in the treatment of acute pharyngitis 55	55
H.V. Beketova, O.O. Koiro, S.S. Bohdanova, M.S. Bulhakova, K.M. Heorhitsa, O.B. Il'kiv, O.R. Kavka, O.Z. Kmit', O.V. Kukhar, V.I. Liubetska, V.V. Maleiko, I.A. Matiukhina, K.O. Medvedska, N.B. Pavchak, K.A. Percheklii, V.V. Semenchuk, Y.O. Sotnichenko, U.M. Tomashiuk, N.I. Tsvynda, M.Y. Shalimanova Efficacy of <i>Bacillus clausii</i> UBBC-07 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children 61	61

Ameer Isam Al Aasam, Ruqeya Mohammed Obeyis, Qasim Mohammed Hashim, Jasim Mohammed Hashim, Alaa Jumaah Manji Nasrawi

Порівняння впливу сурфактанту під час назального постійного позитивного тиску в дихальних шляхах і використання тільки назального постійного позитивного тиску в дихальних шляхах при респіраторному дистрес-синдромі 71

Vismaya Sreenivasan, K. Rangasamy, Arun joe Eldow

Нормативні дані щодо діаметра нижньої порожнистої вени та його кореляція з віком, статтю й соматичними параметрами в індійських дітей..... 77

Ahmed Abdul Hadi Mohsen, Alaa Abdul Muslim Kadhim, Hiba Sadiq Mohammed Hassan, Jasim Mohamed Hashim Al Mosawy, Alaa Jumaah Manji Nasrawi

Неврологічні прояви в дітей з інфекцією COVID-19 82

Мавропуло Т.К., Соломенко М.В.

Клініко-прогностичне значення нейросонографії бічних шлуночків для дітей першого року життя, які лікувались в ранньому неонатальному періоді з використанням лікувальної гіпотермії ... 88

Лікаря, що практикує

Карімджанов І.А., Мадамінова М.Ш., Ісканова Г.Х., Газієва А.С., Тогаєв М.К.

Діагностика та лікування негоспітальної пневмонії в дітей..... 96

Огляд літератури

Іськів М.Ю., Лук'яненко Н.С., Кеч Н.Р., Чайковська Г.С.

Постковідний синдром у педіатричній практиці: дані літератури та клінічний приклад..... 100

Ameer Isam Al Aasam, Ruqeya Mohammed Obeyis, Qasim Mohammed Hashim, Jasim Mohammed Hashim, Alaa Jumaah Manji Nasrawi

Comparison of the effect of surfactant administration during nasal continuous positive airway pressure with that of nasal continuous positive airway pressure alone on respiratory distress syndrome 71

Vismaya Sreenivasan, K. Rangasamy, Arun joe Eldow

Normative data for inferior vena cava diameter and its correlation with age, sex and somatic parameters in Indian children 77

Ahmed Abdul Hadi Mohsen, Alaa Abdul Muslim Kadhim, Hiba Sadiq Mohammed Hassan, Jasim Mohamed Hashim Al Mosawy, Alaa Jumaah Manji Nasrawi

The neurological manifestations in children with COVID-19 infection..... 82

T.K. Mavropulo, M.V. Solomenko

Clinical and prognostic significance of neurosonography of lateral ventricles for infants treated with therapeutic hypothermia during the early neonatal period ... 88

Practicing Physician

I.A. Karimdzhanov, M.Sh. Madaminova, G.Kh. Iskanova, A.S. Gazieva, M.Q. Togaev

Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children 96

Review of Literature

M.Yu. Iskiv, N.S. Lukyanenko, N.R. Kech, H.S. Chaykovska

Post-COVID syndrome in pediatric practice: data from literature and clinical case 100



Клінічна епідеміологія метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням

Резюме. *Актуальність.* Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) є одним з провідних хронічних захворювань печінки у дітей, які мають надлишкову вагу/ожиріння. **Метою дослідження** було вивчити частоту МАЖХП та визначити фактори ризику, які потенційно асоційовані з цим захворюванням у дітей з надлишковою вагою/ожирінням. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено в 2020–2023 рр. Критерії включення у досліджувану когорту: індекс маси тіла > 85-го перцентилія до віку/статі, вік дитини від 6 до 18 років. Для встановлення діагнозу МАЖХП ми використовували скринінгові критерії: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) > 80 Од/л при першому візиті, або стійко підвищений (> 3 місяців) рівень АЛТ у 2 рази від верхньої межі норми (у дівчаток АЛТ ≥ 44 Од/л, у хлопчиків АЛТ ≥ 52 Од/л). На другому етапі було проведено аналіз факторів, які потенційно асоційовані з МАЖХП. Усі етапи роботи було виконано із урахуванням біоетичних норм Гельсінської декларації. **Результати.** МАЖХП є поширеним метаболічним станом у дітей з надлишковою вагою/ожирінням, його частота у досліджуваній когорті становила 22 %. Розвиток МАЖХП у дітей з надлишковою вагою/ожирінням асоціюється з наступними факторами: чоловіча стать (ВШ = 2,06), затримка внутрішньоутробного розвитку (ВШ = 4,09), штучне вигодовування (ВШ = 2,54), сімейний анамнез цукрового діабету 2-го типу (ВШ = 2,55), високе споживання продуктів, багатих на вуглеводи (ВШ = 3,31), малорухомий спосіб життя (ВШ = 10,16), ожиріння (ВШ = 48,15), прегіпертензія (ВШ = 4,41), предіабет/цукровий діабет 2-го типу (ВШ = 2,37), дефіцит вітаміну D (ВШ = 2,40). **Висновки.** Включення вищезазначених факторів ризику до алгоритму скринінгового обстеження дітей з надлишковою вагою/ожирінням дозволить забезпечити раннє виявлення, лікування та профілактику МАЖХП у цій віковій категорії пацієнтів.

Ключові слова: діти; надлишкова маса тіла/ожиріння; метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки

Вступ

За даними ВООЗ, у 2022 році 390 мільйонів дітей старше від 5 років та 37 мільйонів дітей молодше від 5 років мали надлишкову вагу/ожиріння. В Україні станом на 2019 рік середня частота надлишкової ваги сягала майже 14 % серед дівчаток і 26 % серед хлопчиків віком 7–17 років [1]. На тлі неухильного зростання поширеності ожиріння серед дорослих та дітей в усьому світі вкрай актуальним є питання ранньої діагностики, лікування та профілактики метаболічних розладів, які з ним асоційовані. Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) є одним з провідних хро-

нічних захворювань печінки у дітей, які мають надлишкову вагу/ожиріння. Цей стан класифікувався як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), у тому числі у дітей, але за результатами тривалої дискусії протягом 2015–2020 рр. багатьма експертами була підтримана пропозиція щодо перегляду номенклатури з НАЖХП на МАЖХП [2–4]. Такий підхід до зміни номенклатури відповідає рекомендаціям ВООЗ щодо запобігання стигматизації станів і захворювань, пов'язаних з їх назвою.

Метааналіз, проведений J. Liu та співавторами (2021), показав, що середньопопуляційна частота

МАЖХП у дітей з надлишковою вагою/ожирінням становить близько 32 %, ця частка була дещо вищою в країнах, що розвиваються, порівняно з країнами з вищим економічним статусом (34 та 31 % відповідно). При цьому не можна говорити про статистично значущу гетерогенність цього показника між країнами та континентами в цілому. Тобто цей стан є досить поширеним в усьому світі і потребує глобальних інтервенцій. Частота виявлення МАЖХП зростає з віком: так, у дітей віком до 10 років вона становила приблизно 27 %, а після 10 років зростає майже до 43 %. Поширеність вища серед хлопчиків, ніж серед дівчаток (36 та 27 % відповідно), та вдвічі вища у дітей з ожирінням порівняно з дітьми з надлишковою вагою (38,5 та 20 % відповідно). Також цей метааналіз демонструє загальносвітову тенденцію щодо значно вищих показників поширеності МАЖХП у дітей, які знаходилися під спостереженням на базі спеціалізованих клінік, що займаються лікуванням дітей з ожирінням [5].

Згідно з даними Н. Riekkі та співавторів (2023) відзначено, що діти з МАЖХП мають щонайменше одне кардіометаболічне порушення: предіабет/цукровий діабет 2-го типу (ЦД2Т), артеріальну гіпертензію, порушення ліпідного обміну. А комбінація декількох з цих станів підвищує ризик наявності МАЖХП у дитини (ВШ 1,58) [6, 17].

Дослідження останніх років демонструють, що не у всіх дітей з ожирінням розвивається МАЖХП. Вважається, що схильність до цього захворювання може бути обумовлена наявністю специфічних генів та успадкована від батьків, тож сімейний анамнез ожиріння та ураження печінки є вкрай важливим для прогнозування ризику розвитку захворювання [7, 8]. Як значущий фактор ризику МАЖХП у дитини розглядається наявність ожиріння у вагітної жінки [9], інші фактори перинатального періоду ще досліджуються і потребують подальшого вивчення [10]. Також є нові дані щодо особливостей мікробіому кишечника молодих пацієнтів з МАЖХП, виявлено відносно домінування *Escherichia*, *Prevotella copri*, *Proteobacteria* [12–14]. Важливим є усвідомлення, що здорове харчування та активний спосіб життя мінімізують ризики прояву епігенетичних факторів та розвитку коморбідних станів [8].

Актуальним питанням є розроблення та впровадження доступних неінвазивних скринінгових методик прогнозування та раннього виявлення МАЖХП у дітей

Метою дослідження було вивчити частоту МАЖХП та визначити фактори ризику, які потенційно асоційовані з цим захворюванням у дітей з надлишковою вагою/ожирінням.

Матеріали та методи

Дослідження проведено в період з вересня 2020 року по березень 2023 року у педіатричних відділеннях Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету (БМЦ ОНМедУ). Ретроспективне і проспективне дослідження включало опитування, збір анамнестичних даних, фізикальне та лабораторно-інструментальне обстеження дітей з надлишковою масою тіла/ожирінням. Були визначені

наступні критерії включення у досліджувану когорту: індекс маси тіла (ІМТ) > 85-го перцентиля до віку/статі, вік дитини від 6 до 18 років. Критерієм виключення була наявність у дитини специфічних причин виникнення жирової хвороби печінки, як-от інфекції, ендокринні, генетичні, імунні, ятрогенні захворювання. Для встановлення діагнозу МАЖХП ми використовували скринінгові критерії згідно з рекомендаціями NASPGHAN: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) > 80 Од/л при першому візиті або стійко підвищений (> 3 місяці) рівень АЛТ у 2 рази від верхньої межі норми (у дівчаток АЛТ \geq 44 Од/л, у хлопчиків АЛТ \geq 52 Од/л) [15, 16].

Опитування включало виявлення скарг та їх деталізацію, збір анамнезу життя дитини з уточненням характеру харчування, фізичної активності та сімейного анамнезу (наявність ожиріння, цукрового діабету та інших метаболічних захворювань у найближчих родичів). Лабораторне обстеження включало визначення в сироватці крові рівня АЛТ, аспаратамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, загального білірубину, глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), індексу НОМА, ліпідного профілю, 25-гідроксिवітаміну D. В окремих випадках для виключення коморбідних станів призначалися додаткові тести, наприклад визначення маркерів гепатитів, рівня гормонів щитоподібної залози, генетичні дослідження тощо. Інструментальне обстеження включало скринінгове УЗД органів черевної порожнини за показаннями.

Дослідження було проведено в два етапи. На першому етапі було обстежено 220 дітей з надмірною вагою/ожирінням та відібрано у досліджувану когорту 201 дитину, яка відповідала критеріям включення. На другому етапі було проведено аналіз факторів, які потенційно асоційовані з МАЖХП, для чого всю когорту було розділено на 2 групи. В основну групу (ОГ) увійшли 44 дитини з МАЖХП, у контрольну групу (КГ) — 157 дітей без МАЖХП. Усі етапи роботи було виконано із урахуванням біоетичних норм Гельсінської декларації.

Статистична обробка даних включала визначення середніх величин та стандартного відхилення (Mean \pm SD), t-критерію Стьюдента для параметричних показників, а також абсолютної та відносної частоти досліджуваних показників з розрахунком 95% довірчого інтервалу (відсотки, 95% ДІ), відношення шансів (ВШ, 95% ДІ).

Результати та обговорення

У процесі дослідження було обстежено 220 дітей з надмірною вагою/ожирінням, які проходили обстеження та лікування в педіатричних відділеннях БМЦ ОНМедУ. У 19 дітей було виявлено коморбідні стани (вірусні гепатити, гіпогіреоз, хвороба Жильбера тощо), через що вони були виключені з когорти. Таким чином, у досліджувану когорту увійшла 201 дитина віком від 6 до 18 років з ІМТ > 85-го перцентиля до віку/статі. Середній вік дітей у когорті становив $9,76 \pm 1,95$ року. Розподіл за статтю був з незначним переважанням хлопчиків — 54,73 % (95% ДІ: 47,82–61,45) проти

45,27 % (95% ДІ: 38,55–52,18) дівчаток, але ця різниця не була статистично значущою.

При аналізі анамнестичних даних неонатально-го періоду та першого року життя виявлено, що всі обстежені діти були народженими в строк (середній гестаційний вік — $39,86 \pm 1,13$ тижня), при народженні середня МТ була $3570,30 \pm 429,49$ г, середня ДТ — $55,21 \pm 1,43$ см. Десята частина дітей мала затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) (10,45 %, 95% ДІ: 6,94–15,44). Більше ніж половина дітей знаходилися на штучному вигодовуванні (58,71 %, 95% ДІ: 51,80–65,29), а також доволі часто відзначалося пізніе введення перших продуктів прикорму (48,76 %, 95% ДІ: 41,93–55,62).

У сімейному анамнезі відзначено високу частоту надлишкової ваги/ожиріння та цукрового діабету 2-го типу у найближчих родичів (75,62 %, 95% ДІ: 69,24–81,04, та 27,36 %, 95% ДІ: 21,67–33,91 відповідно).

За результатами опитування виявлено, що більшість дітей зловживали продуктами, багатими на легкозасвоювані вуглеводи/трансжири (78,61 %, 95% ДІ: 72,43–83,71), та мали малорухомий спосіб життя (84,58 %, 95% ДІ: 78,94–88,92). Також слід зазначити, що майже 40 % дітей не відвідували жодну спортивну секцію (39,80 %, 95% ДІ: 33,29–46,70).

У табл. 1 наведено результати аналізу даних об'єктивного обстеження. Визначено, що 2/3 обстежених дітей мали надмірну вагу, 1/3 — ожиріння. Середній показник ІМТ становив $27,99 \pm 1,18$ кг/м². Майже половина дітей мала прояви предіабету та ЦД2Т, чверть дітей мала підвищений артеріальний тиск. При лабораторному обстеженні виявлено підвищений рівень АЛТ у сироватці крові приблизно у 37 % дітей, причому у 22 % випадків рівень АЛТ був вище за 80 Од/л або у 2 рази вищий за норму до віку/статі упродовж 3 місяців і більше; таким чином, 44 дітям було встановлено діагноз МАЖХП. Також у 41 % дітей було відмічено дефіцит вітаміну D (табл. 1).

На другому етапі дослідження проведено аналіз факторів, що асоціюються з МАЖХП у дітей з надлишковою вагою/ожирінням. Серед неонатальних факторів слід відмітити, що в ОГ було відносно більше хлопчиків, ЗВУР в анамнезі та дітей, які знаходилися на штучному вигодовуванні (табл. 2). В обох групах сі-

мейний анамнез доволі часто був обтяжений наявністю надлишкової ваги/ожиріння у близьких родичів. А щодо ЦД2Т, то він вдвічі частіше зустрічався в родинях дітей ОГ (ВШ = 2,55, 95% ДІ: 1,26–5,16).

Аналіз харчових звичок та фізичної активності обстежених показав, що переважна частина дітей ОГ мала незбалансовану дієту із високим вмістом легкозасвоюваних вуглеводів і трансжирів та малорухливий спосіб життя (табл. 2). Майже 70 % дітей ОГ зовсім не займалися спортом.

За результатами об'єктивного обстеження виявлено, що у дітей ОГ статистично значно частіше діагностувалися ожиріння, прегіпертензія та предіабет/ЦД2Т (табл. 2). Серед лабораторних маркерів, крім значущого для встановлення діагнозу МАЖХП підвищення рівня АЛТ, слід відмітити, що у дітей ОГ значно частіше спостерігався дефіцит вітаміну D та підвищений індекс НОМА (табл. 2).

Для аналізу значущості різниці середніх параметрів фізикального обстеження та лабораторних даних в ОГ та КГ було використано t-критерій Стьюдента. Середній вік дітей в обох групах не мав статистично значущих відмінностей і становив $9,93 \pm 1,99$ року в ОГ та $9,71 \pm 1,93$ року в КГ. При цьому середній ІМТ був статистично значуще вищий в ОГ — $29,48 \pm 0,65$ кг/м² проти $27,56 \pm 0,92$ кг/м² в КГ (t-критерій = $-13,03$, $p < 0,001$). Також серед дітей з МАЖХП спостерігаються вищі середні показники рівня АЛТ, глюкози, холестерину та глікозильованого гемоглобіну (табл. 3).

Середня частота МАЖХП серед дітей з надлишковою масою тіла/ожирінням в Україні у нашому дослідженні становила близько 22 %, що значно нижче, ніж середньопопуляційний показник (31–34 %), але є порівняним із загальноєвропейським рівнем (24 %) [5]. Також це може бути пояснено тим, що когорта була представлена дітьми предпубертатного віку (середній вік був близько 10 років), які мають значно менше клініко-лабораторних проявів захворювання. На нашу думку, дуже перспективним є максимальне раннє формування груп ризику розвитку метаболічних порушень серед дітей з надмірною вагою з метою своєчасного втручання і профілактики коморбідності в майбутньому.

Таблиця 1. Загальна характеристика дітей з надлишковою вагою/ожирінням за основними клінічними та лабораторними параметрами

Показник	Частота у відсотках з 95% ДІ (n = 201)
Надлишкова вага	66,67 (59,89–72,82)
Ожиріння	33,33 (27,18–40,11)
Предіабет	41,29 (34,71–48,20)
Цукровий діабет 2-го типу	3,48 (1,70–7,01)
Прегіпертензія	25,37 (19,86–31,81)
Підвищений рівень АЛТ	37,31 (30,92–44,18)
МАЖХП	21,89 (16,73–28,10)
Дефіцит вітаміну D	41,29 (34,71–48,20)

У цьому дослідженні відзначено більшу частоту МАЖХП серед хлопчиків (ВШ = 2,06), що збігається з літературними даними [5, 6, 8]. Серед факторів ризику неонатального періоду та першого року життя слід звернути увагу на дітей зі ЗВУР та тих, які знаходилися на штучному вигодовуванні. Імовірно, використання штучних замінників грудного молока з

підвищеною калорійністю може мати потенційно негативний вплив та асоціюється не тільки з надмірною вагою в майбутньому, але і з метаболічними розладами [18].

Також продемонстровано високу асоціацію між наявністю не просто надмірної ваги у батьків, а саме ЦД2Т з підвищеним ризиком метаболічних порушень

Таблиця 2. Частота потенційних факторів ризику МАЖХП у дітей з надлишковою вагою/ожирінням в основній та контрольній групах

Фактор	Основна група (діти з МАЖХП), n = 44; відсотки (95% ДІ)	Контрольна група (діти без МАЖХП); n = 157; відсотки (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)
Неонатальний період та перший рік життя			
Стать (чоловіча)	68,18 (53,44–80,00)	50,96 (43,21–58,66)	2,06 (1,02–4,18)*
ЗВУР	25,00 (14,57–39,44)	6,37 (3,50–11,33)	4,90 (1,92–12,49)*
Штучне вигодовування	75,00 (60,56–85,43)	54,14 (46,34–61,74)	2,54 (1,20–5,39)*
Пізнє введення продуктів прикорму	50,00 (35,83–64,17) n = 22	48,41 (40,72–56,17) n = 76	1,07 (0,55–2,08)
Сімейний анамнез			
Сімейний анамнез надлишкової ваги/ожиріння	84,09 (70,63–92,07)	73,25 (65,83–79,56)	1,93 (0,80–4,662)
Сімейний анамнез ЦД2Т	43,18 (29,68–57,78)	22,93 (17,05–30,11)	2,55 (1,26–5,16)*
Харчові звички та фізична активність			
Високе споживання продуктів, багатих на вуглеводи	90,91 (78,84–96,41)	75,16 (67,85–81,26)	3,31 (1,11–9,83)*
Малорухливий спосіб життя	97,73 (88,19–99,60)	80,89 (74,03–86,27)	10,16 (1,35–76,74)*
Відсутність занять спортом	68,18 (53,44–80,00)	31,85 (25,07–39,49)	4,59 (2,24–9,40)*
Дані об'єктивного обстеження			
Надлишкова вага	9,09 (3,59–21,16)	82,80 (76,13–87,90)	4,82 (0,01–0,06)
Ожиріння	90,91 (78,84–96,41)	17,20 (12,10–23,87)	48,15 (15,90–145,85)*
Прегіпертензія	50,00 (35,83–64,17)	18,47 (13,18–25,27)	4,41 (2,16–9,03)*
Предіабет/ЦД2Т	61,36 (46,62–74,28)	40,13 (32,78–47,94)	2,37 (1,19–4,70)*
Дані лабораторних досліджень			
Підвищений рівень АЛТ	100	19,75 (14,27–26,66)	Risk if no MAFLD 0,246*
Дефіцит вітаміну D	61,36 (46,62–74,28)	35,67 (28,60–43,42)	2,86 (1,44–5,71)*
Підвищений індекс НОМА	59,09 (44,41–72,31)	37,58 (30,39–45,37)	2,40 (1,21–4,75)*

Примітка: * – статистично значущий результат.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика середніх значень (М) лабораторних показників у дітей з надлишковою вагою/ожирінням в основній та контрольній групах

Показник	Основна група (діти з МАЖХП); n = 44	Контрольна група (діти без МАЖХП); n = 157	t-критерій Стьюдента	p
АЛТ, Од/л	60,16	29,83	-38,38	< 0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,75	5,29	-5,17	< 0,001*
Холестерин, ммоль/л	4,81	4,52	-3,51	< 0,001*
Тригліцериди, ммоль/л	1,66	1,62	-1,17	0,24
HbA1c, %	5,65	5,44	-3,39	< 0,001*

Примітка: * – статистично значущий результат.

у дітей. Це може опосередковано свідчити про роль генетичних факторів [7–10].

Той факт, що діти з надмірною вагою/ожирінням у 3/4 випадків мають батьків з цією ж проблемою та в переважній більшості демонструють малорухомих спосіб життя і нездорові харчові звички, вкотре підтверджує необхідність системних інтервенцій у просвітницько-профілактичні заходи серед населення [8, 17, 19, 20].

Висновки

МАЖХП є поширеним метаболічним станом у дітей з надлишковою вагою/ожирінням, його частота у досліджуваній когорті становила 22 %.

Розвиток МАЖХП у дітей з надлишковою вагою/ожирінням асоціюється з наступними факторами: чоловіча стать (ВШ = 2,06), ЗВУР (ВШ = 4,09), штучне вигодовування (ВШ = 2,54), сімейний анамнез ЦД2Т (ВШ = 2,55), високе споживання продуктів, багатих на вуглеводи (ВШ = 3,31), малорухомих спосіб життя (ВШ = 10,16), ожиріння (ВШ = 48,15), прегіпертензія (ВШ = 4,41), предіабет/ЦД2Т (ВШ = 2,37), дефіцит вітаміну D (ВШ = 2,40).

Включення вищезазначених факторів ризику до алгоритму скринінгового обстеження дітей з надлишковою вагою/ожирінням дозволить забезпечити раннє виявлення, лікування та профілактику МАЖХП у цій віковій категорії пацієнтів.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконано в рамках ініціативної науково-дослідницької роботи кафедри пропедевтики педіатрії Одеського національного медичного університету «Патогенетичне обґрунтування та розробка підходів до ведення дітей з ускладненим перебігом порушення фізичного розвитку».

Внесок авторів. Старець О.О. — концепція і дизайн дослідження; Хіменко Т.М. — аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Шаповаленко І.Є. — огляд літератури, збирання і обробка матеріалів.

Список літератури

- Derén K, Wyszynska J, Nyankovskyy S, Nyankovska O, Yatsula M, Łuszczki E, Sobolewski M, Mazur A. Secular Trends of Underweight, Overweight, and Obesity in Children and Adolescents from Ukraine. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18:3302.
- Flisiak-Jackiewicz M, Bobrus-Chociej A, Wasilewska N, Lebensztejn DM. From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) — New Terminology in Pediatric Patients as a Step in Good Scientific Direction? *J. Clin. Med*. 2021;10:924.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.
- Initiatives D. *Global Nutrition Report: Shining a Light to Spur Action on Nutrition*. Bristol: Development Initiatives Poverty Research Ltd, 2018. <https://globalnutritionreport.org/> (Accessed January 20, 2020).

- Liu J, Mu C, Li K, Luo H, Liu Y, Li Z. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Public Health*. 2021 Oct 6;66:1604371. doi: 10.3389/ijph.2021.1604371. PMID: 34690666; PMCID: PMC8527331.
- Riekkilä H, Aitokari L, Kivela L et al. Prevalence and associated factors of metabolic-associated fatty liver disease in overweight Finnish children and adolescents. *Front. Endocrinol*. 2023 June 20;14.
- Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J. Hepatol*. 2018;68:268-279.
- Abaturov O, Nikulina A. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease/metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: general provisions. *Child's Health*. 2024 Apr 24;19(2):107-116. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683>.
- Suomela E. Childhood predictors of adult fatty liver. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. J. Hepatol*. 2016;65:7.
- Quarter I, Pauwels NS, De Bruyne R, Dupont E, Verhelst X, Devisscher L, Van Vlierberghe H, Geerts A, Lefere S. Maternal and Perinatal Risk Factors for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2021.
- Castillo-Leon E, Cioffi CE, Vos MB. Perspectives on youth-onset nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol. Diabetes Metab*. 2020;3:e00184.
- Chatelier EL. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541-546.
- Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008.
- Sookoian S, Pirola CJ. Liver tissue microbiota in nonalcoholic liver disease: A change in the paradigm of host-bacterial interactions. *Hepatobiliary Surg. Nutr*. 2021;10:337-349.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
- Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R. *NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN)*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2017;64(2):319-34.
- Koutny F, Weghuber D, Bollow E et al. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with obesity and increased transaminases in European German-speaking countries. Analysis of the APV initiative. *Pediatr. Obes*. 2020;15(4):e12601.
- Dewey K, Bazzano L, Davis T et al. The Duration, Frequency, and Volume of Exclusive Human Milk and/or Infant Formula Consumption and Overweight and Obesity: A Systematic Review [Internet]. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; 2020 Jul. PMID: 35315996.
- Habibullah M, Jemmeh K, Ouda A, Haider MZ, Malki MI, Elzouki AN. Metabolic-associated fatty liver disease: a selective review of pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024 Jan 23;11:1291501. doi: 10.3389/fmed.2024.1291501.
- Mann JP, Valenti L, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Semin Liver Dis*. 2018;38(1):1-13.

Отримано/Received 06.07.2024

Рецензовано/Revised 16.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.07.2024 ■

Information about authors

Olena Starets, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: olena.starec@onmedu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4918-5870>

Tetiana Khimenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: tetiana.khimenko@onmedu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5785-9786>

Iryna Shapovalenko, Assistant, Department of Propaedeutics of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: iryna.shapovalenko@onmedu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0510-7125>

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 study was carried out as part of the initiative research work of the Department of Pediatrics Propedeutics of the Odessa National Medical University "Pathogenetic substantiation and development of approaches to the management of children with a complicated course of physical development disorders".

Authors' contribution. *O.O. Starets* — research concept and design; *T.M. Khimenko* — analysis of the received data, writing the text of the article; *I.Ye. Shapovalenko* — review of literature, collection and processing of materials.

O.O. Starets, T.M. Khimenko, I.Y. Shapovalenko

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Clinical epidemiology of metabolic-associated fatty liver disease in overweight and obese children

Abstract. Background. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the leading causes of chronic liver diseases in overweight/obese children. The aim was to study the frequency of MAFLD and to identify the risk factors that are potentially associated with this disease in overweight/obese children. **Materials and methods.** The study was conducted in 2020–2023. Inclusion criteria were body mass index > 85th percentile for age/gender, child's age from 6 to 18 years. We used screening criteria to diagnose MAFLD: an increased level of alanine aminotransferase (ALT) > 80 U/L at the first visit, or a persistently elevated (> 3 months) ALT level to twice the upper limit of normal (in girls, ALT ≥ 44 U/L, in boys, ALT ≥ 52 U/L). At the second stage of the study, we analysed factors potentially associated with MAFLD. All stages of the work were carried out taking into account the bioethical norms of the Declaration of Helsinki. **Results.** MAFLD

is a common metabolic condition in overweight/obese children and its frequency in the studied cohort was 22 %. The development of MAFLD in overweight/obese children is associated with the following factors: male gender (odds ratio (OR) = 2.06), intrauterine growth restriction (OR = 4.09), formula feeding (OR = 2.54), family history of type 2 diabetes (OR = 2.55), high consumption of foods rich in carbohydrates (OR = 3.31), sedentary lifestyle (OR = 10.16), obesity (OR = 48.15), prehypertension (OR = 4.41), prediabetes/type 2 diabetes (OR = 2.37), vitamin D deficiency (OR = 2.40). **Conclusions.** The inclusion of the above-mentioned risk factors in the screening algorithm for overweight/obese children will help in early detection, treatment and prevention of MAFLD in this age cohort.

Keywords: children; overweight/obesity; metabolic-associated fatty liver disease



Risk factors associated with the incidence of asthma among adolescents in Ukraine

Abstract. Background. Asthma is a common disease among children and adolescents. The purpose of this study was to describe the detailed characteristics of adolescents with asthma, identify risk factors associated with the development of asthma and to evaluate medical care for patients with asthma. **Materials and methods.** Asthma patients ($n = 80$) aged 12 to 18 years from the Allergology Department of the Kyiv City Children's Clinical Hospital 2, the clinical base of the Department of Pediatrics 2 of the Bogomolets National Medical University, were included in the study. The control group consisted of 120 children without asthma. In the group of interviewed children, asthma was diagnosed based on clinical data and objective measurement of lung function. All children underwent spirometry and skin prick test with aeroallergens. During the clinical examination, weight and height were measured, and body mass index was calculated. The survey was conducted by a research doctor using a Google form. **Results.** Parents of 80 children with asthma were involved in our survey between September 2023 and May 2024. Asthma occurred more often in boys than in girls: odds ratio (OR) = 7.3 (95% confidence interval (CI) 3.84–14.16, $P < 0.0001$). 31.25 % respondents reported a history of atopic dermatitis, 26.25 % had atopic dermatitis at the time of the study. Food allergy was detected in 25 % children. 48.75 % children had concomitant allergic rhinitis, of which 33.75 % had seasonal, 15 % had perennial. We found that children living in the city had asthma more often: OR = 7.3 (95% CI 3.26–16.62, $P < 0.0001$). Having an older sibling was associated with a lower risk of asthma: OR = 3.6 (95% CI 1.86–6.92, $P < 0.0001$). Also, we found that cat owners were significantly more likely not to have asthma: OR = 7.7 (95% CI 3.96–14.99, $P < 0.0001$). Such data are most likely related to the refusal to own a cat due to the prevalence of cat allergy among children with asthma or at risk of cat allergy. We have not found a statistically significant difference in the group of children with asthma and in the control group in relation to the exposure to tobacco smoke in the atmosphere (passive smoking): OR = 1.4 (95% CI 0.79–2.59, $P > 0.05$). **Conclusions.** Treatment of allergies and atopic conditions should be considered an important component of asthma treatment, which may affect the frequency and severity of the disease. In adolescents and adults, smoking cessation, in particular, as a factor in the impact of passive smoking on a sick child can also significantly reduce the number of hospitalizations. Confirming the diagnosis of asthma, demonstrating good inhaler technique, and emphasizing adherence to preventive therapies such as inhaled glucocorticosteroids can improve asthma control and reduce overreliance on short-acting bronchodilators.

Keywords: asthma; risk factors; adolescents

Introduction

Asthma is a common disease among children and adolescents [1–3]. Adolescence brings not only physiological changes, but also new behavioral traits, such as smoking cigarettes. Asthma is more common in boys than in girls, further emphasizing the importance of this period for the epidemiology of asthma.

Allergic sensitization and allergic conditions, such as allergic rhinitis (AR) and atopic dermatitis (AD), are the main factors determining the frequency of asthma and wheezing in adolescence [4]. A family history of asthma and female gender also increase the risk of asthma [4]. The presence of older siblings and attending children's collectives have a protective effect on the development of asthma. Of particu-

lar interest are potential preventable risk factors for asthma. They include excess weight [5], air pollution, exposure to mold and indoor humidity, and smoking, including passive smoking [4, 6].

Acute asthma attacks requiring hospitalization often indicate poor symptom control and insufficient modification of risk factors [7]. Possible risk factors for a high frequency of asthma attacks include a severe course of the disease, insufficient adherence to the prescribed therapy, inadequate medical supervision and monitoring of the disease, the presence of comorbidities, tobacco smoking, socioeconomic deprivation, previous asthma attacks, comorbidities, such as AR and gastroesophageal reflux disease (GERD), and air pollution [8]. These factors have been widely studied in the world but their influence on the onset and course of the disease may vary in different countries.

According to the hygiene hypothesis, our microbial environment at an early age is an integral part of the development of immunity and the prevention of atopy and asthma. Over the past decade, several studies have examined the protective effects of growing up in farm settings as opposed to cities [9]. These studies of living conditions provided convincing evidence in support of the hygienic hypothesis. Microbial exposure due to the neighborhood with domestic animals at an early stage of life provides protection against the development of atopic asthma [10].

In general, literature data do not show a significant role of contact with animals at an early age in the development of asthma, but they indicate that contact with dogs at an early age provides protection against asthma [11]. According to some data, exposure to birds increases the risk of asthma. The source of exposure, the history of parents with asthma or allergies, and the period of contact with animals can also affect the risks [11].

It is well known that exposure to tobacco smoke in the atmosphere increases the risk of developing asthma at an early age [10]. A meta-analysis of 79 articles evaluating the effects of ambient tobacco smoke on asthma grouped studies by type and timing of secondhand smoke exposure (prenatal maternal, postnatal maternal, postnatal paternal, or familial) and age at which outcomes were measured (≤ 2 , 3–4 or 5–18 years) [9]. Both antenatal and postnatal maternal smoking significantly increased the incidence of asthma at any age (odds ratio (OR) 1.18–1.70). Parental smoking was also associated with significantly increased odds of asthma in 5–18-year-old children (OR 1.39) [12]. Because adolescents may spend significantly less time in the presence of parents who smoke, the impact of passive smoking during adolescence needs to be studied.

We decided to evaluate how these factors affect the risk of asthma in Ukraine, and to assess whether adequate attention is paid to the control of asthma among adolescents in Ukraine today. The issue of asthma control in children in the de-occupied and near-front areas requires special attention [13, 14], but, unfortunately, such data are difficult to access and this study did not include a survey of children living in these areas.

The aim: to describe the detailed characteristics of adolescents with asthma, to identify risk factors associated with the development of asthma and evaluate medical care for patients with asthma.

Materials and methods

Asthma patients ($n = 80$) aged 12 to 18 (median 6 [3; 10]) years from the Allergology Department of the Kyiv City Children's Clinical Hospital 2, the clinical base of the Department of Pediatrics 2 of the Bogomolets National Medical University, were included in the study. The research was conducted on the basis of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and the rules of quality medical practice (ICH GCP), voluntary participation, informing patients about the nature of the research. The control group consisted of 120 children without asthma.

In the group of interviewed patients, asthma was diagnosed based on clinical data and objective measurement of lung function [15]. A diagnosis of asthma was made if parents reported symptoms of asthma (difficulty breathing, chest tightness in the past 12 months, difficulty breathing or wheezing after exercise, wheezing in the chest during the previous 12 months, or a previous physician diagnosis of asthma) and the child demonstrated significant airway reversibility ($> 12\%$ increase in the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)).

The diagnosis of AD was verified according to the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Atopic dermatitis" (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated July 4, 2016, No. 670) [16] and according to the criteria proposed by J.M. Hanifin, G. Rajka, which were supplemented by the British group of specialists and adopted in 1994 as international clinical guidelines. The diagnosis of AR was verified according to the protocol for the diagnosis and treatment of AR in children [17]. Early wheezing was detected for those children who, according to their parents, had wheezing in the first 3 years of life.

All examined children underwent spirometry and skin prick testing with aeroallergens: birch, alder, wormwood, timothy, ragweed, *Alternaria alternata*, cat, dog, and dust mites (*Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus*). A skin prick test was positive with a wheal ≥ 3 mm in diameter after 15 minutes. During the clinical examination, weight and height were measured, and weight/height² (body mass index, BMI) was calculated.

The survey was conducted by a research doctor using a Google form. The following questions regarding clinical, demographic, anamnestic parameters were included in the questionnaire of the main group:

- age;
- sex;
- age of the diagnosis of asthma (confirmed by medical card);
- the degree of severity of asthma;
- presence of an allergic disease in parents, grandparents, sisters or brothers;
- place of birth and residence: urban or rural;
- the presence of animal at home, kind of animal, and from what age the child has a pet;
- the presence of siblings, with clarification — younger or older in relation to the interviewee;
- having a family member who smokes;
- presence of AD (in history or at the time of examination);

- age of starting wheezing;
- frequency of asthma episodes for the last year;
- the presence of wheezing separately from ARVI;
- the relationship between asthma symptoms and contact with an allergen (with an indication of an allergen);
- presence of AR;
- the presence of a food allergy (connection between food intake and urticaria, vomiting, diarrhea, angioedema, constipation, anaphylaxis);
- presence of GERD;
- presence of obesity;
- results of spirometry performed during the last year (FEV1, test for the reversibility of bronchial obstruction);
- presence of sensitization;
- the presence of episodes of exacerbation that required admission to a hospital or intensive care unit, the need for oxygen;
 - what method of drug delivery is used;
 - the number of days missed at school in the last year due to asthma;
 - availability of a written action plan for asthma from a doctor;
 - prescribed basic therapy;
 - assessment of the correctness of inhalations by a doctor;
 - using a peakflowmeter at home.

We included the following questions regarding clinical, demographic, anamnestic parameters in the questionnaire for the control group:

- age;
- sex;
- absence of asthma (confirmed by a medical card);
- place of birth and residence: urban or rural;
- the presence of animal at home, kind of animal, and from what age the child has a pet;
- the presence of siblings, with clarification — younger or older in relation to the interviewee;
- having a family member who smokes.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the statistical package IBM SPSS Statistics Base (version 22) and the software EZR version 1.32 (graphical interface of the R environment (version 2.13.0)). The research database was systematized in the Microsoft Excel. The relationship of risk factors and the development of asthma was determined using the OR with a 95% confidence interval (CI). The critical level of significance (P) in testing statistical hypotheses in this study was taken to be equal to 0.05.

Results

Parents of 80 children with asthma were involved in our survey between September 2023 and May 2024. The average age of the children was 15.5 ± 3.2 years. The control group consisted of 120 children without asthma, 47 boys and 73 girls. The average age of these children was 14.5 ± 2.4 years.

According to the survey data, 32 (40 %) children had intermittent asthma, 16 (20 %) had mild persistent asthma, 24 (30 %) had moderate asthma, and 8 children (10 %) had severe asthma. Twelve (15 %) children were diagnosed with

asthma at the age of 1–3 years, 20 (25 %) — at the age of 3–6 years, 48 (60 %) — at the age of 7 years. Thirty-nine (48.75 %) children had a parental allergic history: in 23 (28.75 %), the mother had allergic diseases (asthma, AR), in 16 (20 %), the father, in 12 (15 %), the grandmother, in 3 (3.75 %), grandfather. Eight (10 %) had a brother with allergic diseases, 1 (1.25 %) had a sister. Asthma occurred more often in boys than in girls: OR = 7.3 (95% CI 3.84–14.16, P < 0.0001).

Twenty-five (31.25 %) respondents had a history of AD, 21 (26.25 %) had AD at the time of the study. Food allergy was defined as a connection between food intake and urticaria, vomiting, diarrhea, angioedema, constipation, and anaphylaxis. Thus, food allergy was detected in 20 (25 %) children, milk, eggs, fish, nuts were among the allergens. Thirty-nine (48.75 %) children have concomitant AR, of which 27 (33.75 %) had seasonal, 12 (15 %) had perennial.

Twelve (15 %) children had the onset of wheezing under the age of 1 year, 43 (53.75 %) — at the age of 1–5 years, 25 (31.25 %) — at the age of over 6 years.

The frequency of asthma exacerbations for the current year was 1–2 episodes in 12 (15 %) children, 3–4 — in 23 (28.75 %), more than 5 — in 25 (31.25 %). The absence of wheezing was reported by 20 (25 %) respondents. According to the survey, 40 (50 %) patients had wheezing with ARVI. Among them, 31 (38.75 %) also had asthma episodes without ARVI. In 45 (56 %) cases, exacerbations of asthma were associated with contact with an allergen, in 26 (32.5 %) — with stress, in 39 (48.75 %) — with physical activity, in 12 (15 %) — with weather changes.

Among those interviewed, skin testing with aeroallergens was performed in 38 (47.5 %) children and showed a positive result in 32 (40 %) people. Among the sensitized, 27 (33.75 %) were sensitive to pollen allergens, 20 (25 %) had a positive test to animals, 38 (47.5 %) to mold, 11 (13.75 %) to house dust mites.

According to the results of the survey, 45 (56.25 %) parents of children with asthma reported that asthma attacks were associated with contact with an allergen: in 32 (40 %), it was contact with animals, in 44 (55 %) — pollen season, in 26 (32.5 %) — household dust (house dust mites), in 24 (30 %) — dampness in the room, signs of mold.

The presence of excess body weight was determined by a body mass index $\geq 85^{\text{th}}$, but $< 95^{\text{th}}$ percentile for the corresponding age and sex; obesity — if BMI $\geq 95^{\text{th}}$ percentile. In the main group, 12 (15 %) children were overweight, 3 (3.75 %) were obese. Three (3.75 %) respondents reported the presence of GERD symptoms in their child.

In our study, we evaluated some measures to control the course of the disease and their effect on the presence of severe asthma attacks. Fifty (62.5 %) children received basic therapy: 40 (50 %) — inhaled glucocorticosteroids (IGCS), low dose, 10 (12.5 %) — IGCS, medium dose. Twenty-seven (33.75 %) use a metered-dose inhaler, 2 (2.5 %) — a spacer, 24 (30 %) — a nebulizer for the purpose of drug delivery. According to the survey, 17 (21.25 %) reported that the doctor did not assess the correctness of the inhalation technique. Seventy (87.5 %) children do not use a peak flowmeter and do not have it at home, 8 (10 %) use it occasionally, 2

(2.5 %) use it constantly. Twenty-five (31.25 %) of the respondents reported that they have a written action plan for asthma from a doctor, and, accordingly, 55 (68.75 %) did not receive such an action plan.

In the main group, 40 (50 %) children were hospitalized for asthma at least once, among them 3 (3.75 %) required hospitalization in the intensive care unit, 12 (15 %) received oxygen therapy. We also assessed the impact of asthma on missing school classes: 12 (15 %) reported that the number of days missed at school due to asthma was less than 10 days, 11 (13.75 %) — within 10–20 days, 15 (18.75 %) missed more than 20 days during the current year.

Seventy-two (90 %) of the interviewed children live in urban areas. Among those who did not have asthma, this figure was 66 (55 %). We found a significant difference — children living in the cities had asthma more often: OR = 7.3 (95% CI 3.26–16.62, $P < 0.0001$).

In the control group, 49 (40.83 %) children had older siblings, 53 (44.17 %) had younger ones, 30 (25 %) were the only children in the family. In the group of children with asthma, 25 (31.25 %) were the only children in the family, 25 (31.25 %) had older siblings. The difference in groups according to this indicator was statistically significant: OR = 3.6 (95% CI 1.86–6.92, $P < 0.0001$). Having an older sibling was associated with a lower risk of asthma.

Studies have shown that growing with pets can affect the risk of asthma. Among the asthma patients interviewed by us, 12 (15 %) had a cat, 20 (25 %) — a dog, 8 (10 %) — another animal (gophers, chinchillas, rats, rabbits). In the control group, 79 (65.8 %) had a cat, 63 (52.5 %) had a dog, 27 (22.5 %) had another animal, and 17 (14.2 %) had cattle. Since the literature revealed that different animals can affect the risks in different ways, we compared the groups separately according to the presence of a cat: cat owners were significantly more likely not to have asthma (OR = 7.7, 95% CI 3.96–14.99, $P < 0.0001$), which may be due to the fact that parents of children with asthma are often allergic to cats, or do not get a cat due to worries about allergies.

The next factor, the importance of which we assessed in our groups, was exposure to tobacco smoke in the atmosphere (passive smoking). According to the questionnaire, 32 (40 %) children with asthma lived with a relative who smokes. Among the control group, this indicator was 38 (31.7 %). We have not found a statistically significant difference in the group of children with asthma and in the control group: OR = 1.4 (95% CI 0.79–2.59, $P > 0.05$).

Discussion

In this work, we described the detailed characteristics of adolescents with asthma, identified risk factors associated with the development of disease, assessed medical care for patients with asthma.

Among children with asthma, concomitant allergic pathology, AD and AR, was common. Asthma occurred more often in boys than in girls (OR = 7.3, 95% CI 3.84–14.16, $P < 0.0001$), and these data coincide with previous studies [18].

In most of the interviewees, the onset of wheezing took place at the age of 1–5 years. Preschool patients with con-

stant wheezing and respiratory allergies are more likely to develop persistent asthma. Approximately 50 % of children with wheezing and atopic asthma continue to have symptoms at age 12 [19].

According to the results of the survey, 56.25 % of parents of children with asthma reported that asthma attacks are associated with contact with an allergen. In early childhood, sensitization to many inhaled allergens is a prognostic factor for persistent asthma, frequent attacks, and impaired lung function. The presence of allergy or atopic diseases was associated with asthma-related hospitalization. The role of allergens in triggering IgE-mediated inflammation, eosinophilia, and the release of inflammatory cytokines that contribute to airway inflammation and bronchial mucosal hypersecretion in asthma is well established. However, the determination of sensitization and allergy in asthma patients may often be unavailable, due to the financial burden on patients in particular. In this work, we drew attention to the fact that children more often knew about the significance of allergens for their asthma as a result of clinical manifestations of asthma from contact with an allergen. Much less often, sensitization was determined using allergy diagnostics: 56 versus 40 %. Our findings suggest that more effective allergy management may contribute to a reduction in asthma-related hospitalizations in children and adults.

GERD was reported by 2 %. It may be a risk factor for severe asthma [20]. The results of a meta-analysis showed that the overall probability of severe asthma attacks was 27 % higher in patients with GERD [20]. In addition, children with GERD were more prone to severe asthma attacks than adults [20]. A few reports of GERD in our study is more likely due to the small number of referrals and underdiagnosis of this disease.

In studies, poor disease control is defined by the number of salbutamol metered-dose inhalers used in the past year. A greater number of used bronchodilator inhalers is generally strongly associated with an increased risk of hospitalization for asthma. In the literature, children who received more than six prescriptions during the previous year (i.e., six metered-dose inhalers) had a fivefold increased risk of hospitalization compared to those who received none (OR = 4.97, 95% CI 4.06–6.09) [21]. According to our survey, 17 % reported that the doctor did not assess the correctness of the inhalation technique. 70 % of children do not use a peak flowmeter and do not have it at home, 55 % do not have a written plan for asthma.

In the main group, 40 % of children were hospitalized for asthma at least once, among them 3 % required hospitalization in the intensive care unit, 12 % received oxygen therapy. Asthma attacks severe enough to require hospitalization often indicate inadequate control of modifiable risk factors, including comorbidities. This includes factors, such as exposure to secondhand smoke and the presence of atopic diseases.

In adults and children, BMI was significantly associated with the risk of asthma hospitalization in previous studies [22]. In our work, 15 % of children were overweight or obese. In the N. Simms-Williams study, underweight, overweight and obesity were associated with an increased risk compared

to a normal BMI [21]. Addressing obesity in adults could potentially prevent one-fifth of all asthma-related hospitalizations. In our opinion, this recommendation should also be applied to teenagers.

90 % of the surveyed patients with asthma live in urban areas. Among children who did not have asthma, this indicator was 55 % (OR = 7.3, 95% CI 3.26–16.62, $P < 0.0001$). Given the clear predilection of urban populations for childhood asthma, the Inner-City Asthma Network was created to improve outcomes for these high-risk children in urban settings. The two most important factors in the development of asthma were allergic sensitization and exposure to tobacco smoke in a causal analysis of an inner-city asthmatic cohort [23].

The presence of an older sibling was associated with a lower risk of asthma (OR = 3.6, 95% CI 1.86–6.92, $P < 0.0001$). Previous studies suggest that the presence of older siblings protects against the development of asthma after 2 years, but increases the prevalence of early wheezing [24]. Having older siblings may increase the risk of wheezing in the first few years of life, but protects against the development of asthma later in childhood. This significant protective effect may reflect the hygiene hypothesis. Older siblings change the microbiome by sharing protective bacteria with their younger siblings. The more family members, the higher the risk of infections at an early age.

Our data showed that cat ownership was associated with lower risks of having asthma: OR = 7.7 (95% CI 3.96–14.99, $P < 0.0001$). Such data are most likely related to the refusal to own a cat due to the prevalence of cat allergy among children with asthma or at risk of cat allergy. Also, parents of children with asthma are often allergic to cats.

The relationship between contact with animals and the risk of atopy is controversial. Since cat and dog allergens are quite common, a questionnaire assessing only the presence of an animal at home as a risk factor may not be sufficiently objective [25]. In general, exposure to pet allergens does not increase the risk of atopy, and, according to some data, it even reduces it when in contact with cats [26]. The Urban Environment and Childhood Asthma study, contrary to expectations, demonstrated that higher concentrations of mouse, cat, and cockroach allergens during the first years of life were inversely proportional to the risk of asthma [26]. The authors postulated that this finding may be secondary to changes in the internal microbiome associated with pests and furry animals [26–29].

We failed to find a statistically significant difference between the group of children with asthma and the controls regarding the presence of family members who smoke: OR = 1.4 (95% CI 0.79–2.59, $P > 0.05$). Previous studies have demonstrated a significant association between personal smoking and secondhand smoke exposure and the prevalence of AD at the age of 16–17 years [21]. Secondhand smoke exposure is consistently described as strongly associated with asthma among young children and adolescents; however, the association is weaker among adolescents [21]. It is likely that this exposure diminishes during adolescence, as adolescents spend less time with their parents compared to younger children and are therefore less exposed to tobacco smoke. Smoking was associated

with an increased risk in adolescents (OR = 1.26, 95% CI 1.05–1.53 for ex-smokers compared to non-smokers) [21]. Approximately 7 % of adolescent asthma-related hospitalizations could potentially be prevented by smoking cessation [21].

According to our data, such research is being conducted for the first time in Ukraine. Although studies of asthma risk factors and the status of disease control and treatment are described in the literature, these data may vary between countries and depend on traditional, cultural, socioeconomic, and other factors.

Conclusions

In our opinion, the incidence of hospitalizations associated with severe asthma attacks is potentially preventable by addressing modifiable risk factors. Treatment of allergies and atopic conditions should be considered an important component of asthma treatment, which may affect the frequency and severity of the disease. In adolescents and adults, smoking cessation, in particular, as a factor in the impact of passive smoking on a sick child can also significantly reduce the number of hospitalizations, emphasizing the need to integrate smoking cessation with the treatment of asthma. Maintenance of weight control and management of other comorbidities (obesity and GERD) should also be considered an integral part of overall asthma management, as they are likely to significantly contribute to avoidable hospitalizations.

Confirming the diagnosis of asthma, demonstrating good inhaler technique, and emphasizing adherence to preventive therapies, such as IGCS, can improve asthma control and reduce overreliance on short-acting bronchodilators. A high medication burden should be considered an important indicator of disease severity and a predictor of hospitalization for asthma.

References

1. Volosovets OP, Bolbot YK, Kryvopustov SP, Mozyrska OV, Kryvopustova MV, et al. Bronchial asthma in children of Ukraine: medical and environmental parallels of morbidity and prevalence. *Med Perspekt.* 2020 Oct 5;25(3):184-91. Available from: <https://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/214861>.
2. Volosovets O, Bolbot Y, Beketova G, Berezenko V, Umanets T, et al. Allergic march in children of Ukraine. *Med Perspekt.* 2021 Dec 20;26(4):181-8. Available from: <https://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/248227>.
3. Marushko Y, Abaturov O, Beketova G, Berezenko V, Pochynok T, Churylina A. New views on the diagnosis and treatment of asthma in children. *Child's Health.* 2022;17(2):107-113. doi: 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1503.
4. Hedman L, Andersson M, Bjerg A, Forsberg B, Lundbäck B, Rönmark E. Environmental risk factors related to the incidence of wheeze and asthma in adolescence. *Clin Exp Allergy.* 2015 Jan;45(1):184-91. doi: 10.1111/cea.12335.
5. Jiang D, Wang L, Ding M, Bai C, Zhu X, Chen O. Association between Body Mass Index Status and Childhood Asthma Control. *Child Obes.* 2020 Jun;16(4):274-280. doi: 10.1089/chi.2020.0029.
6. Antypkin YuH, Volosovets OP. Air pollution and health of children in Ukraine. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2020;3(83). doi: 10.15574/PP.2020.83.31.

7. Chernyshova OE, Abaturov AE. Airway remodeling in children with asthma, which runs on the background of intracellular infections. *Med Perspekt.* 2015;16(XXI):80–86.
8. Simms-Williams N, Nagakumar P, Thayakaran R, Adderley N, Hotham R, et al. Preventing unscheduled hospitalisations from asthma: a retrospective cohort study using routine primary and secondary care data in the UK (The PUSH-Asthma Study): protocol paper. *BMJ Open.* 2022 Aug 19;12(8):e058356. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058356.
9. Kantomaa MT, Tolvanen M, Halonen M, Svanes C, Järvelin MR, Sebert S. Influence of Farm Environment on Asthma during the Life Course: A Population-based Birth Cohort Study in Northern Finland. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jan 24;20(3):2128. doi: 10.3390/ijerph20032128.
10. Marques Dos Santos M, Pivniouk V, Rankl B, Walker A, Pagani G, et al. Asthma-protective agents in dust from traditional farm environments. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Sep;152(3):610–621. doi: 10.1016/j.jaci.2023.05.013.
11. Tutino M, Granell R, Curtin JA, Haider S, Fontanella S, et al.; STELAR/UNICORN investigators. Dog ownership in infancy is protective for persistent wheeze in 17q21 asthma-risk carriers. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Feb;151(2):423–430. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.012.
12. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012 Apr;129(4):735–44. doi: 10.1542/peds.2011-2196.
13. Volosovets OP, Vyhovska OV, Kryvopustov SP, Mozyrska OV, Yemets OV, et al. Problems of providing medical care to children of Ukraine as a result of russian aggression. *Child's Health.* 2023;18(3):157–161. doi: 10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578.
14. Antypkin YuH, Volosovets OP, Maidannyk VH, Berezenko VS, Moiseienko RO, et al. Child health status — the future of the country (part 2). *Child's Health.* 2018;13(2):142–152. doi: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129546.
15. Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care “Bronchial asthma in children” (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 23, 2021, No. 2856). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2856282-21>.
16. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care “Atopic dermatitis” (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated July 4, 2016, No. 670). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0670282-16>.
17. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care “Allergic rhinitis”. *Rynolohiia.* 2017;3–4.
18. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Di Silvestre D, Ginaldi L. Sex and Gender Aspects for Patient Stratification in Allergy Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 24;21(4):1535. doi: 10.3390/ijms21041535.
19. Casale TB, Pedersen S, Rodriguez Del Rio P, Liu AH, Demoly P, Price D. The Role of Aeroallergen Sensitization Testing in Asthma Management. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Sep;8(8):2526–2532. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.004.
20. Mallah N, Turner JM, González-Barcala FJ, Takkouche B. Gastroesophageal reflux disease and asthma exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022 Jan;33(1):e13655. doi: 10.1111/pai.13655.
21. Simms-Williams N, Nagakumar P, Thayakaran R, Adderley NJ, Hotham R, et al. Risk factors for asthma-related hospital and intensive care admissions in children, adolescents and adults: a cohort study using primary and secondary care data. *BMJ Open Respir Res.* 2024 May 1;11(1):e001746. doi: 10.1136/bmjresp-2023-001746.
22. Kupkina AV, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Prokhorova MP, Mozyrska OV. The impact of overweight and obesity on the quality of life in children with bronchial asthma. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1140–1144.
23. Liu AH, Babineau DC, Krouse RZ, Zoratti EM, Pongracic JA, et al. Pathways through which asthma risk factors contribute to asthma severity in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Oct;138(4):1042–1050. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.060.
24. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax.* 2001 Oct;56(10):758–62. doi: 10.1136/thorax.56.10.758.
25. Liccardi G, Salzillo A, Calzetta L, Piccolo A, Menna G, Rogliani P. Can the presence of cat/dog at home be considered the only criterion of exposure to cat/dog allergens? A likely underestimated bias in clinical practice and in large epidemiological studies. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016 Mar;48(2):61–4.
26. Indolfi C, D'Addio E, Bencivenga CL, Rivetti G, Bettini I, et al. The Primary Prevention of Atopy: Does Early Exposure to Cats and Dogs Prevent the Development of Allergy and Asthma in Children? A Comprehensive Analysis of the Literature. *Life (Basel).* 2023 Sep 2;13(9):1859. doi: 10.3390/life13091859.
27. Pinot De Moira A, Pearce N, Pedersen M, Nybo Andersen AM. The influence of early-life animal exposure on the risk of childhood atopic dermatitis, asthma and allergic rhinoconjunctivitis: findings from the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol.* 2023 Aug 2;52(4):1231–1242. doi: 10.1093/ije/dyad040.
28. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med.* 2016 Aug 4;375(5):411–421. doi: 10.1056/NEJMoa1508749.
29. Bellou V, Gogali A, Kostikas K. Asthma and Tobacco Smoking. *J Pers Med.* 2022 Jul 27;12(8):1231. doi: 10.3390/jpm12081231.

Received 03.07.2024

Revised 13.07.2024

Accepted 23.07.2024 ■

Information about authors

Olena Mozyrska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: elenmoz85@gmail.com; phone: +380 (67) 901-81-08; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

Oksana Iemets, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oxanai@ukr.net; phone: +380 (50) 387-97-50; <https://orcid.org/0000-0003-3521-0537>

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

Information about funding. This study was funded from the state budget. This work was carried out within the framework of the Research and Development Program of the Department of Pediatrics 2 of the Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine “Peculiarities of the clinical course and treatment of asthma in children with overweight and obesity” (2020–2022). State registration code 0120U100804.

Authors' contribution. O.V. Mozyrska — research concept and design, analysis of received data, text writing; O.V. Iemets — collection and processing of materials.

Мозирська О.В., Ємець О.В.

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

Фактори ризику, пов'язані із захворюваністю на бронхіальну астму серед підлітків в Україні

Резюме. Актуальність. Бронхіальна астма є поширеним захворюванням серед дітей та підлітків. **Мета:** надати детальні характеристики групи підлітків з астмою, визначити фактори ризику, пов'язані з розвитком астми, та оцінити стан медичної допомоги пацієнтам із бронхіальною астмою. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені хворі на бронхіальну астму ($n = 80$) віком від 12 до 18 років з алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 — клінічної бази кафедри педіатрії № 2 НМУ імені О.О. Богомольця. Контрольну групу становили 120 дітей без бронхіальної астми. У групі опитаних бронхіальну астму діагностували на основі клінічних даних та об'єктивного вимірювання функції легень. Усім пацієнтам проводили спірометрію та шкірні прик-тести з аероалергенами. Під час клінічного обстеження вимірювали вагу та зріст, розраховували індекс маси тіла. Опитування проводив лікар-дослідник за допомогою гугл-форми. **Результати.** Батьки 80 дітей із бронхіальною астмою були залучені до нашого опитування з вересня 2023 р. по травень 2024 р. Бронхіальна астма частіше зустрічалася у хлопчиків, ніж у дівчат: відношення шансів (ВШ) = 7,3 (95% довірчий інтервал (ДІ) 3,84–14,16, $P < 0,0001$). Про atopічний дерматит в анамнезі повідомили 31,25 % респондентів, 26,25 % мали хворобу на момент дослідження. У 25 % дітей була харчова алергія. Супутній алергічний риніт мають 48,75 % дітей, з них 33,75 % — сезонний, 15 % — цілорічний.

Ми виявили, що діти, які проживають у місті, хворіють на бронхіальну астму частіше: ВШ = 7,3 (95% ДІ 3,26–16,62, $P < 0,0001$). Наявність старшого брата або сестри асоціювалася з меншим ризиком астми: ВШ = 3,6 (95% ДІ 1,86–6,92, $P < 0,0001$). Крім того, власники котів значно частіше не мали бронхіальної астми: ВШ = 7,7 (95% ДІ 3,96–14,99, $P < 0,0001$). Такі дані, швидше за все, пов'язані з відмовою мати тварину через поширеність алергії на котів серед дітей, які страждають на бронхіальну астму або мають ризик розвитку котячої алергії. Ми не виявили статистично значущої різниці в групі дітей з астмою та в контрольній групі щодо впливу тютюнового диму в атмосфері (пасивне паління): ВШ = 1,4 (95% ДІ 0,79–2,59, $P > 0,05$). **Висновки.** Лікування алергії та atopічних станів слід розглядати як важливий компонент терапії бронхіальної астми, що може впливати на частоту й тяжкість захворювання. У підлітків і дорослих відмова від куріння, зокрема, як фактора впливу пасивного куріння на хвору дитину також може значно зменшити кількість госпіталізацій. Підтвердження діагнозу астми, демонстрація коректної техніки інгаляції та наголошення на дотриманні профілактичних методів лікування, таких як інгаляції глюкокортикостероїдів, можуть покращити контроль бронхіальної астми й зменшити надмірну залежність від бронходилататорів короткої дії. **Ключові слова:** бронхіальна астма; фактори ризику; підлітки



Тикозні розлади у дітей в амбулаторній практиці медичного психолога

Резюме. Актуальність. Війна в Україні є фактором психоемоційного травмування дітей. Як відомо, у світі транзиторні моторні тики можуть відмічатись майже у 20 % дітей. Також вважається поширеним серед дітей хронічний тик і синдром Туретта. **Мета:** встановити поширеність тикозних розладів серед дітей, які звертаються на консультацію до медичного психолога, із урахуванням статі та віку, визначитись із напрямом терапії. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено з березня 2023 по березень 2024 року. Обстежено 305 дітей (168 хлопчиків та 137 дівчаток) віком від 2 до 17 років, які первинно звернулись на консультацію до психолога консультативно-діагностичної поліклініки НДСЛ «ОХМАТДИТ». **Результати.** Тикозні розлади виявлені у 31 (10,2 %) дитини: 15 (10,9 %) дівчаток та 16 (9,5 %) хлопчиків. Відмічено суттєво менший вік дівчаток із тиками порівняно із хлопчиками із тиками та дівчатками групи порівняння. У 20 дітей був виявлений хронічний тик без вокалізації, у 5 дітей — тикозний кашель, у 3 дітей — вокальні тики, у 3 (дівчаток віком 8–10 років) — синдром Туретта. Звертала на себе увагу виражена тривожність дітей, яка, зокрема, виявлялась у сюжетах їх малюнків. В жодній дитини не виявлено проявів синдрому аутистичного нервово-психічного розладу, пов'язаного зі стрептококовою інфекцією (PANDAS), та дитячого гострого нервово-психічного синдрому (PANS). Лікування включало освітні заходи та когнітивно-поведінкову терапію. **Висновки.** Кожна десята дитина, яка первинно звертається на консультацію до медичного психолога, страждала на тикозний розлад, що потребувало проведення освітніх заходів та когнітивно-поведінкової терапії.

Ключові слова: тикозні розлади; діти; психолог

Вступ

Війна в Україні є фактором психоемоційного травмування дітей. Серед психоневрологічних розладів у дітей особливе місце посідають тикозні розлади.

Як відомо, тики — швидкі, стереотипні, ривкові рухи, які здійснюються без свідомого наміру, можуть відмічатись у дітей віком до 3 років, в подальшому зберігатись у дорослому віці [1]. В основі виникнення тикозних розладів велике значення має стрес і порушення регуляції емоцій [2].

Транзиторні моторні тики можуть відмічатись майже у 20 % дітей протягом кількох тижнів або місяців. Переважно вони розпочинаються у віці 6–7 років, досягають піку вираженості у віці 10–12 років, і зазвичай стан поліпшується у підлітковому віці або дещо піз-

ніше [3]. У деяких дітей протягом короткого періоду часу можуть також спостерігатися мимовільні звукові прояви (вокальні або фонічні тики), як-от кашель, короткі крики або вигуки. Хронічний тик характеризується наявністю поодиноких або множинних рухових або вокальних тиків, але не їх поєднання, протягом не менше одного року, а синдром Туретта (Gilles de la Tourette syndrome, GTS) — це хронічний тик із поєднанням рухових та одного або більше вокального тиків з початком у віці до 18 років [3]. При синдромі Туретта на додаток до простих моторних та вокальних/фонічних тиків можуть бути складні тики (плювання, облизування, поцілунки тощо), непристойна жестикуляція (копропраксія) або копіювання рухів інших людей (ехопраксія); складні вокальні тики можуть включати

повторення слів, фраз або навіть повних речень (ехолалія), або повторення останнього слова чи складу (палілалія), або, приблизно у 10–15 % випадків, мимовільну та недоречну лайку чи вимовляння непристойних слів (копролалія) [3].

Часто у пацієнтів із синдромом Туретта відмічається обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) [4]. Більша поширеність тиків та деструктивні розлади поведінки частіше відмічаються у дітей з ОКР порівняно із дорослими з ОКР [5].

Патофізіологія стереотипів пов'язана з надмірною активністю дофамінергічних шляхів у фронтостріарній частині мозку та недостатньою активністю холінергічних і ГАМКергічних інгібуючих шляхів [1].

За даними функціональної магнітно-резонансної томографії виявлено, що у пацієнтів із синдромом Туретта тісніший зв'язок між скроневими звивинами, острівцем і пугаменом, а також між орбітофронтальною корою і поясною корою [6].

У патогенетичному механізмі синдрому Туретта та пов'язаних з ним нервово-психічних розладів, як-от обсесивно-компульсивний розлад, розлад аутистичного спектра і синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), припускають наявність автоімунної дисфункції [7]. Прозапальні стани, включно з автоімунними захворюваннями, частіше зустрічаються у матерів і сімей дітей з тиками/ОКР [8]. Вважається, що зовнішні тригери, як-от алергени та патогени, можуть сприяти імунній дисрегуляції на периферії та в головному мозку (рис. 1). На периферії зменшення кількості регуляторних клітин (цьому може сприяти гіпердофамінергічний стан), підвищене виділення прозапальних цитокінів та активація Т- і В-клітин можуть призвести до зниження імунної толерантності. Крім того, знижений рівень

IgG3 може викликати дефектність імунної відповіді на патогени, а отже, на персистуюче запалення. У головному мозку регуляція генів, пов'язаних з імунітетом, при локальній запальній мікрогліальній активації в смугастому тілі при синдромі Туретта може призвести до нейрозапалення і додатково вплинути на виживання нейронів та порушення нейрогенезу [7].

Періодична поява моторного тика вважається одним із проявів синдрому дитячого автоімунного нервово-психічного розладу, пов'язаного зі стрептококовою інфекцією (PANDAS) [9], або дитячого гострого нервово-психічного синдрому (PANS), що характеризується раптовою появою основних обсесивно-компульсивних проявів та/або обмежень у їжі з одночасним розвитком супутніх когнітивних та поведінкових симптомів. Вважається, що у розвитку PANS, як і синдрому PANDAS, ключову роль відіграють запальні та імунні процеси [10]. Щорічна захворюваність на PANDAS/PANS серед дітей віком від 3 до 12 років становить 1/11,765 [11]. При синдромі PANDAS виявляються прояви ОКР, тикового розладу або обох станів. Ці симптоми з'являються раптово після стрептококової інфекції (фарингіту або скарлатини). Антитіла, що утворюються для знищення стрептококової інфекції, змінюють центральну дофамінову сигналізацію.

Критерії PANDAS: 1) наявність ОКР та/або тикового розладу, 2) початок у препубертатному віці, 3) гострий і тяжкий початок і різке загострення симптомів, 4) наявність неврологічних порушень під час загострення симптомів і 5) зв'язок за часом з гострою стрептококовою інфекцією та загостренням симптомів (позитивний культуральний, швидкий або серологічний тест) [12].

Критерії PANS: раптовий драматичний початок (протягом 48 годин) і такі прояви: ОКР або сутте-

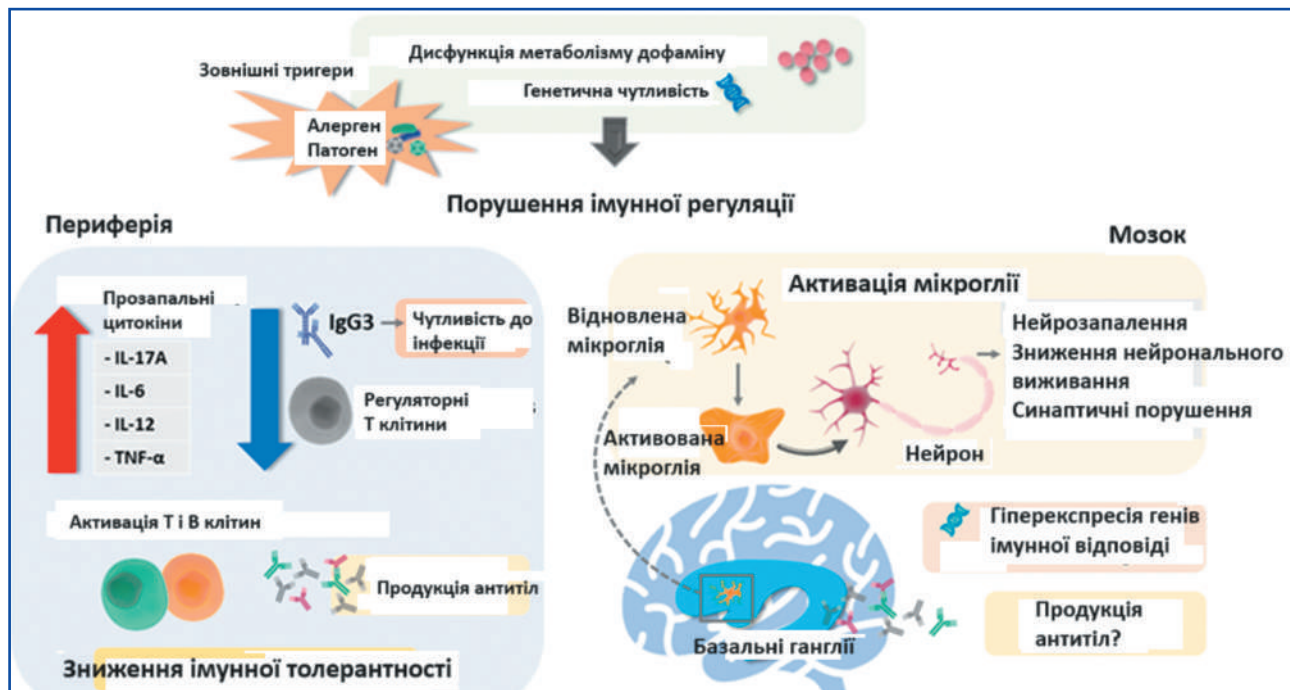


Рисунок 1. Короткий опис можливого основного механізму, що призводить до імунної дисфункції при синдромі Туретта. Сприятливі умови включають порушення метаболізму дофаміну (гіпердофамінергічний стан) і генетичну схильність [7]

ве обмеження споживання їжі та одночасний рапто-вий початок додаткових тяжких нервово-психічних симптомів при наявності щонайменше 2 з наступних 7 категорій: 1) тривога; 2) емоційна лабільність та/або депресія; 3) дратівливість, агресія та/або виражена опозиційна поведінка; 4) регрес у розвитку; 5) погіршення шкільної успішності; 6) сенсорні або моторні аномалії, включно з підвищеною чутливістю до сенсорних стимулів, галюцинації, дисграфія, складні моторні та/або вокальні тики; 7) соматичні ознаки та симптоми, що включають порушення сну, енурез або почастищення сечовипускання, за умови, що симптоми не можуть бути пояснені відомим неврологічним або медичним розладом [13].

Хронічний тик і синдром Туретта вважаються поширеними дитячими неврологічними захворюваннями [7].

Мета: встановити поширеність тикозних розладів серед дітей, які звертаються на консультацію до медичного психолога, із урахуванням статі та віку, визначитись із напрямками терапії.

Матеріали та методи

Дослідження проведено з березня 2023 по березень 2024 року. Обстежено 305 дітей (168 хлопчиків та 137 дівчаток) віком від 2 до 17 років, які первинно звернулись на консультацію до психолога консультативно-діагностичної поліклініки НДСЛ «ОХМАТДИТ». Обстеження включало первинне інтерв'ю для встановлення діагнозу та визначення напрямів терапії.

Результати та обговорення

Тикозні розлади (табл. 1) були відмічені у 31 (10,2 %) дитини: 15 (10,9 %) дівчаток та 16 (9,5 %) хлопчиків.

Згідно з даними, наведеними в табл. 2, у 4 хлопчиків та 1 дівчинки виявлено тикозний кашель, у 1 хлопчика та 2 дівчаток — вокальні тики, в 11 хлопчиків та 9 дівчаток — хронічний моторний тик без вокалізації, у 3 дівчаток — хронічний тик з вокалізацією, що дозволило встановити діагноз — синдром Туретта. Нами не виявлено достатніх критеріїв синдромів PANS або PANDAS у дітей із тиком.

Середній вік дітей різних груп наведений у табл. 3. Виявлено, що дівчатка із тиками в середньому були на більше ніж 2,5 року молодшими, ніж хлопчики з тиками, та на 4 роки молодшими, ніж дівчатка без тиків (відповідно $7,47 \pm 2,16$ року проти $10,07 \pm 3,51$ року, $P < 0,05$, та проти $11,48 \pm 4,41$ року; $P < 0,001$), тоді як серед дітей з відсутністю тиків відмічалась зворотна тенденція — дівчатка були в середньому майже на 3 роки старші за хлопчиків ($11,48 \pm 4,41$ року проти $8,64 \pm 4,12$ року; $P < 0,001$). Не виявлено вірогідної різниці у віці між хлопчиками із тиками та хлопчиками без тиків.

Виявлені нами закономірності не збігаються із літературними даними щодо поширеності тикозних розладів, зокрема синдрому Туретта. Вважається, що останній зустрічається у 1 % школярів, частіше у хлопчиків, ніж у дівчаток (співвідношення орієнтовно 4 : 1) [3], тоді як нами прояви синдрому Туретта виявлено лише у 3 дівчаток віком 8–10 років. Більш молодший вік дівчаток та наявність синдрому Туретта лише серед

Таблиця 1. Характеристика обстежених дітей

Стать	Кількість дітей		
	Із тиками	Без тиків	Усього
Хлопчики	16	152	168
Дівчатка	15	122	137
Усього	31	274	305

Таблиця 2. Характеристика тикозних проявів в обстежених дітей

Характеристика тикозних проявів	Кількість дітей		
	Хлопчики	Дівчатка	Усього
Тикозний кашель	4	1	5
Синдром Туретта	0	3	3
Вокальні тики	1	2	3
Хронічний тик без вокалізації	11	9	20
Усього	16	15	31

Таблиця 3. Середній вік обстежених дітей різної статі

Стать	Середній вік дітей		
	Із тиками	Без тиків	P1
Хлопчики	$10,07 \pm 3,51$	$8,64 \pm 4,12$	$> 0,05$
Дівчатка	$7,47 \pm 2,16$	$11,48 \pm 4,41$	$< 0,001$
P2	$< 0,05$	$< 0,001$	

дівчаток, можливо, пов'язані з тим, що консультації проводились у консультативно-діагностичній поліклініці НДСЛ «ОХМАТДИТ», куди звертаються при неефективності попередньої терапії, більш тяжкому перебігу захворювання, що пов'язано, зокрема, із травмуванням воєнними подіями.

Зарубіжні дослідники наголошують, що приблизно у 10 % пацієнтів з GTS відмічається «чистий Туретт» (спостерігаються лише рухові та вокальні тики). У більшості пацієнтів з GTS виявляється синдром Туретта-плюс, при якому наявний один або більше коморбідний стан. Найпоширенішими супутніми захворюваннями є СДУГ і ОКР. Окреслені прояви СДУГ нами виявлено в одній 9-річній дівчинки із хронічним моторним тиком.

Також для пацієнтів із тиковими розладами характерні тривожність, розлади настрою та сну [14]. Так,

тривожні розлади відмічаються у 36,1 % пацієнтів із синдромом Туретта [15].

За нашими даними, малюнки дітей із хронічним тиком відзначаються насиченістю тривожними образами. Так, на рис. 2 наведено сновидіння дитини із тиковими розладами. У сюжеті сну наявна велика кількість тварин, скупчених в одному місці, і, незважаючи на гарну погоду, настрій у тварин суттєво відрізняється, серед них є тварини, що страждають.

На рис. 3 наведено наслідки руйнування осель, велика кількість диму і страшна істота на першому плані.

Відомо, що у дітей із синдромом Туретта та розладом сну відмічаються більш тяжкі симптоми синдрому Туретта та тяжчі прояви СДУГ порівняно з дітьми із синдромом Туретта без розладу сну [16]. Приблизно у 10 % молодих людей з хронічним тиковим розладом відмічаються суїцидальні думки та/або поведінка, які пов'язані з більш складною клінічною картиною і часто виникають на фоні гніву та розчарування [17].

Встановлено, що когнітивні механізми, що лежать в основі контролю тиків і компульсій, відрізняються. Можливо, збережена здатність пригнічувати дії у пацієнтів з неускладненою формою синдрому Туретта дозволяє їм відчувати більший самоконтроль, і цей факт може відігравати ключову роль в еволюції розладу після підліткового віку [18].

Як відомо, лікування хронічного тикового розладу у дітей включало освітні заходи, поведінкові методи лікування та (іноді) медикаментозне лікування [3]. У легких випадках батькам і дитині наголошували, що тики є мимовільними і невідконтрольними і що дитина нічого не може вдіяти з цими раптовими рухами або голосами/шумами, що вони не є наслідком «поганого виховання», а більше за механізмом нагадують чхання або моргання [3]. **Поведінкова терапія** включає запобігання впливу та реакції (дитину навчають залишатися відкритою, витримувати передсудомні позиви та запобігати або протистояти виконанню симптомів тиків), терапію зміни звичок (навигають дитину робити конкуруючі дії замість того, щоб виконувати тики, і програма складається з усвідомлення тренування з самоконтролем, тренінгу релаксації та тренінгу конкуруючої реакції), комплексне поведінкове втручання при тиках (поєднує тренування усвідомлення з тренуванням конкурентного реагування та соціальну підтримку), когнітивні техніки для поліпшення симптомів тривоги та специфічні поведінкові модифікації



Рисунок 2. Малюнок дівчинки, 8 років, з хронічним тиковим розладом. Сюжет «Сон дитини»



Рисунок 3. Малюнок за сюжетом «Сон дитини» 9-річного хлопчика із тиковими розладами

при коморбідному СДУГ [19]. Когнітивно-поведінкова терапія як монотерапія успішна у 50 % дітей. У пацієнтів із сімейним анамнезом ОКР когнітивно-поведінкова терапія доповнюється призначенням селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну сертраліну, що дозволяє досягти ефективності у 70–80 % дітей [4, 20].

Доцільність фізичного навантаження обґрунтована негативною кореляцією між легкою, помірною та інтенсивною фізичною активністю та вираженістю тиків ($-0,22$, $p = 0,04$), obsесивно-компульсивної поведінки ($-0,22$, $p = 0,03$), тривожності ($-0,35$, $p = 0,0005$) і депресії ($-0,23$, $p = 0,03$) [21].

При помірних і тяжких тиках та інших проявах синдрому Туретта, що спричиняють дистрес, застосовують медикаментозну терапію. Метилфенідат, клонідин, гуанфацин, дезипрамін та атомоксетин зменшують симптоми СДУГ у дітей з тиками [22]. Бета-лактамі антибіотики (переважно цефалоспорины), азитроміцин і кліндаміцин можуть бути корисними при лікуванні пацієнтів із PANDAS [23]. Також, враховуючи гіпердофамінергію, може бути корисним застосування атипичних антипсихотиків [24, 25]. Тим, хто не може приймати антипсихотичні препарати, призначають $\alpha 2$ -агоністи. При цьому треба враховувати тяжкість тиків, дистресу [26]. Наприклад, клонідин може бути корисним при лікуванні пацієнта з коморбідним СДУГ та інсомнією, але важливо при цьому контролювати артеріальний тиск, оскільки ці препарати можуть викликати гіпотензію.

Нами використовувались освітні заходи та когнітивно-поведінкова терапія (3–4 сесії 1 раз на 1–2 тижні), що було достатньо ефективним, і можливо, це пояснюється відсутністю ОКР у цих дітей.

Отже, тикозні розлади нами виявлені у 10,2 % дітей (10,9 % дівчаток та 9,5 % хлопчиків), які звернулись на консультацію до медичного психолога. Частіше відмічався хронічний тик без вокалізації (у 64,5 %), рідше відмічались мимовільні звукові тики — тикозний кашель (у 16,1 %), вокальні тики (9,7 %) та синдром Туретта (9,7 %). Відмічено суттєво менший вік дівчаток із тиками порівняно із хлопчиками із тиками та дівчатками групи порівняння. Звертала на себе увагу виражена тривожність дітей, яка, зокрема, виявлялась у сюжетах їх малюнків. В жодній дитини не виявлено проявів синдрому PANDAS чи PANS. Лікування включало освітні заходи та когнітивно-поведінкову терапію.

Висновки

Кожна десята дитина, яка первинно звертається на консультацію до медичного психолога, страждала на тикозний розлад, що потребувало проведення освітніх заходів та когнітивно-поведінкової терапії.

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

Список літератури

1. Katherine M. Stereotypic Movement Disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2018 Apr;25:19-24. doi: 10.1016/j.spen.2017.12.004. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29735112.

2. Ruhrman D, Mikulincer M, Apter A, Benaroya-Milshtein N, Steinberg T. Emotion regulation and tic disorders in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2023 May;32(5):893-902. doi: 10.1007/s00787-021-01912-5. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34854986.

3. Eapen V, Usherwood T. Tourette syndrome in children. *Aust J Gen Pract.* 2021 Mar;50(3):120-125. doi: 10.31128/AJGP-10-20-5700. PMID: 33634279.

4. Liakopoulou M. [Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents and its continuation throughout life]. *Psychiatriki.* 2012 Jun;23 Suppl 1:101-6. Greek, Modern. PMID: 22796979.

5. Rajith RK, Krishnakumar P. Clinical profile of obsessive-compulsive disorder in children. *J Family Med Prim Care.* 2022 Jan;11(1):251-255. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1328_21. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35309610; PMCID: PMC8930109.

6. Bhikram T, Arnold P, Crawley A, Abi-Jaoude E, Sandor P. The functional connectivity profile of tics and obsessive-compulsive symptoms in Tourette Syndrome. *J Psychiatr Res.* 2020 Apr;123:128-135. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.01.019. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32065948.

7. Hsu CJ, Wong LC, Lee WT. Immunological Dysfunction in Tourette Syndrome and Related Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 16;22(2):853. doi: 10.3390/ijms22020853. PMID: 33467014; PMCID: PMC7839977.

8. Jones HF, Han VX, Patel S, Gloss BS, Soler N, Ho A, et al. Maternal autoimmunity and inflammation are associated with childhood tics and obsessive-compulsive disorder: Transcriptomic data show common enriched innate immune pathways. *Brain Behav Immun.* 2021 May;94:308-317. doi: 10.1016/j.bbi.2020.12.035. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33422639.

9. La Bella S, Scorrano G, Rinaldi M, Di Ludovico A, Mainieri F, Attanasi M, et al. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): Myth or Reality? The State of the Art on a Controversial Disease. *Microorganisms.* 2023 Oct 13;11(10):2549. doi: 10.3390/microorganisms11102549. PMID: 37894207; PMCID: PMC10609001.

10. Aman M, Coelho JS, Lin B, Lu C, Westwell-Roper C, Best JR, Stewart SE. Prevalence of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS) in children and adolescents with eating disorders. *J Eat Disord.* 2022 Dec 13;10(1):194. doi: 10.1186/s40337-022-00707-6. PMID: 36514161; PMCID: PMC9749211.

11. Wald ER, Eickhoff J, Flood GE, Heinz MV, Liu D, Agrawal A, Morse RP, Raney VM, Veerapandyan A, Madan JC. Estimate of the incidence of PANDAS and PANS in 3 primary care populations. *Front Pediatr.* 2023 Sep 21;11:1170379. doi: 10.3389/fped.2023.1170379. PMID: 37808558; PMCID: PMC10551157.

12. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry.* 1998;155:264-71. doi: 10.1176/ajp.155.2.264.

13. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut.* 2012;2:113. doi: 10.4172/2161-0665.1000113.

14. Singer HS. Tics and Tourette Syndrome. *Continuum (Minneapolis).* 2019 Aug;25(4):936-958. doi: 10.1212/CON.0000000000000752. PMID: 31356288.

15. Groth C. Tourette syndrome in a longitudinal perspective. *Clinical course of tics and comorbidities, coexisting psychopathologies, phenotypes and predictors.* *Dan Med J.* 2018 Apr;65(4):B5465. PMID: 29619935.

16. Ricketts EJ, Wolicki SB, Holbrook JR, Rozenman M, McGuire JF, Charania SN et al. Clinical Characteristics of Children with Tourette Syndrome with and without Sleep Disorder. *Pediatr Neurol.* 2023

Apr;141:18-24. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.12.011. Epub 2022 Dec 24. PMID: 36736236; PMCID: PMC10590926.

17. Storch EA, Hanks CE, Mink JW, McGuire JF, Adams HR, Augustine EF, et al. Suicidal Thoughts and Behaviors in Children and Adolescents with Chronic Tic Disorders. *Depress Anxiety*. 2015 Oct;32(10):744-53. doi: 10.1002/da.22357. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25711415; PMCID: PMC4547888.

18. Mancini C, Cardona F, Baglioni V, Panunzi S, Pantano P, Suppa A, Mirabella G. Inhibition is impaired in children with obsessive-compulsive symptoms but not in those with tics. *Mov Disord*. 2018 Jul;33(6):950-959. doi: 10.1002/mds.27406. Epub 2018 May 21. PMID: 29781133.

19. Rachamim L, Mualem-Taylor H, Rachamim O, Rotstein M, Zimmerman-Brenner S. Acute and Long-Term Effects of an Internet-Based, Self-Help Comprehensive Behavioral Intervention for Children and Teens with Tic Disorders with Comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder, or Obsessive Compulsive Disorder: A Reanalysis of Data from a Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021 Dec 23;11(1):45. doi: 10.3390/jcm11010045. PMID: 35011787; PMCID: PMC8745193.

20. Turner C, O’Gorman B, Nair A, O’Kearney R. Moderators and predictors of response to cognitive behaviour therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2018 Mar;261:50-60. doi: 10.1016/j.psychres.2017.12.034. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29287236.

21. Pringsheim T, Nosratmirshekarlou E, Doja A, Martino D. Physical activity, sleep and neuropsychiatric symptom severity in children with tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021 May;30(5):711-719. doi: 10.1007/s00787-020-01552-1. Epub 2020 May 5. PMID: 32372272.

22. Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 26;6(6):CD007990. doi: 10.1002/14651858.CD007990.pub3. PMID: 29944175; PMCID: PMC6513283.

23. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 Apr;156(4):356-61. doi: 10.1001/archpedi.156.4.356. PMID: 11929370.

24. Hefelfinger D, Kaufman H, Gilman A, Gebhart R. Efficacy of Antidopaminergic Pharmacotherapy in Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): A Case Report. *Cureus*. 2023 Aug 26;15(8):e44164. doi: 10.7759/cureus.44164. PMID: 37753029; PMCID: PMC10519259.

25. Stern JS. Tourette’s syndrome and its borderland. *Pract Neurol*. 2018 Aug;18(4):262-270. doi: 10.1136/practneurol-2017-001755. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29636375.

26. Farhat LC, Behling E, Landeros-Weisenberger A, Levine JLS, Macul Ferreira de Barros P, Wang Z, Bloch MH. Comparative efficacy, tolerability, and acceptability of pharmacological interventions for the treatment of children, adolescents, and young adults with Tourette’s syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Feb;7(2):112-126. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00316-9. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36528030.

Отримано/Received 05.07.2024

Рецензовано/Revised 15.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.07.2024 ■

Information about authors

Oleksii Misiura, PhD in Medicine, Psychologist, Center of medical-psychological, social-rehabilitation assistance, National Specialized Children’s Hospital “Ohmatdyt” of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: AlexejScreamo@gmail.com; phone: +380 (93) 538-24-14; https://orcid.org/0000-0003-0882-7873

Mykola Khaitovych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nik3061@gmail.com; phone: +380 (50) 352-17-86; http://orcid.org/0000-0001-6412-3243

Olena Anoprienko, PhD in Psychological Sciences, Head of the Center of medical-psychological, social-rehabilitation assistance, National Specialized Children’s Hospital “Ohmatdyt” of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: office@ohmatdyt.com.ua; phone: +380 (50) 385-79-61

Volodymyr Sova, Medical Director of Polyclinic Work, National Specialized Children’s Hospital “Ohmatdyt” of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: kdp_ohmatdyt@ukr.net; phone: +380 (50) 538-13-25; https://orcid.org/0000-0002-5864-6176

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.M. Mysiura¹, M.V. Khaitovych², O.V. Anoprienko¹, V.A. Sova¹

¹National Specialized Children’s Hospital OHMATDYT, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Tic disorders in children in the outpatient practice of a medical psychologist

Abstract. Background. The war in Ukraine is a factor of the psycho-emotional trauma in children. As you know, transient motor tics can be observed in almost 20 % of children in the world. Chronic tic and Tourette’s syndrome are also considered common among children. The purpose is to establish the prevalence of tic disorders among children who consult a medical psychologist, taking into account gender and age, to determine the directions of therapy. **Materials and methods.** The study was conducted from March 2023 to March 2024. Three hundred and five children (168 boys and 137 girls) aged 2 to 17 years were examined, who initially consulted a psychologist at the consultative diagnostic polyclinic of the National Specialized Children’s Hospital OHMATDYT. **Results.** Tic disorders were found in 31 (10.2 %) children: 15 (10.9 %) girls and 16 (9.5 %) boys. Girls with tics were signifi-

cantly younger than boys with tics and girls from the comparison group. Chronic tic without vocalization was detected in 20 children, tic cough — in 5, vocal tics — in 3, Tourette’s syndrome in 3 cases (girls aged 8–10). Attention was drawn to the pronounced anxiety of the children, which manifested itself particularly in the subjects of their drawings. None of the children showed signs of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection or pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. The therapy included educational interventions and cognitive behavioral therapy. **Conclusions.** Every tenth child, who initially consults a medical psychologist, suffered from tic disorder, which required educational activities and cognitive behavioral therapy.

Keywords: tic disorders; children; psychologist

Операції зі збагачення легеневого кровотоку у новонароджених з ціанотичними вродженими вадами серця: результати та особливості амбулаторного післяопераційного спостереження

Резюме. Актуальність. При ціанотичних вроджених вадах легеневої кровотоку забезпечується функціонуючою відкритою артеріальною протокою (ВАП). Більшість пацієнтів зі складними ціанотичними дуктус-залежними вадами потребують проміжного етапного лікування перед проведенням радикальної корекції вади. Для виживаності пацієнтів після етапного паліативного лікування є надзвичайно важливим вчасне та комплексне амбулаторне спостереження педіатра та дитячого кардіолога, а також визначення оптимального терміну консультації у спеціалізованому кардіохірургічному стаціонарі. **Мета:** висвітлити результати двох методів збагачення легеневого кровотоку (накладання системно-легеневого анастомозу (СЛА) та стентування ВАП), а також особливості амбулаторного кардіологічного спостереження та лікування таких пацієнтів. **Матеріали та методи.** З 2000 по лютий 2024 р. на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» накладання системно-легеневого анастомозу було виконано 22 пацієнтам (група СЛА), а стентування відкритої артеріальної протоки — 25 пацієнтам (група ст. ВАП). **Результати.** Після проведення втручання середня сатурація артеріальної крові ($SatO_2$) зросла в обох групах, вірогідно вище у групі ст. ВАП ($p < 0,05$). Середній період перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) для групи СЛА становив $19,6 \pm 11,1$ доби (від 5 до 91 доби), для групи ст. ВАП — $12,8 \pm 6,3$ доби (від 4 до 37 діб) та був коротшим у групі ст. ВАП ($p = 0,05$), тривалість ШВЛ у групі СЛА становила $290,3 \pm 215,3$ год (від 63 до 751 год), а у групі ст. ВАП була меншою — $151,8 \pm 75,5$ год (від 39 до 549 год) ($p < 0,05$). Рання (30-денна) післяопераційна летальність у групі СЛА становила 13,6 % (3/22), а пізня — 18 % (4/22). Відповідно, у групі ст. ВАП ранньої (30-денної) післяопераційної летальності не було, а частка пізньої летальності становила 8 % (2/25). Перед наступним етапом хірургічної корекції відмічали: достатній ріст гілок легеневої артерії (індекс Наката зріс з $156,9 \pm 33,3$ мм²/мм² до $277,0 \pm 35,9$ мм²/мм² у групі СЛА та з $142,7 \pm 55,2$ мм²/мм² до $289,1 \pm 149,2$ мм²/мм² у групі ст. ВАП) та ріст КДІ ЛШ (з $51,2 \pm 32,4$ мм²/мм² до $67,5 \pm 15,5$ мм²/мм² у групі СЛА та з $50,8 \pm 24,9$ мм²/мм² до $56,7 \pm 28,5$ мм²/мм² у групі ст. ВАП). Наступний етап хірургічної корекції (анастомоз Гленна або радикальна корекція вродженої вади серця (ВВС)) був проведений 13 пацієнтам у групі СЛА. Із групи ст. ВАП 17 пацієнтам проведено наступний етап корекції. **Висновки.** Для ціанотичних ВВС, які мають дуктус-залежний легеневої кровотоку, достатньо ефективними є обидва описані методи.

Ключові слова: вроджені вади серця; ціаноз; збагачення легеневого кровотоку; стент; паліативні втручання

Вступ

Серед когорти всіх вроджених вад серця (ВВС) третину становлять ціанотичні вади з дуктус-залежним легеневою кровотоком [1]. До таких вад належать: тетрада Фалло (ТФ), ТФ з атрезією легеневої артерії (ЛА), єдиний шлуночок (ЄШ) з атрезією чи стенозом ЛА або атрезією тристулкового клапана, транспозиція магістральних судин (ТМС) з інтактною міжшлуночковою перегородкою чи дефектом міжшлуночковою перегородки (ДМШП) та обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ), критичний клапанний стеноз ЛА, атрезія легеневої артерії з інтактною міжшлуночковою перегородкою (АЛА з ІМШП), а також конотрункальні вади з незливними гілками ЛА (загальний артеріальний стовбур (ЗАС), ТФ тощо) [2, 3].

При ціанотичних вадах легеневий кровотік забезпечується функціонуючою відкритою артеріальною протокою (ВАП). Конструкція та закриття протоки в ранньому неонатальному періоді призводить до ціанозу, який без спеціалізованої допомоги прогресивно зростає та в подальшому призводить до загрозливого для життя дитини стану. Для підтримання прохідності ВАП використовують внутрішньовенну постійну інфузію простагландину Е1 [4]. Цей метод лікування є тимчасовим та дозволяє стабілізувати стан дитини на доопераційному етапі (до терміну проведення радикальної корекції чи операцій зі збагачення легеневого кровотоку). Більшість пацієнтів з комплексними ціанотичними дуктус-залежними вадами потребують проміжного етапного лікування перед проведенням радикальної корекції вади [5, 6]. Етапні втручання, зокрема накладання системно-легеневого анастомозу (СЛА) чи стентування відкритої артеріальної протоки, дозволяють підвищити рівень сатурації артеріальної крові (SatO_2) та створити умови для росту структур серця й гілок ЛА для подальшої радикальної корекції [7]. Для виживаності пацієнтів після етапного паліативного лікування є надзвичайно важливим вчасне та комплексне амбулаторне спостереження педіатра та дитячого кардіолога для оцінки клінічного стану дитини, своєчасне проведення ЕхоКГ для контролю за функцією анастомозу чи стента за місцем проживання, а також визначення оптимального терміну консультацій у спеціалізованому кардіохірургічному стаціонарі [8].

Мета: висвітлити результати двох методів збагачення легеневого кровотоку (накладання СЛА та стентування ВАП), а також особливості амбулаторного кардіологічного спостереження та лікування таких пацієнтів.

Матеріали та методи

З 2000 по лютий 2024 р. на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» було виконано 47 операцій зі збагачення легеневого кровотоку у новонароджених з ціанотичними ВВС. Накладання системно-легеневого анастомозу проведено 22 пацієнтам (група СЛА), а стентування відкритої артеріальної протоки — 25 пацієнтам (група ст. ВАП). Пренатально вада серця була діагностована у 15 (68,1 %) пацієнтів групи СЛА та у 14

(56 %) пацієнтів групи ст. ВАП. Недоношеними (термін гестації < 37 тижнів) у групі СЛА були 8 (36,4 %), а у групі ст. ВАП — 7 (28 %) пацієнтів. Жоден пацієнт з обох груп не мав генетичної патології. Частка супутньої патології була вищою у групі ст. ВАП: 4 (16 %) пацієнти (омфалоцеле великих розмірів — 1; гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку — 2; гідроцефалія — 1) порівняно з 2 (9,1 %) у групі СЛА (гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку — 1; затримка внутрішньоутробного розвитку — 1) ($p < 0,05$). На доопераційному етапі усі новонароджені обох груп отримували внутрішньовенну інфузію простагландину Е1. Проведення двошлуночкової корекції було заплановано у 10 пацієнтів (45,4 %) групи СЛА та у 14 (56 %) — групи ст. ВАП. Антеградний кровотік на доопераційному етапі відмічено у 9 (40,9 %) пацієнтів групи СЛА та у 12 (48 %) пацієнтів групи ст. ВАП.

Інші вихідні характеристики пацієнтів були подібними в обох групах: вік, вага, стать, потреба в доопераційній штучній вентиляції легень (ШВЛ), SatO_2 , індекс Наката, кінцево-діастолічний індекс лівого шлуночка (КДІ ЛШ) (табл. 1).

Когорта ВВС у кожній з груп відрізнялась: у групі СЛА найпоширенішим діагнозом була ТФ/ТФ з АЛА — 10 (45,5 %), ЄШ зі стенозом чи атрезією ЛА — 8 (36,4 %), транспозиція магістральних судин з ДМШП — 2 (9,1 %), а у групі ст. ВАП найчастіше зустрічалась: АЛА з ІМШП — 7 (28 %), ТФ/ТФ з АЛА — 6 (24 %) та єдиний шлуночок зі стенозом чи АЛА — 7 (28 %). Рідкісна ВВС — ізольована гіпоплазія правого шлуночка — спостерігалась у 1 пацієнта в кожній групі (рис. 1).

Статистичне опрацювання даних виконували за допомогою пакета прикладних програм Statistica та Excel. Дані наведено у вигляді $M \pm m$.

Результати

Серед 22 пацієнтів групи СЛА 20 (90,9 %) пацієнтам було накладено правосторонній модифікований анастомоз Блелока — Тауссіг — Томаса (RMBTSh) та 2 — лівосторонній анастомоз Блелока — Тауссіг — Томаса (LMBTSh). Пацієнтам вагою менше за 3 кг ($n = 4$) накладали анастомози (RMBTSh чи LMBTSh) діаметром 3 мм; пацієнтам вагою від 3 до 3,5 кг ($n = 14$) — анастомоз діаметром 3,5 мм, а пацієнтам вагою більше за 3,5 кг ($n = 4$) накладали СЛА 4 мм. Модифіковані анастомози (RMBTSh чи LMBTSh) у 7 (31,8 %) випадках були накладені між підключичною артерією та гілкою ЛА; у 15 (68,2 %) — між плечоголовним стовбуром та гілкою ЛА.

Стентування було успішне у всіх 25 пацієнтів. Усі випадки транскатетерної імплантації стента було виконано трансфеморальним доступом, у 9 (36 %) випадках — через феморальну артерію, ретроградно, у 16 (64 %) — через стегнову вену, антеградно. Середній час флюороскопії становив $21,9 \pm 11,5$ (від 6 до 61) хвилини. Діаметр стента обирали з розрахунку: вага пацієнта (кг) $\pm 0,5$ мм, а довжину — з розрахунку: довжина ВАП + 2–3 мм. У переважній більшості стентування проводили одним стентом. Однак через довжину протоки у 2 випадках було використано 2 стент-системи,

а в 1 пацієнта було виконано стентування обох білатеральних ВАП, кожна з яких заповнювала гілку легеневої артерії. 7 пацієнтам симультанно зі стентуванням було проведено балонну атріосептостомію ($n = 4$) та балонну вальвулопластику клапана легеневої артерії ($n = 3$).

Після проведення втручання середня SatO_2 зросла в обох групах — $82,1 \pm 5,6\%$ (група СЛА) і $86,3 \pm 3,56\%$ (група ст. ВАП), проте була вірогідно вищою у групі

ст. ВАП ($p < 0,05$). Середній період перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) для групи СЛА становив $19,6 \pm 11,1$ доби (від 5 до 91 доби), для групи ст. ВАП — $12,8 \pm 6,3$ доби (від 4 до 37 діб) та був коротшим у групі ст. ВАП ($p = 0,05$), тривалість ШВЛ у групі СЛА становила $290,3 \pm 215,3$ год (від 63 до 751 год), а у групі ст. ВАП була коротшою — $151,8 \pm 75,5$ год (від 39 до 549 год) ($p < 0,05$), міметична підтримка тривала в середньому для групи

Таблиця 1. Загальна характеристика, порівняння до- та післяопераційних показників для кожної групи пацієнтів

Показник	Накладання СЛА (n = 22)	Стентування ВАП (n = 25)	p-value
Вік на момент операції, діб	$6,36 \pm 4,5$	$6,52 \pm 5,8$	0,46
Вага на момент операції, кг	$3,06 \pm 0,35$	$3,08 \pm 0,55$	0,45
Стать (чоловіча), n (%)	13 (59,1)	12 (48)	0,36
Недоношеність (гестаційний вік < 37 тижнів), n (%)	8 (36,4)	7 (28)	0,59
Доопераційна ШВЛ, n (%)	10 (45,5)	11 (44)	0,14
Рівень SatO_2 , % до втручання після втручання	$71,1 \pm 16,1$ $82,1 \pm 5,6$	$68,8 \pm 11,4$ $86,3 \pm 3,56$	0,07 0,01
Індекс Наката, $\text{мм}^2/\text{м}^2$ до втручання перед наступним етапом корекції	$156,9 \pm 33,3$ $277 \pm 35,9$	$142,7 \pm 55,2$ $289,1 \pm 149,2$	0,06 0,035
КДІ ЛШ, $\text{мл}/\text{м}^2$ до втручання перед наступним етапом корекції	$51,2 \pm 32,4$ $67,5 \pm 15,5$	$50,8 \pm 24,9$ $56,7 \pm 28,5$	0,35 0,42
Наявність антеградного кровотоку, n (%)	9 (40,9)	12 (48)	0,45
Супутня патологія, n (%)	2 (9,1)	4 (16)	0,04
Тривалість ШВЛ після операції, год	290 ± 215	$151,8 \pm 75,6$	0,03
Перебування у ВАІТ після втручання, діб	$19,7 \pm 11,1$	$12,8 \pm 6,4$	0,05

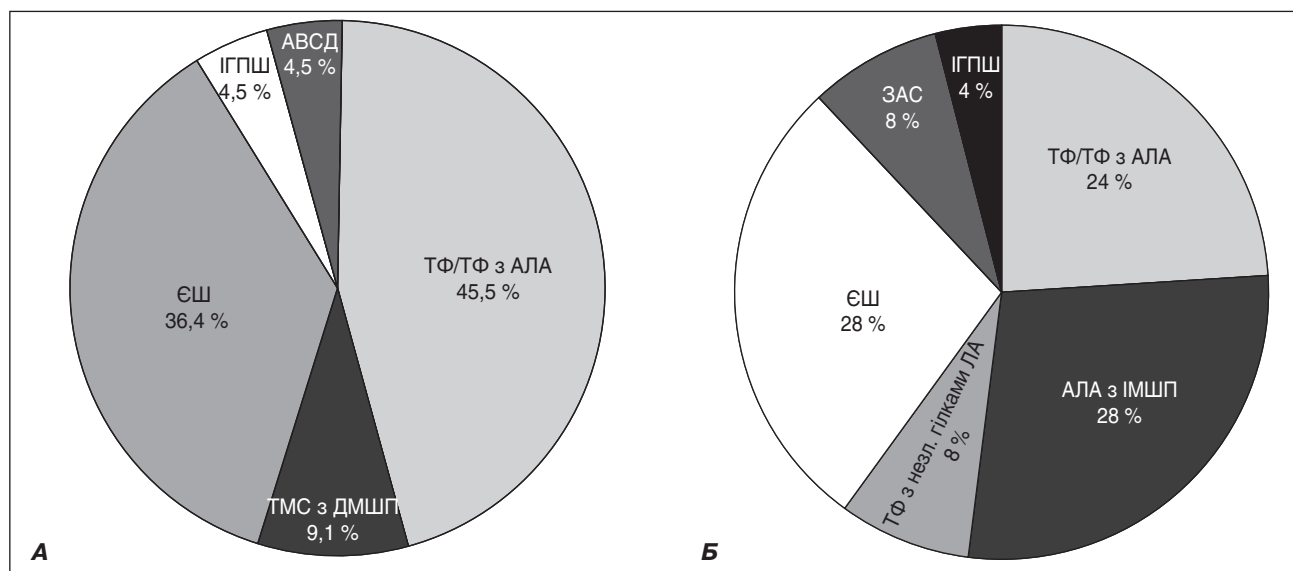


Рисунок 1. Структура вроджених вад серця обох груп пацієнтів: А — група СЛА, Б — група ст. ВАП

Примітки: ТФ — тетрада Фалло; ТФ з АЛА — тетрада Фалло з атрезією легеневої артерії; ТФ з незл. гілками ЛА — тетрада Фалло з незливними гілками легеневої артерії; ЗАС — загальний артеріальний стовбур III типу; АЛА з ІМШП — атрезія легеневої артерії з інтактною міжшлуночковою перегородкою; ІГПШ — ізольована гіпоплазія правого шлуночка; АВСД — атривентрикулярна комунікація; ЄШ — єдиний шлуночок з атрезією чи стенозом легеневої артерії; ТМС з ДМШП — транспозиція магістральних судин з дефектом міжшлуночкової перегородки.

СЛА $188,6 \pm 81,06$ год (від 15 до 620 год), а для групи ст. ВАП — $175,9 \pm 57,4$ год (від 71 до 355 год).

Інтраопераційне ускладнення у групі ст. ВАП виникло у 1 (4 %) пацієнта. Після видалення балон-катетера зі стент-системи стент дислокувався в середні відділи лівої гілки легеневої артерії. У просвіт стента було заведено коронарний провідник Florry 0.014, у позицію стента встановлено коронарний балон-катетер, балон роздуто до діаметра імплантованого стента, система зафіксована, шляхом ретракції стент підтягнуто на 5 мм та розміщено так, щоб стент-система перекривала всю довжину ВАП та не пролабувала у ЛА і низхідну аорту. При контрольній ангиографії стент розташований правильно, кровотік через стентовану ВАП добрий.

Інтраопераційне ускладнення у групі СЛА — 1 (4,5 %), через десатурацію внаслідок дисторсії гілки та деформації анастомозу пацієнт потребував реімплантації протеза.

Частка ранніх післяопераційних ускладнень у групі СЛА становила 40,9 % (9/22), а у групі ст. ВАП — 20 % (5/25).

Вид ранніх післяопераційних ускладнень та методи лікування наведені в табл. 2.

Рання (30-денна) післяопераційна летальність у групі СЛА становила 13,6 % (3/22). 2 пацієнти померли через серцеву недостатність та розвиток септичного стану, 1 пацієнт, який був виписаний зі стаціонару, помер у стаціонарі за місцем проживання через серцеву недостатність внаслідок порушення ритму серця (суправентрикулярна тахікардія). Частка пізньої летальності у групі СЛА становила 18 % (4/22). Основною причиною міжетапної летальності у групі СЛА був тромбоз протеза.

Ранньої (30-денної) післяопераційної летальності у групі ст. ВАП не було. Частка пізньої летальності становила 8 % (2/25). Один пацієнт помер вдома через тромбоз стентованої артеріальної протоки, інший у стаціонарі за місцем проживання через супутню патологію (омфалоцеле великих розмірів).

У групі ст. ВАП спостерігалася вища частка реінтервенцій — 60 % (15 пацієнтів), у середньому через $9,6 \pm 4,8$ (від 1,4 до 26,9) тижня після стентування. 3

них всі 15 пацієнтів потребували балонної стентопластики внаслідок проліферації ендотелію, а 1 пацієнту симультанно було проведено перфорацію та балонну вальвулопластику клапана легеневої артерії. У групі СЛА повторних операцій потребували 2 пацієнти (9 %). Реімплантацію протеза внаслідок тромбозу отримав 1 пацієнт на 18-ту післяопераційну добу, інший пацієнт потребував звужування анастомозу на 10-ту післяопераційну добу через розвиток серцевої недостатності внаслідок гіперфункції протеза. Картина щодо реоперацій двох груп висвітлена на рис. 2.

Перед наступним етапом хірургічної корекції відмічали: достатній ріст гілок легеневої артерії (індекс Наката зріс з $156,9 \pm 33,3$ мм²/м² до $277,0 \pm 35,9$ мм²/м² ($p < 0,05$) у групі СЛА та з $142,7 \pm 55,2$ мм²/м² до $289,1 \pm 149,2$ мм²/м² ($p < 0,05$) у групі ст. ВАП), ріст КДІ ЛШ (з $51,2 \pm 32,4$ мм²/м² до $67,5 \pm 15,5$ мм²/м² ($p < 0,05$) у групі СЛА та з $50,8 \pm 24,9$ мм²/м² ($p < 0,05$) до $56,7 \pm 28,5$ мм²/м² у групі ст. ВАП). Рівень середньої сатурації артеріальної крові перед наступним етапом корекції для групи СЛА становив $84,5 \pm 7,5$ % (від 75 до 93 %), а для групи ст. ВАП — $81,2 \pm 8,7$ % (від 70 до 92 %).

Наступний етап хірургічної корекції (анастомоз Гленна або радикальна корекція ВВС) у групі СЛА ($n = 14$) був проведений у середньому через $29,8 \pm 16,3$ (від 1,8 до 70,8) тижня. Десяти пацієнтам виконано радикальну корекцію вади серця, а 4 накладено анасто-

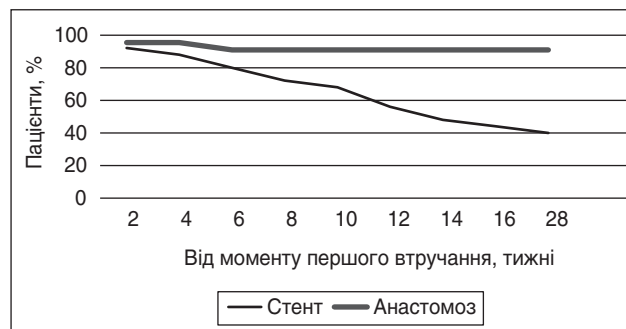


Рисунок 2. Частота реоперацій в обох групах пацієнтів

Таблиця 2. Вид та методи лікування ранніх післяопераційних ускладнень обох груп пацієнтів

Показник	Група СЛА, n = 22		Група ст. ВАП, n = 25	
	Кількість	Лікування	Кількість	Лікування
Стеноз стентованої ВАП/анастомозу, n (%)	1 (4,5)	Реімплантація протеза	3 (12)	Балонна стентопластика
НЕК, n (%)	0	—	1 (4)	Висічення й ушивання дефекту висхідної кишки, петльова ілеостомія
Парез діафрагми, n (%)	1 (4,5)	Плікація діафрагми	0	—
Серцева недостатність, n (%)	3 (13,6)	ШВЛ, міметична підтримка, сечогінна терапія, звужування анастомозу (n = 1)	1 (4)	Радикальна корекція вади
Хілоторакс, n (%)	2 (9)	Харчування сумішшю з підвищеним вмістом середньоланцюгових тригліцеридів	0	—
Сепсис, n (%)	2 (9)	Антибіотикотерапія, імуномодулююча терапія	0	—

моз Гленна. Один пацієнт з діагнозом ТМС з ДМШП та обструкцією ВТЛШ наразі очікує на радикальну корекцію ВВС.

Із групи ст. ВАП у середньому через $26,4 \pm 11,8$ (від 1 до 62,2) тижні 17 пацієнтам було проведено наступний етап корекції: анастомоз Гленна — 10; радикальну корекцію ВВС — 6, та 1 пацієнт з ІЗПШ отримав 1,5-шлуночкову корекцію (анастомоз Гленна та закриття ДМШП). Чотири пацієнти з групи ст. ВАП з діагнозом АЛА з ІМШП (яким було проведено перфорацію клапана ЛА та стентування протоки) наразі не потребують втручань через достатній рівень SatO_2 та задовільний ріст правих відділів серця. Два пацієнти з діагнозом ТФ з незливними гілками ЛА очікують на проведення радикальної корекції.

Між етапами хірургічних втручань пацієнти, яким було проведено накладання СЛА/стентування ВАП, потребують періодичних обстежень у динаміці та спостереження за їх загальним станом. Також необхідний обов'язковий регулярний прийом антиагрегантної терапії для уникнення тромбозу протеза/стента: ацетилсаліцилова кислота по 5 мг/кг 1 р/д, а при стентуванні ВАП двома та більше стентами — додатково клопидогрель 0,2 мг/кг 1 р/д.

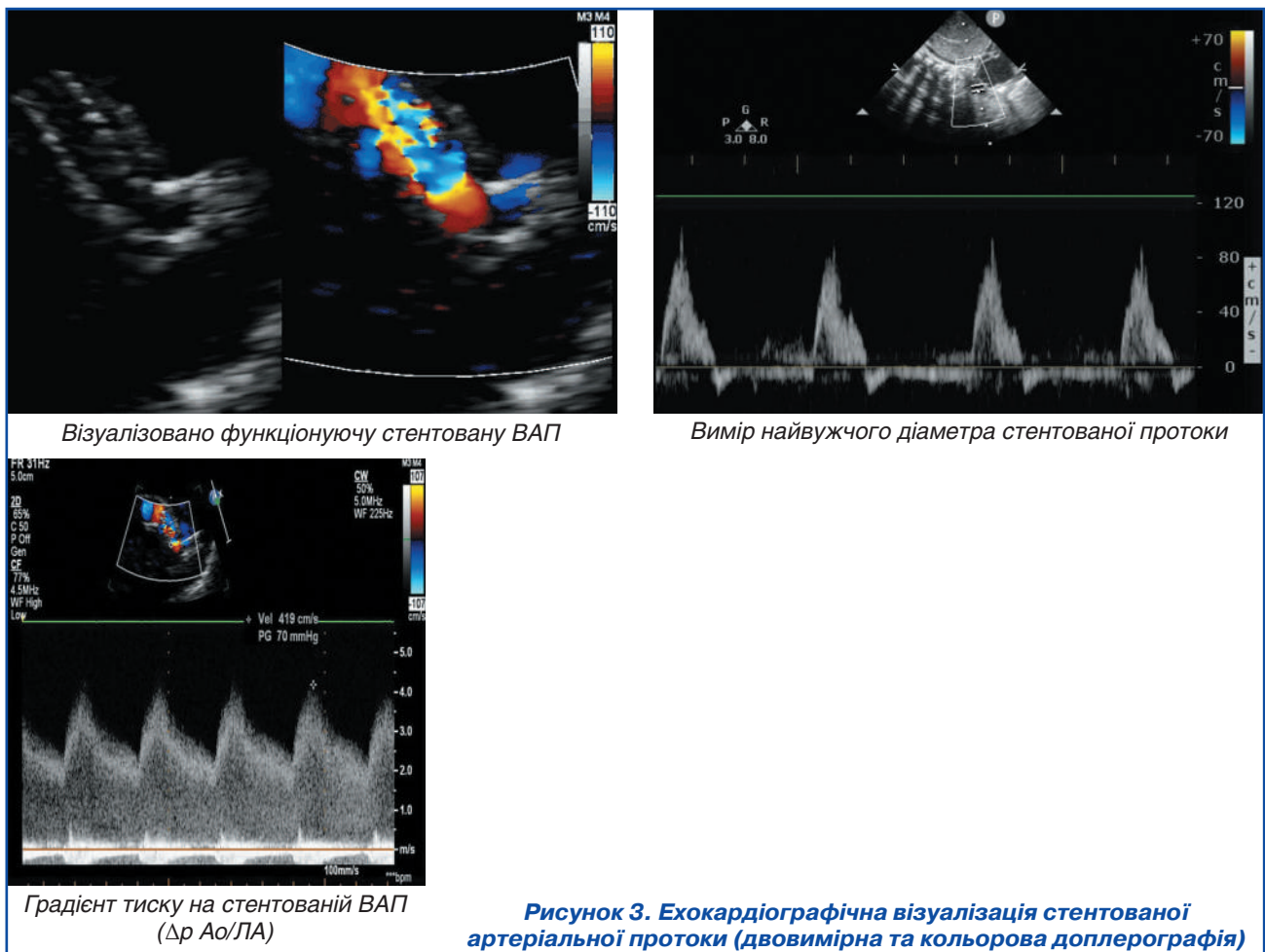
При амбулаторному спостереженні ми радимо проводити контроль: рівня сатурації артеріальної крові

2–3 рази на день (SatO_2 має бути в межах 80–85 %), рівня гемоглобіну — 1 раз на місяць (цільові показники 140–160 г/л) та 1 раз на місяць ЕхоКГ-контроль.

Важливі показники ЕхоКГ: O кровотоку по стенту/анастомозу; Δp Ао/ЛА (мм рт.ст.); КДІ ЛШ (мл/м^2); розмір відкритого овального вікна та напрямок шунтування між передсерддями; розмір гілок легеневої артерії та, за наявності антеградного кровотоку через клапан ЛА, Δp клапана ЛА (рис. 3, 4).

Оцінка загального стану пацієнтів включає контроль набору маси тіла, росту і розвитку дитини. При появі симптомів, що можуть призвести до зневоднення (гіпертермія, блювання, рідкі випорожнення тощо), необхідно провести корекцію водного балансу організму дитини — додати об'єм уживаної рідини для уникнення його розвитку.

Планова консультація в спеціалізованому кардіостационарі має бути проведена через 1 місяць після втручання та надалі — згідно з рекомендаціями даного закладу. При підвищенні рівня гемоглобіну понад вказаних значень, зниженні рівня SatO_2 менше від наведених норм чи ознаках зниження функції протеза/стента за даними ЕхоКГ — обов'язкова позапланова консультація в спеціалізованому кардіохірургічному стационарі.



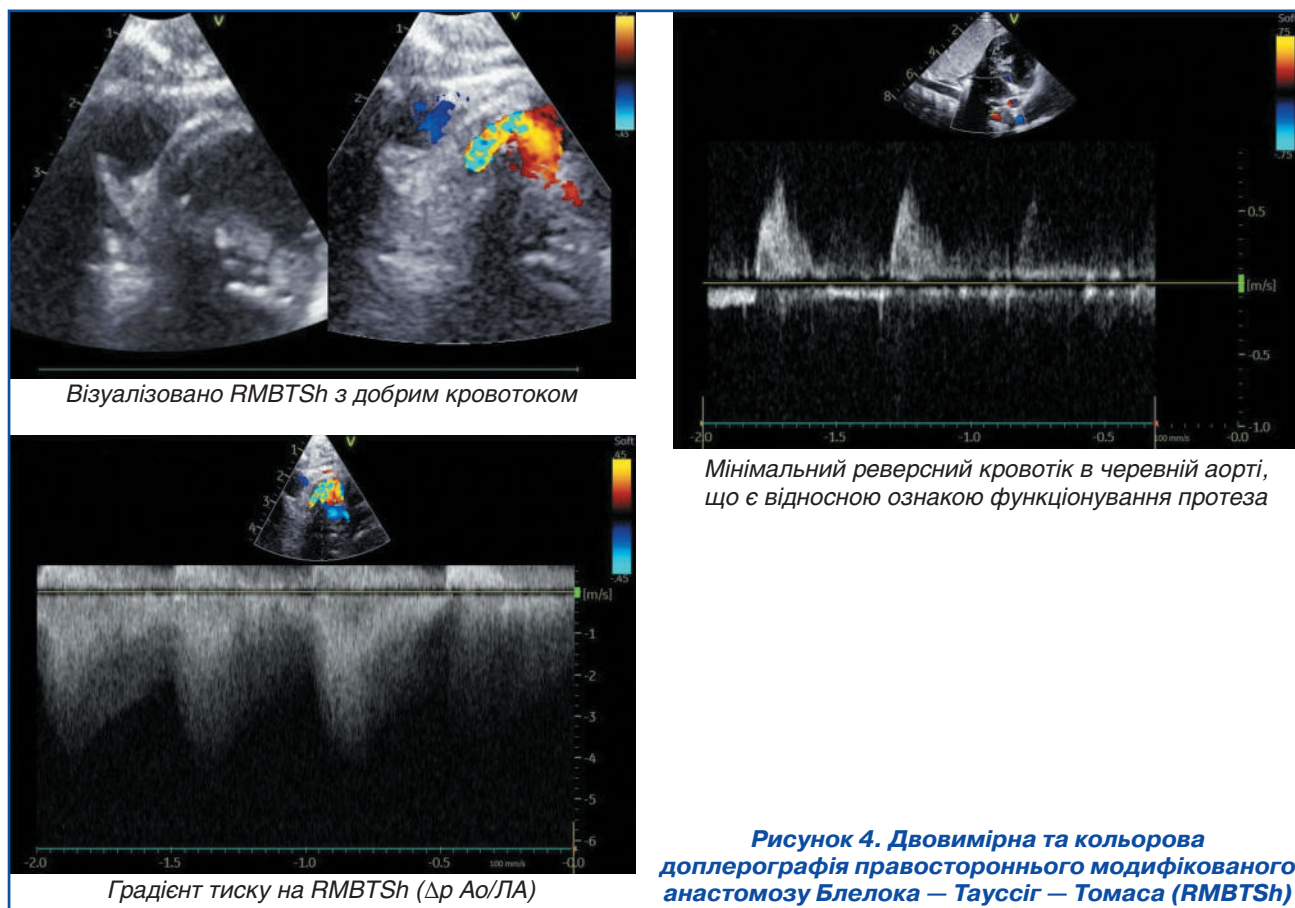


Рисунок 4. Двовимірна та кольорова доплерографія правостороннього модифікованого анастомозу Блелока – Тауссіг – Томаса (RMBTSh)

Обговорення

У нашому одноцентровому дослідженні представлені результати двох методів збагачення легеневого кровотоку у новонароджених пацієнтів з ціанотичними ВВС, що мали подібні вихідні характеристики. За результатами аналізу в ранньому післяопераційному періоді пацієнти групи ст. ВАП потребували вірогідно меншого терміну ШВЛ ($p < 0,05$) та часу перебування у відділенні інтенсивної терапії ($p = 0,05$). В обох групах спостерігався достатній ріст і розвиток легеневого русла. Обидва методи забезпечили надійний легеневий кровотік до наступного етапу хірургічної корекції.

З огляду на те, що в нашому дослідженні відсоток загальної летальності пацієнтів після стентування ВАП був значно нижчим, ніж при накладанні СЛА (8 проти 31,6 %), у нашій установі для пацієнтів з малою вагою тіла та дітей, що мають супутню складну коморбідність, ми обираємо опцію стентування ВАП через малоінвазивність процедури та легший післяопераційний перебіг. Подібні висновки були опубліковані Singh et al., у цих дослідженнях пацієнти, що перенесли стентування артеріальної протоки, мали коротшу тривалість перебування у ВАП, менший термін ШВЛ та короткий період інотропної підтримки [9, 10]. Проте звивистість протоки й наразі залишається викликом для більшості інтервенційних кардіологів, незважаючи на численні модифікації методики стентування [11], накладання СЛА є операцією вибору для пацієнтів, що мають складну, звивисту анатомію ВАП, при якій імпланта-

ція стента пов'язана з високим ризиком або технічно вкрай складна [12, 13]. Також для окремих складних комплексних вроджених дефектів серця, як-от ТМС з ДМШП та обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка, коли проведення радикальної корекції можливе лише в старшому віці, ми обираємо опцію накладання СЛА через меншу потребу в реопераціях [14].

Слід зауважити, що у групі пацієнтів, які перенесли стентування ВАП, спостерігався значно вищий відсоток реоперацій [15]. Найчастішою причиною потреби в повторних втручаннях у 60 % (15/25) був стеноз стенованої ВАП, зумовлений проліферацією ендотелію в провіт стента та, як наслідок, звуження просвіту протоки. Вищий відсоток реоперацій висвітлено в дослідженні Helal et al. [16], а також у мультицентровому дослідженні Bauser-Heaton et al. [17] (48,6 проти 15,4 %, $p < 0,001$) та аналізі А.С. Glatz et al. [18]. Проте більшість досліджень відзначають, що, незважаючи на вищий відсоток реоперацій, у групі ст. ВАП післяопераційний перебіг був легший, а віддалені результати задовільні в обох групах. Однак слід відмітити, що амбулаторне спостереження з ЕхоКГ-контролем є важливим для вирішення питання щодо необхідності реінтервенцій та зменшення рівня міжетапної летальності [19, 20].

Висновки

Наше дослідження показало, що для ціанотичних ВВС, які мають дуктус-залежний легеневий кровотік, достатньо ефективними є обидва описані методи.

Оскільки стентування ВАП супроводжувалось меншим відсотком ранньої та пізньої летальності в міжетапний період, цей метод збагачення легеневого кровотоку в когорті новонароджених наразі є операцією вибору. Однак при несприятливій для стентування анатомії протоки та для ВВС зі складною внутрішньо-серцевою анатомією, що потребують тривалого відтермінування наступного етапу, накладання СЛА є більш оптимальною опцією. Слід наголосити, що, зважаючи на високий відсоток реінтервенцій у групі ст. ВАП (через звуження стента) та високу віддалену летальність у групі СЛА (через тромбоз анастомозу), регулярне спостереження цих груп пацієнтів педіатром та дитячим кардіологом на міжстадійному етапі є надзвичайно важливим.

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

Внесок авторів. Стичинський О.С. — концепція і дизайн дослідження, збирання матеріалу; Михайловська А.О. — обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, написання та рецензування тексту.

Список літератури

- Corno A.F. Treatments for congenital heart defects. *World Journal of Pediatrics*. 2023;19:1-6. doi://doi.org/10.1007/s12519-022-00654-x.
- Rao P.S. Management of congenital heart disease: state of the art — part II — cyanotic heart defects. *Children (Basel)*. 2019;6(4):54. doi: 10.3390/children6040054.
- Jiang H., Tang O., Jiang Y., Li N., Tang X., Xia H. Echocardiographic and pathomorphological features in fetuses with ductal-dependent congenital heart diseases. *Echocardiography*. 2019;36:1607-1789. https://doi.org/10.1111/echo.14452.
- Vari D., Xiao W., Behere Sh., Spurrier E., Tsuda T., Baffa J.M. Low-dose prostaglandin E1 is safe and effective for critical congenital heart disease: is it time to revisit the dosing guidelines. *Cardiol Young*. 2021;31(1):63-70. doi: 10.1017/S1047951120003297.
- Lekchuensakul S., Somanandana R., Namchaisiri J., Benjacholamas V., Lertsapcharoen P. Outcomes of duct stenting and modified Blalock-Taussig shunt in cyanotic congenital heart disease with duct-dependent pulmonary circulation. *Heart Vessels*. 2022;37(5):875-883. doi: 10.1007/s00380-021-01978-w.
- Kiran U., Aggarwal Sh., Choudhary A., Uma B., Kapoor P. M. The Blalock and Taussig shunt revisited. *Ann Card Anaesth*. 2017;20(3):323-330. doi: 10.4103/aca.ACA_80_17.
- Ghaderian M., Behdad S., Mokhtari M., Salamati L. Comparison of patent ductus arteriosus stenting and Blalock-Taussig shunt in ductal dependent blood flow congenital heart disease and decreased pulmonary blood flow. *Heart Views*. 2023;24(1):11-16. https://doi.org/10.4103/heartviews.heartviews_84_22.
- Ismail S.R., Almazmi M.M., Khokhar R., AlMadani W., Hadadi A., Hijazi O., Kabbani M.S., Shaath G., Elbarbary M. Effects of protocol-based management on the post-operative outcome after systemic to pulmonary shunt. *Egypt Heart J*. 2018;70(4):271-278. doi: 10.1016/j.ehj.2018.09.007.
- Singh G., Gopalakrishnan A., Subramanian V., Sasikumar D., Sasidharan B., Dharan B.S., Menon S., et al. Early and long-term clinical outcomes of ductal stenting versus surgical aortopulmonary shunt among young infants with duct-dependent pulmonary circulation. *Pediatr Cardiol*. 2024;45:787-794. doi.org/10.1007/s00246-024-03415-x.
- Al Kindi H., Al Harthi H., Al Balushi A., Afiq A., Shaikh S., Al Alawi K., et al. Blalock-Taussig Shunt versus ductal stenting as palliation for duct-dependent pulmonary circulation. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2023;23(Spec Iss):10-15. https://doi.org/10.18295/squmj.12.2023.073.
- Qureshi A.M., Goldstein B.H., Glatz A.C., et al. Classification scheme for ductal morphology in cyanotic patients with ductal dependent pulmonary blood flow and association with outcomes of patent ductus arteriosus stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93:933-43. doi: 10.1002/ccd.28125.
- Garg G., Mittal D.K. Stenting of patent ductus arteriosus in low birth weight newborns less than 2 kg — procedural safety, feasibility and results in a retrospective study. *Indian Heart J*. 2018;70:709-12. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.027.
- Agha H.M., Aziz O., Kamel O., Sheta S.S., El-Sisi A., El-Saiedi S., et al. Margin between success and failure of PDA stenting for duct-dependent pulmonary circulation. *PLoS One*. 2022;17(4):e0265031. doi: 10.1371/journal.pone.0265031.
- Tongkai G.E., Chen J., Zhuang J., Cen J., Wen Sh., Xu G., Luo D. Effect of modified Blalock-Taussig shunt on the treatment of cyanotic congenital heart diseases in neonates. *Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;(12):737-741. doi: 10.7507/1007-4848.201910049.
- Alsagheir A., Koziaz A., Makhdoum A., Contreras J., Alraddadi H., Abdalla T., Benson L., et al. Duct stenting versus modified Blalock-Taussig shunt in neonates and infants with duct-dependent pulmonary blood flow: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161:379-390.e8. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.06.008.
- Helal A.M., Elmahrouk A.F., Bekheet S., Barnawi H.I., Jamjoom A.A., Galal M.O., et al. Patent ductus arteriosus stenting versus modified Blalock-Taussig shunt for palliation of duct-dependent pulmonary blood flow lesions. *J Card Surg*. 2022;37(9):2571-2580. doi.org/10.1111/jocs.16692.
- Bauser-Heaton H., Qureshi A.M., Goldstein B.H., Glatz A.C., Ligon R.A., Gartenberg A., et al. Comparison of patent ductus arteriosus stent and Blalock-Taussig shunt as palliation for neonates with sole source ductal-dependent pulmonary blood flow: results from the congenital catheterization research collaborative. *Pediatr Cardiol*. 2022;43(1):121-131. https://doi.org/10.1007/s00246-021-02699-7.
- Glatz A.C., Petit C.J., Goldstein B.H., Kelleman M.S., McCracken C.E., McDonnell A., et al. Comparison between patent ductus arteriosus stent and modified Blalock-Taussig shunt as palliation for infants with ductal-dependent pulmonary blood flow insights from the congenital catheterization research collaborative. *Circulation*. 2018;137:589-601. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029987.
- Oofuvong M., Tanasansuttiporn J., Wasinwong W., Chittithavorn V., Duangpakdee P., Jarutach J., et al. Predictors of death after receiving a modified Blalock-Taussig shunt in cyanotic heart children: A competing risk analysis. *PLoS One*. 2021;22;16(1):e0245754. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245754.
- Shahanavaz Sh., Qureshi A.M., Petit C.J. Factors influencing reintervention following ductal artery stent implantation for ductal-dependent pulmonary blood flow: results from the congenital cardiac research collaborative. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14:e010086. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010086.

Отримано/Received 01.07.2024

Рецензовано/Revised 11.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2024 ■

Information about authors

Oleksandr Stychynskiy, MD, DSc, PhD, Head of the Department of coordination of scientific research, proceedings and protection of intellectual property rights, training and advanced training of personnel, State Institution "Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine (Ukrainian Children's Cardiac Center), Kyiv, Ukraine; e-mail: info@cardio.org.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5829-6746>

Anzhelika Mykhailovska, pediatric cardiologist, Department of pediatric echocardiography and functional diagnostics, State Institution "Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine (Ukrainian Children's Cardiac Center), Kyiv, Ukraine; e-mail: aomykhailovska@gmail.com; phone: +380 (63) 937-83-58; <https://orcid.org/0009-0004-0429-4453>

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. O. Stychynskiy — research concept and design, material collection; A. Mykhailovska — material processing, data analysis, writing and reviewing the text.

O.S. Stychynskiy, A.O. Mykhailovska

State Institution "Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Operations for increasing the pulmonary blood flow in newborns with cyanotic congenital heart defects: results and features of outpatient postoperative monitoring

Abstract. Background. In patients with cyanotic congenital heart defects, pulmonary blood flow is maintained by a functioning patent ductus arteriosus (PDA). Most patients with complex ductal-dependent cyanotic defects require intermediate staged treatment before radical correction of the defect. Timely and comprehensive outpatient monitoring by a pediatrician and pediatric cardiologist are important for patient survival following palliative treatment, along with determining optimal timing for consultations at specialized cardiac surgical centers. Objective: to present the outcomes of using two methods for increasing pulmonary blood flow (systemic-to-pulmonary artery shunt (SPAS) and PDA stenting), as well as the features of outpatient cardiological observation and treatment in these patients. **Materials and methods.** From 2000 to February 2024, 22 patients underwent SPAS, and 25 — PDA stenting at the State Institution "Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine. **Results.** After interventions, the mean arterial oxygen saturation (SatO₂) increased in both groups, significantly higher in the PDA stenting group ($p < 0.05$). The average length of stay in the intensive care unit in the SPAS group was 19.6 ± 11.1 (range: 5 to 91) days compared to 12.8 ± 6.3 (range: 4 to 37) days in those with PDA stenting ($p = 0.05$). The duration

of artificial lung ventilation in the SPAS group was 290.3 ± 215.3 (range: 63 to 751) hours, and in the PDA stenting group, it was shorter, 151.8 ± 75.5 (range: 39 to 549) hours ($p < 0.05$). Early (30-day) postoperative mortality in the SPAS group was 13.6 % (3/22 patients), with a late mortality of 18 % (4/22). In contrast, there was not early (30-day) postoperative mortality in the PDA stenting group, and late mortality was 8 % (2/25). Before the subsequent stage of surgical correction, sufficient growth of pulmonary artery branches was noted (Nakata index increased from 156.9 ± 33.3 mm²/m² to 277.0 ± 35.9 mm²/m² in the SPAS group and from 142.7 ± 55.2 mm²/m² to 289.1 ± 149.2 mm²/m² in the PDA stenting group), and the left ventricular end-diastolic index has increased (from 51.2 ± 32.4 mm²/m² to 67.5 ± 15.5 mm²/m² in the SPAS group and from 50.8 ± 24.9 mm²/m² to 56.7 ± 28.5 mm²/m² in the PDA stenting group). Thirteen patients in the SPAS group underwent the next stage of surgical correction (Glenn shunt or total repair of the congenital heart defect), while in the PDA stenting group — 17 patients. **Conclusions.** For cyanotic congenital heart defects, which have ductus-dependent pulmonary blood flow, both described methods are quite effective.

Keywords: congenital heart defects; cyanosis; increasing the pulmonary blood flow; stent; palliative care



УДК 617.7-053.2(477):616-035.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.5.2024.1722>Медведовська Н.В.¹, Денисюк Л.І.^{2,3}, Бондаренко Н.Ю.⁴¹Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна²Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», м. Київ, Україна³Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна⁴ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

Пріоритетність організаційного удосконалення профілактичного вектора в системі міжсекторальної взаємодії зі збереження офтальмологічного здоров'я дітей

Резюме. Актуальність. Актуальність дослідження обумовлена необхідністю застосування комплексного диференційованого підходу до організації профілактичних діагностичних обстежень і спостереження за формуванням функцій зору в дітей різного віку в складних умовах ведення бойових дій на території нашої держави. Здоров'я дітей залишається стратегічним завданням формування обороноздатності України в майбутньому. Повноцінний зір необхідний для формування фізично здорової та соціально адаптованої особистості, її якісного життя, навчання, праці як у дитинстві, так і в працездатному віці. У складних вітчизняних умовах і з урахуванням прогностичних розрахунків міжнародних експертів, які свідчать про сформовані тенденції до зростання поширеності офтальмологічної патології, актуальності набувають дослідження з імплементації сучасних організаційних підходів до формування здорових функцій зорового аналізатора з дитинства. **Мета:** обґрунтування застосування системних заходів із міжсекторальної взаємодії зі збереження офтальмологічного здоров'я дітей. **Матеріали та методи.** Матеріалами для дослідження слугували результати соціологічного дослідження лікарів, які надають медико-профілактичну допомогу дітям в амбулаторно-поліклінічних умовах (усього аналізу підлягали 504 анкети). Процедура заповнення анкет передбачала анонімність і попередню добровільну уладу згоду лікарів на участь у науковому дослідженні. Застосовувались такі методи дослідження: соціологічного опитування, аналітико-синтетичний, контент-аналізу, системного підходу і системного аналізу, медико-статистичний (розрахунок репрезентативності й вірогідності результатів соціологічного дослідження). **Результати.** Доведено необхідність обґрунтованого організаційного удосконалення профілактичного підходу зі збереження функцій зору в дітей. Алгоритм профілактичного втручання, заснований на організаційних, діагностичних, лікувально-профілактичних заходах, у першу чергу зорієнтований на співпрацю сімейних лікарів, сімейних педіатрів, дитячих офтальмологів і середнього медичного персоналу медичних і освітніх закладів у запровадженні сучасних регулярних медико-профілактичних технологій, виявлення факторів ризику і ведення ефективного нагляду за формуванням зорових функцій у дітей різного віку, сприятиме ранньому виявленню можливих розладів зору для своєчасного здійснення необхідних лікувально-профілактичних заходів. Переважна більшість опитаних лікарів амбулаторно-поліклінічного рівня висловилися про доцільність запровадження регулярного системного нагляду за функціями зору в дітей дошкільного і шкільного віку в контексті реалізації державних профілактичних програм зі збереження зору з дитинства в Україні. **Висновки.** Важливе медико-соціальне значення збереження здоров'я зорового аналізатора з дитинства потребує організаційного удосконалення профілактичного підходу зі збереження функцій зору в дітей, запровадження якого

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

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

Для кореспонденції: Медведовська Наталія Володимирівна, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, начальник Науково-координаційного управління апарату Президії НАМН України, вул. Герцена, 12, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: medvedovsky@ukr.net, sci_coord@amnu.gov.ua; tel.: +380 (66) 100-48-94, +380 (44) 489-60-98

For correspondence: Natalia Medvedovska, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Scientific Coordination Department of the Presidium of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Hertsena st., 12, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: medvedovsky@ukr.net, sci_coord@amnu.gov.ua; phone: +380 (66) 100-48-94, +380 (44) 489-60-98

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

сприятиме ранньому виявленню факторів ризику, ранніх ознак і проявів, здійсненню необхідних лікувально-профілактичних заходів, своєчасній діагностиці, корекції і лікуванню хвороб ока та його додаткового апарату в дітей. Отримані результати відкривають перспективу налагодження системної міжсекторальної взаємодії в плануванні й реалізації заходів комплексних програм із запобігання розвитку офтальмологічної патології серед дітей різного віку.

Ключові слова: офтальмологічна патологія; організація надання медичної допомоги; міжгалузева взаємодія; дитяче населення; організаційне удосконалення профілактичного підходу

Вступ

Повноцінний зір необхідний для розвитку і формування компонентів якості життя, навчання і працездатності в будь-якому віці, а особливо в дитинстві. Актуальність дослідження обумовлена необхідністю збереження здоров'я дітей, зокрема здоров'я зорового аналізатора, який є важливою складовою фізичного розвитку і соціальної адаптації людини в суспільстві [2, 7, 9, 11, 13, 14, 17, 27].

Сучасні особливості розвитку суспільства, пов'язані з бурхливим поширенням ІТ-технологій, урбанізації, гіподинамії, поряд із впливом на спосіб життя сучасної людини висувають підвищені вимоги до функцій зору. У зв'язку з потребою витримувати тривале зорове навантаження в різних життєвих ситуаціях, зокрема при навчанні, роботі, зростає кількість факторів ризику, які можуть мати потенційний негативний вплив на функціонування зорового аналізатора. Можливо, тому експертні розрахунки переконують у збереженні сформованих тенденцій зростання поширеності офтальмологічної патології в масштабах планети. Зокрема, до 2050 року прогнозується, що понад 4,8 млрд осіб на планеті матимуть діагностовані хвороби ока та його додаткового апарату [1, 4, 5, 8, 20, 26, 27]. Особливо це стосується дітей шкільного віку, оскільки саме в цьому віці зростає навантаження на зоровий аналізатор, пов'язане з навчальним процесом. Своєчасна діагностика і корекція хвороб ока та його додаткового апарату з дитинства дозволяють зберігати працездатність, сповільнювати розвиток патологічних змін оболонок ока [12, 24]. Наприклад, віковий період, у якому діагностується найбільша кількість випадків міопії, припадає на 7–14 років. Міопія, діагностована в ранньому дитячому віці, доведено частіше розвивається до середнього та високого ступенів, для яких характерні ускладнення, такі як відшарування сітківки, макулопатія та зміна диска зорового нерва. А отже, зростає потреба в медичному супроводі, регулярному нагляді, медико-профілактичних, лікувальних втручаннях для цієї категорії населення [2, 5, 6, 8, 15, 18, 22, 23]. Можливості впливу на формування функцій зорового аналізатора із застосуванням обґрунтованих доказових медичних інтервенцій у дитячому віці мають високу економічну ефективність. Їх застосування дозволяє запобігти виникненню і прогресуванню хвороб ока. Своєчасна корекція аномалій рефракції в дитячому віці дозволяє зберегти працездатність таких дітей на все їхнє майбутнє життя [3, 4, 10, 16, 19, 21, 25].

Метою нашого дослідження стало обґрунтування застосування системних заходів із міжсекторальної взаємодії зі збереження офтальмологічного здоров'я дітей.

Матеріали та методи

Матеріалами для дослідження слугували результати соціологічного опитування лікарів, які надають медико-профілактичну допомогу дітям в амбулаторно-поліклінічних умовах (аналізу підлягали 504 анкети). Усього до опитування було залучено 550 респондентів, проте аналіз інформативності відповідей на питання анкети при самозаповненні її респондентами-лікарями виявив недоліки й пропуски заповнення у 46 (8,36 %) з 550 розданих анкет. Проведенню соціологічного опитування передувало пілотне дослідження анкети (50 анкет). Процедура заповнення анкет передбачала анонімність і попередню добровільну усну згоду лікарів на участь у науковому дослідженні. Після отримання добровільної усної згоди про участь у дослідженні респондентам пропонували переходити до заповнення анкет, яке тривало в середньому 15–20 хвилин. Застосовувались такі методи дослідження: соціологічного опитування, аналітико-синтетичний, контент-аналізу, системного підходу і системного аналізу, медико-статистичний (розрахунок репрезентативності й вірогідності результатів соціологічного дослідження).

Результати

Спектр можливих перших проявів та ознак порушення зорового сприйняття, відхилень у формуванні офтальмологічного здоров'я дітей різного віку спонукає до обґрунтування удосконалення організаційних, лікувальних, профілактичних елементів надання медико-профілактичної допомоги дітям на різних її етапах. Так, первинна медична допомога, яку надають лікар загальної практики — сімейний лікар або сімейний педіатр і медична сестра сімейного лікаря, має бути превентивною, враховувати індивідуальні особливості й умови зростання, навчання дитини, наявність факторів ризику виникнення порушень функцій зору, знання про які дозволяє вибудовувати ефективну профілактичну стратегію запобігання формуванню хвороб ока та його додаткового апарату.

Посиленню вказаного вектора діяльності медичного персоналу, залученого до надання первинної медичної допомоги дітям різного віку, сприятимуть планування і проведення регулярних превентивних заходів і профілактичних діагностичних обстежень функцій зору в амбулаторно-поліклінічних умовах за місцем проживання або навчання дитини з використанням сучасних профілактичних, лікувально-діагностичних і реабілітаційних технологій.

За результатами організованого нами дослідження виявлена висока готовність респондентів до активізації профілактичної роботи, зокрема щодо надання медико-профілактичної допомоги дітям. Опитуван-

ня сімейних лікарів і сімейних педіатрів виявило, що більшість із них визнають профілактичну роботу основною у своїй повсякденній діяльності ($92,86 \pm 1,15 \%$), знайомі з гігієнічними нормами зорового навантаження в дитячому віці ($79,37 \pm 1,80 \%$), інформовані про фактори ризику порушень зору в дітей ($95,63 \pm 0,91 \%$) і регулярно інформують про них своїх пацієнтів ($92,06 \pm 1,20 \%$). Більшість ($96,83 \pm 0,78 \%$) опитаних переконані, що проблеми із зором часто зумовлені спадковістю, а тому вивчення сімейного анамнезу щодо наявності офтальмологічної патології в родині дитини, у її батьків, вважають надзвичайно важливим більшість опитаних.

Результати соціологічного дослідження довели, що лікарі, які щоденно працюють з дітьми в амбулаторно-поліклінічних умовах, інформовані про негативний вплив таких факторів ризику, як: погане освітлення ($98,81 \pm 0,48 \%$); читання лежачи ($92,46 \pm 1,18 \%$); читання в транспорті ($97,22 \pm 0,73 \%$); недостатня тривалість нічного сну ($84,13 \pm 1,63 \%$); характер харчування ($84,13 \pm 1,63 \%$). Для формування здорових звичок лікарі рекомендують дотримуватися раціонального режиму зорових навантажень протягом дня. Переважна більшість лікарів ($95,63 \pm 0,91 \%$) рекомендують дітям робити «гімнастику для очей». Запровадження державної профілактичної програми із збереження зору з дитинства в Україні підтримала абсолютна більшість опитаних лікарів ($98,41 \pm 0,56 \%$). Аналіз чинної нормативно-правової бази показав, що сімейні лікарі, сімейні педіатри додатково до своїх рутинних компетенцій відповідають за інформаційну підтримку, проведення санітарно-виховної роботи серед школярів, батьків, поширення знань із профілактики порушень функцій зору в дитячому віці, своєчасну організацію та контроль результатів консультування пацієнтів за наявності ознак і факторів ризику виникнення офтальмологічної патології.

Вивчення обізнаності лікарів щодо проявів і ранніх ознак порушення функцій зору в дитячому віці виявило, що більшість знайомі з такими проявами, як: сповільнення читання і письма ($84,13 \pm 1,63 \%$); невпевненість рухів при малюванні ($87,70 \pm 1,46 \%$); поява в дитини головного болю, особливо при тривалому зоровому навантаженні ($98,41 \pm 0,56 \%$); звичка наближатися для кращої деталізації зображення ($96,43 \pm 0,83 \%$); звичка «горбитися», імовірна поява викривлення або порушення постави ($81,75 \pm 1,72 \%$); можливе зниження успішності через неможливість чіткого копіювання з дошки ($85,32 \pm 1,58 \%$); скарги на почервоніння ($90,08 \pm 1,33 \%$), сухість очей або, навпаки, слезоточивість ($92,06 \pm 1,20 \%$), мруження ($96,83 \pm 0,78 \%$), швидка втома під час зорового навантаження зблизька в школі або при виконанні домашніх завдань ($94,84 \pm 0,99 \%$). Практично всі опитані сімейні лікарі підтримали думку про доцільність регулярної перевірки зору в дитячому віці, висловивши свою готовність долучатися до цих заходів. При цьому більшість підтримали періодичність щорічної перевірки зору ($75,40 \pm 1,92 \%$), ще $22,22 \pm 1,85 \%$ сімейних лікарів висловилися за перевірку зору в дітей раз на пів року. Незважаючи на виявлену високу обі-

знаність лікарів амбулаторно-поліклінічної ланки, недостатнє оснащення робочого місця в $52,38 \pm 2,22 \%$ випадків не дозволяє проводити профілактичні обстеження функцій зору в дітей, у той час як лише чверть ($25,4 \pm 1,94 \%$) сімейних лікарів вважають своє робоче місце повністю оснащеним для цього. У таких умовах лише $18,25 \pm 1,72 \%$ сімейних лікарів щоденно практикують проведення профілактичних діагностичних обстежень в умовах амбулаторного прийому, маючи достатні знання і навички. Менше від половини лікарів ($44,44 \pm 2,21 \%$) знають про такі дослідження лише в теорії, не практикуючи їх. Серед причин того, що не вдається проводити профілактичні діагностичні офтальмологічні обстеження, зокрема в пацієнтів дитячого віку, $28,97 \pm 2,02 \%$ зазначили відсутність необхідного обладнання, $27,38 \pm 1,99 \%$ — недостатність часу, виділеного на один візит пацієнта, ще $14,29 \pm 1,56 \%$ повідомили, що їх пацієнти самі відмовляються від таких обстежень в умовах сімейної амбулаторії.

Найбільш часто у своїй практичній діяльності сімейні лікарі стикаються з такими захворюваннями класу хвороб ока та його додаткового апарату, як: запальні захворювання поверхні ока (кон'юнктивіти) — $38,1 \pm 2,16 \%$; короткозорість (міопія) — $30,95 \pm 2,06 \%$; астигматизм — $10,32 \pm 1,36 \%$; косоокість — $6,35 \pm 1,09 \%$; алергічні захворювання очей — $7,14 \pm 1,15 \%$; синдром сухого ока — $7,14 \pm 1,15 \%$. При виявленні синдрому червоного ока, зумовленого поверхневим запаленням кон'юнктиви ока, більша частка ($51,98 \pm 2,23 \%$) сімейних лікарів і сімейних педіатрів мають досвід самостійного призначення лікування, а менша частка ($48,02 \pm 2,23 \%$) продовжує направляти дітей із хворобами передньої поверхні ока, які проявляються синдромом червоного ока, до дитячого офтальмолога. У таких умовах важливою стає злагоджена взаємодія сімейних лікарів і сімейних педіатрів з офтальмологами амбулаторно-поліклінічного рівня, а також наступність у наданні первинної та спеціалізованої офтальмологічної допомоги дітям при скаргах на порушення функцій зору. Надання спеціалізованої офтальмологічної допомоги відбувається в спеціалізованих відділеннях і закладах різної форми власності (у тому числі в приватних лікувальних закладах і приватних оптиках) з наявністю дитячого офтальмолога, які зручні за місцем проживання або обрані батьками дитини для діагностики і своєчасної корекції зору.

Серед переліку напрямів системи міжсекторальної взаємодії зі збереження офтальмологічного здоров'я дітей в Україні, які обґрунтовані результатами наукових досліджень і потребують удосконалення з урахуванням необхідності запровадження сучасних медико-профілактичних технологій, першим за пріоритетністю визначено напрям організаційного удосконалення профілактичного підходу із запобігання порушенням, збереження функцій зору в дітей (рис. 1). Його реалізація передбачає поєднання медичного та інформаційно-освітнього компонентів роботи з дітьми, широке інформування населення (із залученням ЗМІ, громадських організацій, медиків первинної медичної допомоги, дитячої офтальмологічної служби, проведенням

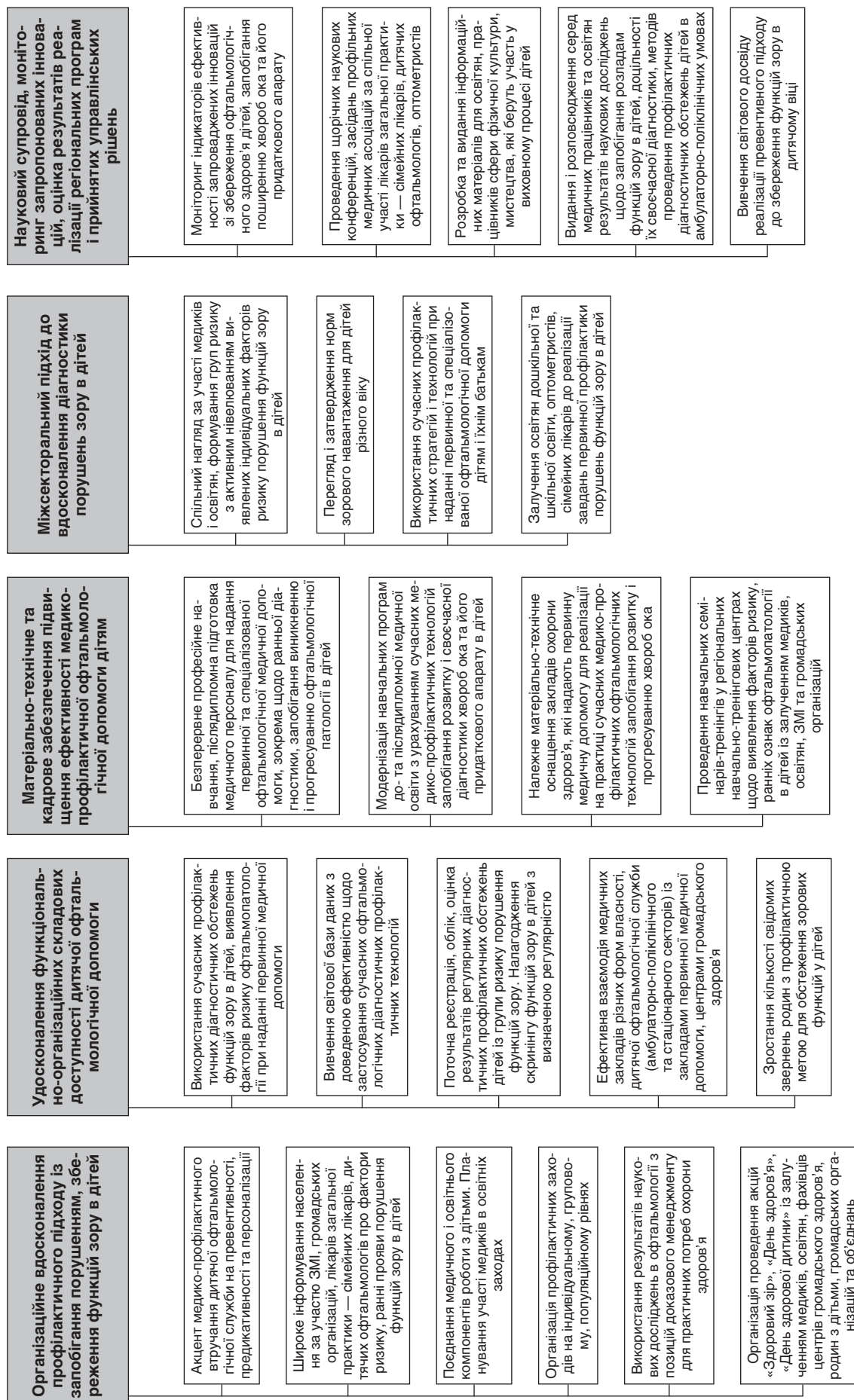


Рисунок 1. Пріоритетні напрями вдосконалення моделі системи міжсекторальної взаємодії зі збереження офтальмологічного здоров'я дітей в Україні

тематичних акцій і суспільних заходів) щодо необхідності нівелювання впливу керованих факторів ризику на формування офтальмологічної патології в дітей з поєднанням превентивного, предикативного і персоналізованого підходу в роботі з дітьми та їхніми родинами.

Використання результатів сучасних наукових досліджень, зокрема доказового менеджменту впровадження скринінгових медико-профілактичних технологій виявлення хвороб ока та його додаткового апарату серед дітей різного віку, залишається необхідною умовою ефективного об'єднання зусиль у визначеному пріоритетному напрямі. Комплексний і диференційований підхід до організації профілактичних діагностичних обстежень і спостереження за формуванням функцій зору в дітей різного віку сприятиме ранньому виявленню факторів ризику, умов формування і можливих розладів функціонування зорового аналізатора в дітей для своєчасної корекції та медичного втручання зі здійсненням необхідних лікувально-профілактичних заходів (згідно з чинними медико-технологічними документами).

Обговорення

Значна кількість публікацій присвячена профілактиці порушень зору в дітей і підлітків, частина з них доводять важливість застосування міжсекторального системного підходу при імplementації сучасних медико-профілактичних технологій для вдосконалення діагностики порушень зору в дітей. Результати проведених досліджень доводять збереження актуальності розвитку вказаного напрямку, оскільки його реалізація в перспективі дозволить об'єднати зусилля задля запобігання виникненню хвороб ока і його додаткового апарату в дитячому віці. Більшістю респондентів була висловлена практично однотайна підтримка системного підходу до реалізації спільної взаємодії, направленої на збереження здоров'я очей, у рамках реалізації регіональних/державних програм, запровадження регулярного системного нагляду за функціями зору в дітей шкільного віку. Водночас питання взаємодії медиків, які надають первинну і спеціалізовану офтальмологічну допомогу, щодо їх спільної участі в профілактичних програмах або заходах залишаються вивченими недостатньо. Широке інформування різних верств населення щодо проблеми із залученням комунальних і приватних медичних закладів до реалізації завдань первинної профілактики порушень функцій зору в дітей дозволить збільшити кількість свідомих активних профілактичних звернень батьків з дітьми з метою проведення профілактичного офтальмологічного діагностичного обстеження. Доповнення такої взаємодії додатковим інформуванням зацікавлених і готових до взаємодії медичних, освітніх закладів різної форми власності, регіональних громадських організацій та об'єднань допоможе спрямувати зусилля на запобігання виникненню розладів зору в дітей.

Висновки

1. Значна кількість сучасних наукових досліджень підтверджує наявність впливу порушення функцій зору в дитячому віці на можливість дитини гармоній-

но розвиватися (фізично, розумово і психоемоційно), засвоювати новий матеріал, навчатися, здобувати різні практичні навички спілкування і соціалізації.

2. Пізно діагностовані, некореговані порушення функцій зору спричиняють необоротний вплив на формування особистості, зумовлюючи зниження якості життя. У майбутньому такі діти, виростаючи, сприймають своє оточення менш дружнім, частіше схильні до усамітнення. Натомість раннє виявлення порушень функцій зору, їх корекція дозволяють запобігти втраті компонентів якості життя дітей.

3. Аналіз ставлення медиків первинного контакту до проблеми розвитку і прогресування хвороб ока та додаткового апарату серед дітей шкільного віку довів їх інформованість із цього питання, а також готовність долучатися до планування і реалізації відповідних профілактичних заходів чи програм на регіональному рівні.

4. Виявлені нами результати відповідають аналогічним закордонним дослідженням, на підставі яких розробляються комплексні медико-профілактичні інтервенції, регіональні програми перевірки зору в дітей шкільного віку, у тому числі безпосередньо в школах. Одночасний міжсекторальний системний вплив медиків (призначеної офтальмологічної корекції), освітан і родин, у яких зростають діти (сприяння поліпшенню фізичної форми дітей, перебуванню дитини на свіжому повітрі, раціональному режиму сну, розпорядку дня і харчування), у комплексі сприятиме збільшенню соціальних навичок у дітей з порушенням функцій зору.

5. Обґрунтована можливість систематичного впливу з посиленням профілактичного вектора втручання на процес формування зорових функцій у дітей потребує подальшого вивчення з метою з'ясування ефективності й результативності реалізації запропонованих підходів з проведенням організаційних, лікувально-діагностичних, профілактичних заходів.

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

Список літератури

1. Rosenfield M. Computer Vision Syndrome (a.k.a. Digital Eye Strain). *Optometry in Practice*. 2016;17(1):1-10.
2. Ackland P. The accomplishments of the global initiative VISION 2020: The Right to Sight and the focus for the next 8 years of the campaign. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(5):380-386. doi: 10.4103/0301-4738.100531.
3. Afarid M, Molavi Vardanjani H, Mahdaviazad H, Alamolhoda M, Farahangiz S. Visual Impairment Prevalence, Causes, and Role of Healthcare Access: A Systematic Review and Meta-Analysis in Iran. *J Ophthalmol*. 2020 Nov 23;2020:4710328. doi: 10.1155/2020/4710328. PMID: 33489330; PMCID: PMC7803184.
4. Atowa UC, Wajuihian SO, Hansraj R. A review of paediatric vision screening protocols and guidelines. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(7):1194-1201.
5. Augestad LB, Jiang L. Physical activity, physical fitness, and body composition among children and young adults with visual impairments: A systematic review. *British Journal of Visual Impairment*. 2015;33(3):167-182. <https://doi.org/10.1177/0264619615599813>.

6. Bathelt J, de Haan M, Dale NJ. Adaptive behaviour and quality of life in school-age children with congenital visual disorders and different levels of visual impairment. *Res Dev Disabil.* 2019 Feb;85:154-162. doi: 10.1016/j.ridd.2018.12.003. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30557846.
7. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al.; Vision Loss Expert Group. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017 Sep;5(9):e888-e897. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30293-0. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28779882.
8. Budisavljevic S, Arnarsson A, Hamrik Z, Roberts C, Godeau E, Molcho M, et al. Improving Adolescent Health: Translating Health Behaviour in School-aged Children Evidence Into Policy. *J Adolesc Heal.* 2020;66(6):S9-11. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.010>.
9. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, Bourne RRA, Congdon N, Jones I et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health.* 2021;9(4):e489-e551. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5.
10. Constant A, Boulic G, Lommez A, Chaillou R, Guy-Grand B, Raffin S. Locally implemented prevention programs may reverse weight trajectories in half of children with overweight/obesity amid low child-staff ratios: results from a quasi-experimental study in France. *BMC Public Health.* 2020;20(1):941. doi: 10.1186/s12889-020-09080-y.
11. De Bock F, Bosle C, Graef C, Oepen J, Philippi H, Urschitz MS. Measuring social participation in children with chronic health conditions: validation and reference values of the child and adolescent scale of participation (CASP) in the German context. *BMC Pediatr.* 2019 Apr 24;19(1):125. doi: 10.1186/s12887-019-1495-6. PMID: 31018847; PMCID: PMC6482577.
12. Dierckens M, Weinberg D, Huang Y, Elgar F, Moor I, Augustine L, et al. National-Level Wealth Inequality and Socioeconomic Inequality in Adolescent Mental Well-Being: A Time Series Analysis of 17 Countries. *J Adolesc Heal.* 2020;66(6):S21-8. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.009>.
13. Elsmann EBM, Al Baqj M, van Rens GHMB, Sijbrandi W, van den Broek EGC, van der Aa HPA et al. Interventions to improve functioning, participation, and quality of life in children with visual impairment: a systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2019 Jul-Aug;64(4):512-557. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.01.010. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30703405.
14. Elsmann EBM, Koel M, van Nispen RMA, van Rens GHMB. Quality of life and participation of children with visual impairment: comparison with population reference scores. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2021 Jun 1;62(7):14. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.7.14>.
15. Elsmann EBM, Peeters CFW, van Nispen RMA, van Rens GHMB. Network Analysis of the Participation and Activity Inventory for Children and Youth (PAI-CY) 7–12 Years with Visual Impairment. *Transl Vis Sci Technol.* 2020 May 19;9(6):19. doi: 10.1167/tvst.9.6.19. PMID: 32821516; PMCID: PMC7409088.
16. Evans JR, Morjaria P, Powell C. Vision screening for correctable visual acuity deficits in school-age children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 15;2(2):CD005023. doi: 10.1002/14651858.CD005023.pub3. PMID: 29446439; PMCID: PMC6491194.
17. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.* 2021 Feb;9(2):e144-e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7. Epub 2020 Dec 1. Erratum in: *Lancet Glob Health.* 2021 Apr;9(4):e408. PMID: 33275949; PMCID: PMC7820391.
18. Ghasemi Fard F, Mirzaie H, Hosseini SA, Riazi A, Ebadati A. Vision-related tasks in children with visual impairment: a multi-method study. *Front Psychol.* 2023 Jul 13;14:1180669. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1180669. Erratum in: *Front Psychol.* 2023 Dec 06;14:1331551. PMID: 37519380; PMCID: PMC10374319.
19. Grzybowski A, Nowak MS. The review of refractive studies of nonadults in Poland. *Acta Ophthalmologica.* 2018;96(6):755-e756. doi: 10.1111/aos.13666.
20. Guerrero MD, Barnes JD, Chaput JP, Tremblay MS. Screen time and problem behaviors in children: exploring the mediating role of sleep duration. *International Journal Of Behavioral Nutrition And Physical Activity.* 2019;16(1):105. doi: 10.1186/s12966-019-0862-x.
21. Kanclerz P, Przewlocka K. Results of refractive error screening of Polish schoolchildren aged 6 to 14 years. *Przegl Lek.* 2019;76:468-71.
22. Löfstedt P, García-Moya I, Corell M, Paniagua C, Sandoval O, Välimaa R, et al. School Satisfaction and School Pressure in the WHO European Region and North America: An Analysis of Time Trends (2002–2018) and Patterns of Co-occurrence in 32 Countries. *J Adolesc Heal.* 2020;66(6):S59-69. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.03.007408>.
23. Metwally AM, El-Sonbaty MM, El Etreby LA, Salah El-Din EM, Abdel Hamid N, Hussien HA, Hassanin AM, Monir ZM. Impact of National Egyptian school feeding program on growth, development, and school achievement of school children. *World J Pediatr.* 2020;16(4):393-400. doi: 10.1007/s12519-020-00342-8.
24. Pearce A, Hope S, Griffiths L, Cortina-Borja M, Chittleborough C, Law C. Childhood Obesity and Weight Gain What if all children achieved WHO recommendations on physical activity? Estimating the impact on socioeconomic inequalities in childhood overweight in the UK Millennium Cohort Study. *WHO.* 2019;(December 2018):134-147.
25. Peresyphkina T. Ways to improve the system of medical providing of pupils in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie.* 2020;73(10):2261-2264.
26. Pirindhavellie GP, Yong AC, Mashige KP, Naidoo KS, Chan VF. The impact of spectacle correction on the well-being of children with vision impairment due to uncorrected refractive error: a systematic review. *BMC Public Health.* 2023 Aug 18;23(1):1575. doi: 10.1186/s12889-023-16484-z. PMID: 37596579; PMCID: PMC10436410.
27. UN General Assembly. Resolution adopted by the General Assembly on 23 July 2021. 75/310. Vision for Everyone: accelerating action to achieve the Sustainable Development Goals. July 26, 2021. <https://undocs.org/en/A/RES/75/310> (accessed Sept 1, 2021).

Отримано/Received 04.07.2024

Рецензовано/Revised 14.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.07.2024 ■

Information about authors

Natalia Medvedovska, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Scientific Coordination Department of the Presidium of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: medvedovsky@ukr.net, sci_coord@amnu.gov.ua; phone: +380 (66) 100-48-94, +380 (44) 489-60-98; <https://orcid.org/0000-0003-3061-6079>

Liubov Denysiuk, PhD in Medicine, Head Doctor of the Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine; e-mail: eye_ec@health.kiev.ua; phone: +380 (44) 408-28-33; Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7073-7364>

Nataliya Bondarenko, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Nutritional Problems and Somatic Diseases of Infants, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: urabondarenko151@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7982-0970>

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

N.V. Medvedovska¹, L.I. Denysiuk^{2,3}, N.Yu. Bondarenko⁴

¹National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Eye Microsurgery Center", Kyiv, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The priority of organizational improvement of preventive vector in the system of intersectoral interaction for the preservation of children's eye health

Abstract. Background. The relevance of the study is due to a need to apply a comprehensive differentiated approach to the organization of preventive diagnostic examinations and monitoring the formation of visual functions in children of various ages in the difficult conditions of hostilities on the territory of our country. Children's health remains a strategic task for the formation of Ukraine's defense capabilities in the future. Full vision is necessary for the formation of a physically healthy and socially adapted personality, good quality of life, learning, working capacity, both in childhood and in working age. In difficult domestic conditions and taking into account the forecast calculations of international experts, which testify to the formed trends towards the growth of ophthalmic pathology, the research on the implementation of modern organizational approaches to the formation of healthy visual functions from childhood is gaining relevance. The purpose of the study was to justify the use of systemic measures of intersectoral interaction to preserve the eye health of children. **Materials and methods.** The materials for the study were the results of a sociological survey of doctors who provide medical and preventive care to children at outpatient and polyclinic basis (a total of 504 questionnaires were analyzed). The procedure of filling out the questionnaires required anonymity and the prior voluntary verbal consent of the doctors to participate in the study. The research methods were sociological survey, analytical synthetic, content analysis, systemic approach and systemic analysis, medical statistical (calculation of representativeness and reliability of sociological research results). **Results.** The need for justified organizational improvement in the preventive approach to preserving visual functions in children has been pro-

ven. The algorithm of preventive intervention, based on organizational, diagnostic, treatment and preventive measures, is primarily focused on the cooperation of family doctors, family pediatricians, pediatric ophthalmologists and secondary medical staff of medical and educational institutions when introducing modern regular medical and preventive technologies, identifying risk factors and conducting effective supervision of the formation of visual functions in children of various ages, will contribute to the early detection of possible vision disorders for the timely implementation of the necessary treatment and preventive measures. Most interviewed doctors of the outpatient polyclinic level expressed the feasibility of introducing regular systemic supervision of visual functions in preschool and school-age children in the context of implementing state preventive programs to preserve vision from childhood in Ukraine. **Conclusions.** The medical and social importance of preserving eye health from childhood requires organizational improvement of a preventive approach whose introduction will contribute to the early detection of risk factors, early signs and manifestations, the implementation of the necessary medical and preventive measures, timely diagnosis, correction and treatment of diseases of the eye and its accessory parts in children. The obtained results open the prospect of establishing systemic intersectoral interaction in the planning and implementation of measures of comprehensive programs to prevent the development of ophthalmic pathology among children of various ages.

Keywords: ophthalmic pathology; organization of medical care; interdisciplinary interaction; children's population; organizational improvement of the preventive approach



Мітюряєва-Корнійко І.О.¹, Бурлака Є.А.¹, Клець Т.Д.¹, Панченко О.А.², Кабанцева А.В.², Бардась Д.С.¹

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

²ДЗ «Науково-практичний медичний реабілітаційно-діагностичний центр МОЗ України», м. Київ, Україна

Порівняльна оцінка терапевтичного ефекту комплексних схем лікування та реабілітації при гострих респіраторних інфекціях із включенням імунорегулюючих і заспокійливих засобів у дітей 6 місяців — 6 років на фоні стресових розладів в умовах воєнного стану в Україні

Резюме. *Актуальність.* Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) — одна з найбільш поширених груп захворювань у практиці лікаря-педіатра. Стресові фактори впливають на імунну систему, знижуючи її ефективність, і безпосередньо впливають на нервову систему, призводячи до виникнення таких її порушень, як зміни сну, розвиток посттравматичного стресового розладу, зниження якості життя, особливо протягом останніх років в умовах воєнного часу в Україні. Останнє вимагає впровадження і вдосконалення комплексних терапевтичних підходів для посилення коротко- і довготривалого ефекту щодо стану здоров'я наймолодших дітей. **Мета:** підвищити ефективність лікування та реабілітації дітей наймолодшої вікової групи (6 міс. — 6 років), хворих на ГРІ на фоні стресових розладів воєнного стану в Україні, шляхом використання комплексних схем терапії з включенням імунорегулюючих (препарат з імунорегулюючими властивостями у своєму складі містив комплекс надмалих доз розведень антитіл до гамма-інтерферону, антитіл до гістаміну, антитіл до CD-4) і заспокійливих (препарат із заспокійливими властивостями — до мозкоспецифічного білка S-100) засобів. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 119 дітей віком від 6 міс. до 6 років, які мали ≥ 5 епізодів ГРІ (55 %) протягом попереднього року і постійно проживали майже на всій території України (Київ, Харків, Львів, Дніпро, Запоріжжя, Одеса, Кропивницький, Вінниця, Кривий Ріг, Житомир, Черкаси, Полтава, Суми, Бердичів, Ромни, Біла Церква). Дослідження виконане в рамках програми спостереження в амбулаторних умовах за дітьми з різними гострими проявами ГРІ на фоні стресового ураження нервової системи, які приймали препарати з імунорегулюючими властивостями (схема (1)) і ці ж препарати разом із засобом із заспокійливим ефектом (схема (1+2)). Препарат з імунорегулюючими властивостями у своєму складі містив комплекс надмалих доз розведень антитіл до гамма-інтерферону, антитіл до гістаміну, антитіл до CD-4, а препарат із заспокійливими властивостями — до мозкоспецифічного білка S-100. Період спостереження: жовтень — грудень 2023 р. Статистична обробка результатів проводилась за допомогою програми GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA). **Результати.** Комбінований терапевтичний підхід за схемою (1+2) мав вірогідно кращий вплив на лихоманку, тривалість субфебрилітету, біль у горлі, нежить, симптоми бронхіту, прояви респіраторної інфекції, оцінені за Вісконсінським опитувальником, а також на розлади стресу, сну і зміни якості життя на 5-ту добу лікування і через 1 міс. спостереження. Порівняльна оцінка лікування за схемою (1) і схемою (1+2) показала вірогідну різницю на користь ефективності останньої, що забезпечується її додатковою заспокій-

ливою і протитривожною дією, результатом чого є безпосередній позитивний вплив на стрес-індуковані порушення з боку нервової системи й опосередкований — на імунну відповідь, що в цілому підвищує ефективність вирішення проблеми лікування ГРІ у дітей віком 6 міс. — 6 років, які протягом 2,5 років постійно перебували в скрутних соціально-економічних і психотравмуючих умовах воєнного стану в Україні. Аналіз задоволеності ефектом лікування за міжнародною шкалою IMOS протягом періоду спостереження засвідчив позитивні результати й високий рівень оцінки як батьками, так і лікарями. **Висновки.** Використання в комплексній терапії комбінації засобів з імунокоригуючими й заспокійливими властивостями показало їх високу ефективність із взаємним посиленням дії у лікуванні та реабілітації дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ, та коригуванні стресових розладів, що виникають в умовах воєнного стану в Україні.

Ключові слова: діти дошкільного віку; гострі респіраторні інфекції; стресові розлади; імунокорекція; заспокійлива терапія; реабілітація; порівняння ефективності; війна в Україні; широкомасштабне дослідження

Вступ

Широкомасштабна війна в Україні, яка триває з лютого 2022 року, формує в дітей досвід, який різко суперечить їхнім вродженим потребам у розвитку та праву на виховання в безпечному й передбачуваному середовищі. Це призводить до значних негативних наслідків для психічного і соціального благополуччя дітей і потребує комплексного і багаторівневого підходу [1].

За майже 2,5 роки війни в Україні гострі стресові прояви перейшли в хронічні, причому, за даними українських гігієністів [2], у школярів у 2023 р. порівняно з 2022-м визначається скорочення тривалості сну на 6,4 %, ознаки посттравматичного стресового розладу (ПТСР) має кожна 10-та дитина, тривожність — 10,5 %, а депресію — 26,4 %.

Зростання в Україні кількості дітей з проявами стресових розладів, які призводять до тяжких ускладнень і захворювань і потребують реабілітаційно-абілітаційних методів надання медичної та соціальної допомоги, створює глобальну економічну проблему в галузі охорони здоров'я.

Велику занепокоєність викликає стан психічного здоров'я наймолодших дітей віком 1–6 років, оскільки лікарі й батьки майже в кожній дитини відзначають стресові прояви на емоційному, когнітивному й поведінковому рівнях. Відомо, що в цьому віковому періоді анатомо-фізіологічні особливості незрілого психоневрологічного реагування дітей визначають неможливість осмислення і довготривалого експліцитного запам'ятовування травмуючих подій. Однак саме їх здатність перехоплювати емоції батьків і тілесно зафіксувати (імпліцитна пам'ять) відчуття страху, тривоги, розгубленості сприяє збереженню негативного емоційного досвіду на все життя [3].

Відомо, що раннє дитинство (від 6 місяців до 6 років) — це критичний період для розвитку як імунної, так і нервової систем. У цей період діти особливо вразливі до дії психотравмуючих факторів стресу, які негативно впливають на імунні реакції організму, сприяють розвитку схильності до інфекцій, особливо до частих респіраторних захворювань, та їх тяжкого перебігу. Хронічний стрес, пов'язаний з війною, через активацію гормонів стресу, таких як кортизол, пригнічує функцію імунних клітин [4]. В останніх публікаціях доведено, що стресові ситуації в дитинстві призводять до затримки когнітивного розвитку, розвитку астми, по-

яви частих інфекційних захворювань, різноманітних соматичних скарг, зміни маси тіла і порушень сну [5]. Дія таких факторів у дитинстві навіть призводить до пошкодження генетичного апарату клітин через прискорену ерозію теломер, яка має зв'язок з розвитком вікових захворювань і передчасним старінням організму [6], тобто потребує необхідного контролю.

Несприятливий вплив навколишнього середовища (особливо війни та численних стресів, пов'язаних з нею) може призвести до епігенетичних змін, які негативно впливають на розвиток і функціонування майже всіх органів [2]. Увесь тривалий період з першого року життя аж до дошкільного віку в дітей є особливо вразливим щодо впливу негативних факторів навколишнього середовища, оскільки незрілість та активний розвиток нервової, дихальної та імунної систем призводять до їх більш генералізованого ураження та багатопланового реагування організму на поширені інфекційні чинники й розвиток складних хронічних захворювань [7]. Розуміння цих процесів є необхідним для розробки лікування та реабілітації, що спрямовані на зниження поширеності захворювань, відновлення життєдіяльності та подальшої працездатності.

Серед важливих підходів, які можуть покращити ситуацію, є удосконалення ефективності різних лікувальних та реабілітаційних стратегій надання медичної допомоги найменшим дітям, хворим на ГРІ на фоні стресових розладів в умовах воєнного стану в Україні, вивчення особливостей розвитку та корекції яких є актуальним сучасним питанням профілактичного напрямку педіатрії.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування та реабілітації дітей наймолодшої вікової групи (6 міс. — 6 років), хворих на ГРІ на фоні стресових розладів воєнного стану в Україні, шляхом використання комплексних схем терапії з включенням імунокорективів і заспокійливих засобів.

Матеріали та методи

Відповідно до дизайну широкомасштабного мультицентрового рандомізованого дослідження в нього включено 119 дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ, які мали ≥ 5 таких епізодів (55 %) у попередньому році за даними ретроспективного аналізу медичних карт і постійно проживали протягом 2,5 років в умовах воєнного стану в Україні (а саме у Києві, Харкові, Львові, Дніпрі, Запоріжжі, Одесі, Кропивницькому,

Вінниці, Кривому Розі, Житомирі, Черкасах, Полтаві, Сумах, Бердичеві, Ромнах, Білій Церкві). Дослідження виконане в рамках програми спостереження в амбулаторних умовах за дітьми з різними гострими проявами ГРІ на фоні стресового ураження нервової системи з включенням до стандартної терапії препаратів з імунотропними властивостями (схема (1)) та додатково — із заспокійливими властивостями (схема (1+2)). Препарат з імунотропними властивостями містив комплекс надмалих доз розведень антитіл до гамма-інтерферону, антитіл до гістаміну, антитіл до CD4, а препарат із заспокійливими властивостями — до мозкоспецифічного білка S-100. Імунотропний препарат призначався переважно за такою схемою: перші 2 години препарат приймали кожні 30 хв, потім протягом першої доби — ще 3 таблетки через рівні проміжки часу, а надалі препарат приймають по 1 таблетці 3 рази на добу до 5-ї доби включно. Заспокійливий препарат переважно призначався за схемою: по 1 таблетці 3 рази на день тривалістю до місяця. Період спостереження: жовтень 2023 р. — грудень 2023 р. Оцінка зміни кількості й характеру симптомів ГРІ та стресових розладів проводилась на фоні прийому засобів на 5-ту добу лікування і через 1 міс. спостереження.

Огляд дітей та опитування батьків, які підписували інформовану згоду, проводили педіатри. До дослідження були включені діти з легкими й середніми формами тяжкості ГРІ і з негативними результатами тестування на COVID-19, які постійно проживали на відповідних територіях.

Реєстрація вираженості проявів ГРІ проводилась з використанням Вісконсінського опитувальника. Використовували міжнародну 5-бальну шкалу наявності симптомів бронхіту, яка включала оцінку кашлю, мокротиння, болю в грудях при кашлі, диспное, дихальних хрипів при аускультатії, зникнення апетиту, головного болю, блювання і діареї. Фіксація суб'єктивних ознак ГРІ включала: наявність лихоманки, субфебрилітету, нежиті, болю в горлі.

Валідизована оцінка проявів стресових розладів і якості життя для дітей 6 міс. — 6 років включала: проблеми з харчуванням, мовленнєвим розвитком, сном, нічні жахи, тики, посмикування, повернення до поведінки минулого періоду, злість, дратівливість, тривожність, неконтрольований плач, тремтіння, неможливість залишатись на самоті тощо. Скринінг ПТСП проводився опитуванням батьків дітей за блоком PCL-5. Для виявлення різних розладів сну в дитини використовували анкету SDSC для батьків. Задоволеність ефективністю терапії з боку батьків і лікарів та оцінку переносимості лікування проводили за міжнародною шкалою IMOS.

Статистична обробка даних проводилась з використанням програми GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA). Для порівняння незалежних вибірок з ненормальним розподілом використовували тест Манна — Уїтні, а для залежних — Вілкоксона. Категоріальні величини порівнювали, застосовуючи тест χ^2 , точний двосторонній критерій Фішера. Дані подані як середнє значення \pm стандартна

помилка середнього значення (mean \pm SEM), відсоткове співвідношення. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p = 0,05$.

Результати

Оцінка ефективності лікування та реабілітації дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) за респіраторними симптомами

Обстежено 119 дітей, які часто хворіють, віком 6 міс. — 6 років, 55 % яких мали ≥ 5 епізодів ГРІ протягом попереднього року. Серед обстежених були 61 (51 %) хлопчик і 58 (49 %) дівчаток ($p > 0,05$). Середній вік обстежених дітей становив $3,89 \pm 0,13$ року: у хлопчиків — $3,91 \pm 0,20$ року, у дівчаток — $3,87 \pm 0,15$ року ($p > 0,05$).

Виявлено, що на 1-му візиті діти, яким у подальшому призначали терапію з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали практично однаковий бал інтенсивності кашлю ($1,66 \pm 0,10$ і $1,72 \pm 0,14$ відповідно, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу показник кашлю в групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), становив $0,96 \pm 0,58$ бала, а в тих, хто отримував його за схемою (1+2) — $0,35 \pm 0,19$ бала ($p < 0,05$), що доводить вищу ефективність схеми (1+2). Через 1 міс. після початку спостереження кашлю в обох досліджуваних групах не виявлено (рис. 1А).

Виділення мокротиння оцінювали на 1-му візиті, на 5-ту добу і через 1 міс. На 1-му візиті діти, які лікувались з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали схожі вказані показники ($1,14 \pm 0,20$ бала і $1,02 \pm 0,14$ бала відповідно, $p > 0,05$). Під час контролю на 5-ту добу терапії виділення мокротиння в дітей, які отримували лікування за схемою (1), становило $0,52 \pm 0,12$ бала, а в тих, кого лікували за схемою (1+2), — 0 балів ($p < 0,05$), що доводить вищу ефективність схеми (1+2). Через 1 міс. після початку спостереження мокротиння в обох досліджуваних групах не виявлено (рис. 1Б).

Дихальні хрипи реєстрували на 1-му візиті, 5-ту добу і через 1 міс. Так, результати обстеження показали, що на 1-му візиті діти, які в подальшому отримували лікування за схемою (1) або схемою (1+2), мали майже однакові показники ($1,19 \pm 0,22$ бала і $1,38 \pm 0,19$ бала відповідно, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу наявність дихальних хрипів у дітей, як отримували лікування за схемою (1), становила $0,39 \pm 0,14$ бала, а в дітей, яких лікували за схемою (1+2), — $0,16 \pm 0,05$ бала, отже, виявлено тенденцію до зниження, але різниця не вірогідна ($p > 0,05$). Через 1 міс. після початку спостереження дихальні хрипи в обох досліджуваних групах були відсутні (рис. 1В).

Наступним оцінюваним симптомом бронхіту було диспное. На 1-му візиті діти, які в подальшому отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали схожі показники ($1,14 \pm 0,21$ бала і $1,09 \pm 0,19$ бала відповідно, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу симптом диспное в групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), становив $0,51 \pm 0,11$ бала, а в тих, кого лікували за схемою (1+2), — 0 балів, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,05$). Че-

рез 1 міс. після початку спостереження диспное в обох досліджуваних групах не було (рис. 1Г).

Проведену оцінку динаміки болю у грудях при кашлі. На 1-му візиті діти, які в подальшому отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали практично однаковий показник ($0,67 \pm 0,15$ бала і $0,66 \pm 0,13$ бала відповідно, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування прояв болю у грудях при кашлі в дітей, яким призначили схему (1), становив $0,22 \pm 0,08$ бала, а в тих, кому призначили схему (1+2), — 0 балів, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,05$). Через 1 міс. після початку спостереження в обох досліджуваних групах біль у грудях при кашлі не відзначався (рис. 1Д).

Оцінка головного болю на 1-му візиті в дітей, у яких використовували схему (1) або схему (1+2), свідчить, що діти мали майже однакові показники ($1,81 \pm 0,26$ бала і $1,62 \pm 0,21$ бала відповідно, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування показник головного болю в групі дітей, яким призначили схему (1), становив $1,04 \pm 0,25$ бала, а в групі, якій призначили схему (1+2), — $0,11 \pm 0,05$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,05$). Цікаво, що через 1 міс.

після початку спостереження в групі дітей, які отримували схему (1), показник становив $1,07 \pm 0,21$ бала, а в групі, що отримувала схему (1+2), — 0 балів, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2), особливо в довгостроковій перспективі ($p < 0,05$) (рис. 1Е).

Оцінка зниження апетиту на 1-му візиті в дітей, які лікувались з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мала майже однакові показники ($1,81 \pm 0,17$ бала і $1,60 \pm 0,13$ бала відповідно, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування цей симптом у дітей, які отримували терапію за схемою (1), становив $1,180 \pm 0,21$ бала, а в тих, кому призначили схему (1+2), — $0,56 \pm 0,10$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,05$). Важливо вказати, що через 1 міс. після початку спостереження у групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), показник становив $0,93 \pm 0,25$ бала, а в групі, що отримувала лікування за схемою (1+2), — 0 балів, що вказує на вищу ефективність схеми також у довгостроковій перспективі ($p < 0,05$) (рис. 1Є).

Оцінено динаміку проявів діареї та блювання. На 1-му візиті діти, які надалі отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали незначну зустрічальність проявів діареї ($0,08 \pm 0,05$ бала

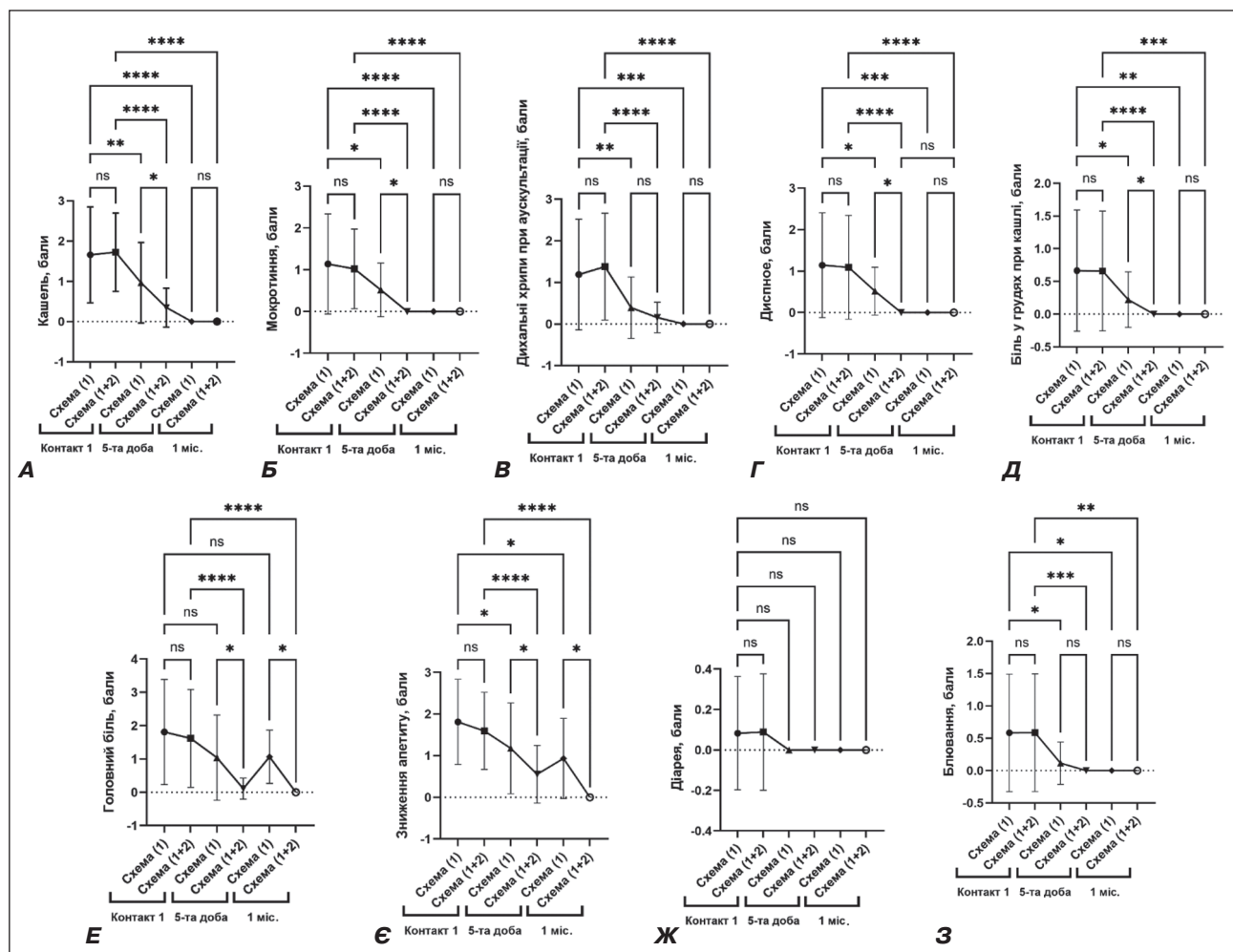


Рисунок 1. Динаміка впливу лікування дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) на симптоми бронхіту

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

і $0,09 \pm 0,02$ бала, $p > 0,05$). На 5-ту добу лікування і через 1 міс. вона в усіх обстежуваних не була виявлена (рис. 1Ж). При оцінці блювання на 1-му візиті діти, які в подальшому отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали однакові показники ($0,58 \pm 0,15$ бала і $0,59 \pm 0,13$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування і через 1 міс. в усіх обстежуваних блювання не виявлено (рис. 13).

Оцінка динаміки респіраторних симптомів з використанням Віконсінського опитувальника проводилась на 5-ту добу лікування за категоріями «без змін», «трохи краще» «помітно краще», «значно краще». Виявлено позитивну динаміку відсоткового співвідношення при порівнянні дітей, які отримували схему (1+2) і схему (1): «без змін» — 15 % проти 3 % ($p < 0,01$) відповідно, «трохи краще» — 32 % проти 7 % ($p < 0,01$) відповідно, «помітно краще» — 28 % проти 18 % ($p < 0,01$) відповідно, «значно краще» — 25 % проти 72 % ($p < 0,01$) відповідно (рис. 2).

Аналіз ефективності застосованих схем терапії за такими скаргами, як лихоманка, субфебрилітет, нежить,

біль у горлі, показав таке. На 1-му візиті лихоманка була майже в однаковій кількості дітей, яких лікували за схемою (1) і схемою (1+2) — 73 і 72 % ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що лихоманку мали 34 % дітей, які отримували лікування за схемою (1), і 5 % тих, кого лікували за схемою (1+2) ($p < 0,01$). В усіх обстежуваних через 1 міс. після початку спостереження лихоманка не відзначалась (рис. 3А).

На 1-му візиті субфебрилітет відзначався у 27 % дітей, які надалі отримували схему (1), і 28 % тих, хто отримував схему (1+2) ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що цей симптом мали 5 % дітей, які лікувались за схемою (1), і 0 % тих, які лікувались за схемою (1+2) ($p < 0,01$). Через 1 міс. після початку спостереження субфебрилітет не відзначався у всіх дітей (рис. 3Б).

До скарг, які було оцінено на фоні проведеної терапії, віднесено нежить і біль у горлі. На 1-му візиті нежить мали 56 % дітей, яких лікували за схемою (1), і стільки ж тих, яких лікували за схемою (1+2) ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що нежить мали 23 % дітей, яким призначалась схема (1), і 12 % тих, яким призна-

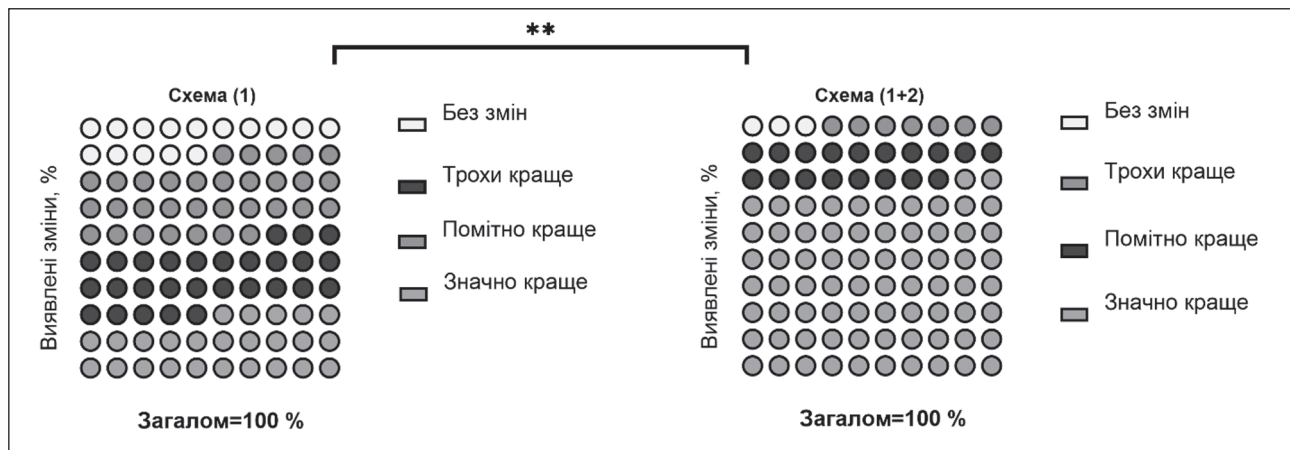


Рисунок 2. Динаміка ефективності терапії дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) за Віконсінським опитувальником оцінки респіраторних симптомів на 5-ту добу спостереження

Примітка: ** — $p < 0,01$.

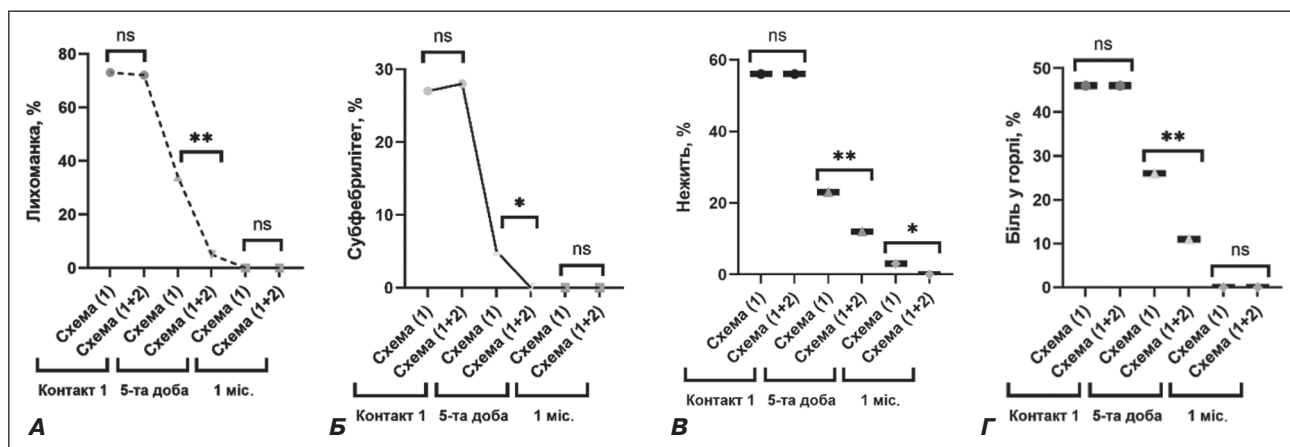


Рисунок 3. Динаміка впливу лікування дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) на показники загальноінтоксикаційного синдрому (лихоманку, субфебрилітет), нежить, біль у горлі

Примітка: ** — $p < 0,01$.

чали схему (1+2) ($p < 0,01$). Цікаво, що через 1 міс. після початку лікування нежить зберігалась у 3 % дітей, які отримували схему (1), і 0 % тих, які отримували схему (1+2) ($p < 0,05$) (рис. 3В). На 1-му візиті біль у горлі відзначалась майже в половині хворих дітей (46 %), у яких використовували схему (1), і 46 % тих, яким призначали схему (1+2) ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що цей симптом мали 26 % дітей, які отримували лікування за схемою (1), і 11 % тих, які отримували лікування за схемою (1+2) ($p < 0,01$). В усіх обстежуваних через 1 міс. після початку спостереження біль у горлі не відзначався (рис. 3Г).

Треба зазначити, що як схема (1), так і схема (1+2) показали високу ефективність при призначенні анти-

біотикотерапії у випадках, коли вона мала клінічне й лабораторне обґрунтування. Так, на 1-му візиті частота застосування антибактеріальних препаратів була майже однаковою — 3,1 % у дітей, які отримували лікування як за схемою (1), так і за схемою (1+2). На 5-ту добу кількість хворих на ГРІ дітей, у яких виникла необхідність використання антибіотиків, підвищилась до 5,7 % для тих, які отримували лікування за схемою (1), і до 6 % — для тих, які отримували лікування за схемою (1+2). Тобто незалежно від схеми лікування тільки у 2,6–2,9 % ($p < 0,05$) пацієнтів виникали під час лікування ускладнення, які потребували додаткового призначення антибіотиків (рис. 4).

Оцінка ефективності лікування та реабілітації дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) за симптомами порушень з боку нервової системи

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

Встановлено, що, незважаючи на різноманітність інтенсивності впливу факторів воєнного стресу по всій території України, за результатами 1-го огляду хворих на ГРІ дітей віком 6 міс. — 6 років і за результатами опитування батьків сумарний показник стресового розладу був досить високим і становив 63 % зустрічальності. Виявлено, що на 1-му візиті рівень стресового розладу в дітей, які лікувались за схемою (1) і схемою (1+2), становив $1,29 \pm 0,07$ бала і $1,14 \pm 0,11$ бала відповідно ($p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу спостереження сумарний показник стресового розладу у групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), становив $1,00 \pm 0,07$ бала, а в тих, яким призначали схему (1+2), — $0,68 \pm 0,05$ бала ($p < 0,05$), що доводить її вищу ефективність. При контрольному обстеженні через 1 міс. встановлено, що показник стресового розладу знизився у групі дітей, яким призначено схему (1), і становив $0,76 \pm 0,12$ бала, а в тих, кому було призначено схему (1+2), — $0,39 \pm 0,04$ бала ($p < 0,05$), що доводить її вищу ефективність у довготривалій перспективі (рис. 5А).

Ознаки ПТСР за опитувальником PSL-5 оцінено на 1-му візиті та через 1 міс. Так, на 1-му візиті прояви ПТСР виявлено у 8 % дітей дошкільного віку, які отримували схему (1), і 8 % дітей, які лікувались за схемою (1+2) ($p > 0,05$). Через 1 міс. було встановлено, що ПТСР наявний у 3 % дітей, у яких використовували схему (1), і ознаки його були зовсім відсутні у хворих, яких лікували за схемою (1+2), що доводить її вищу ефективність у довгостроковій перспективі (рис. 5Б).

Важливим симптомом, що є безпосередньою ознакою наявності по-

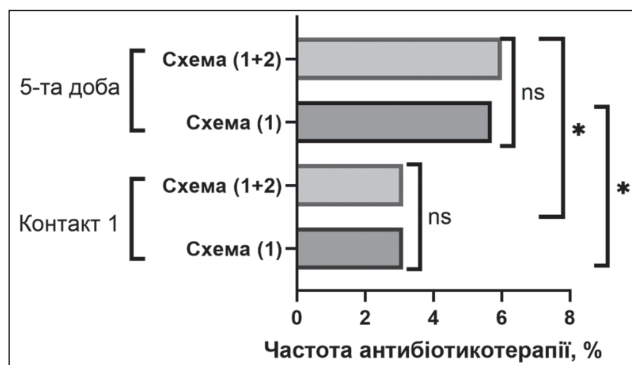


Рисунок 4. Частота призначення антибіотикотерапії дітям 6 міс. — 6 років, хворим на ГРІ на фоні стресових розладів війни, які отримували схеми (1) і (1+2)

Примітка: * — $p < 0,05$.

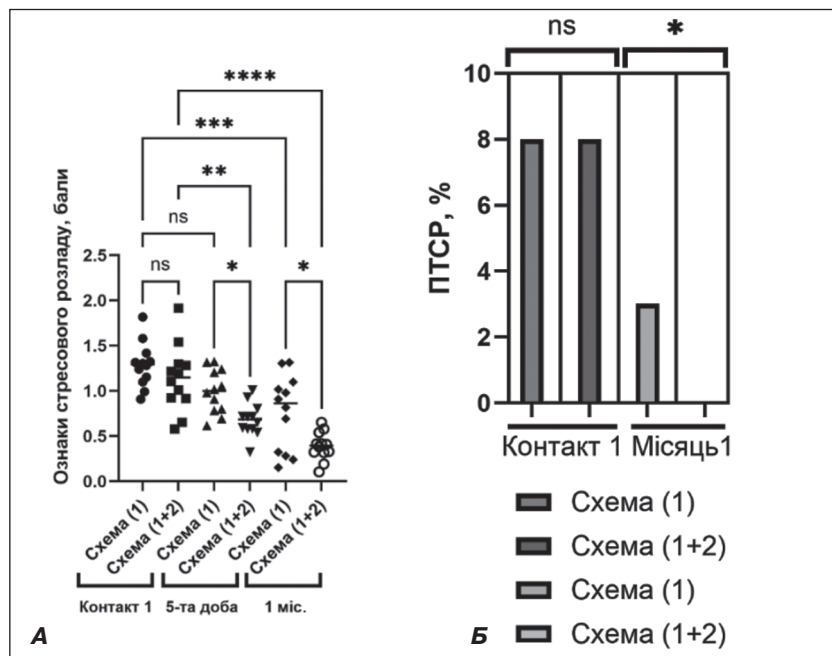


Рисунок 5. Динаміка ефективності реабілітаційної терапії дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) щодо симптомів стресового розладу (А) і ПТСР (Б)

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

рушень з боку нервової системи, особливо в умовах воєнного стану в Україні, є зміни сну. Патологія сну доведена більше ніж у половини хворих дітей віком 6 міс. — 6 років (51 %). Його розлади за міжнародним опитувальником SDSC виявлено при 1-му контакті майже в половини (51 %) обстежених дітей віком 6 міс. — 6 років, які отримували в подальшому лікування за схемою (1), і в половини (50 %) тих, які далі лікувались за схемою (1+2) ($p > 0,05$). При оцінці через 1 міс. встановлено, що проблеми зі сном залишились у 22 % дітей, які отримували лікування за схемою (1), і тільки в 3 % дітей, у яких використовували схему (1+2) ($p < 0,01$), що доводить вищу ефективність останньої в довгостроковій перспективі (рис. 6).

Рівень якості життя визначили під час 1-го контакту у хворих малюків, які надалі отримували лікування за схемою (1): незадовільний — 64 %, добрий — 23 %, відмінний — 13 %. Щодо дітей, яким призначалась схема (1+2), розподіл відповідей був майже таким самим: незадовільний — 64 %, добрий — 25 %, відмінний — 11 %. Вірогідної різниці між двома групами не виявлено ($p > 0,05$). Через 1 міс. спостереження оцінка показала, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), якість життя була такою: незадовільна — 1 %, добра — 12 %, відмінна — 83 % (покралась у 6,4 раза), а в дітей, яким призначена схема (1+2), незадовільна — 0 %, добра — 0 %, відмінна — 100 % (покралась у 9 разів) ($p < 0,01$) (рис. 7).

Оцінка переносимості лікування і задоволеності результатами призначення препаратів у дітей

6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемою (1) і схемою (1+2) з боку батьків і лікарів згідно з міжнародною шкалою IMOS

Аналіз переносимості препаратів з погляду батьків проведено на 5-ту добу лікування. У дітей, яким призначали схему (1), отримано такі оцінки: 5 балів — 53 %, 4 бали — 42 %, 3 бали — 5 %, а в дітей, які отримували лікування за схемою (1+2), результати були дещо кращими: 5 балів — 65 %, 4 бали — 34 %, 3 бали — 1 % ($p < 0,05$). Через 1 міс. спостереження за дітьми встановлено, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), його переносимість за оцінкою батьків покращилась у цілому на 23 %: 5 балів — 76 %, 4 бали — 19 %, 3 бали — 5 %; у дітей, яким призначена схема (1+2), — у цілому на 24 %: 5 балів — 89 %, 4 бали — 11 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,01$). Показники груп схеми (1) і схеми (1+2) на 5-ту добу і через 1 міс. вірогідно різняться ($p < 0,01$) (рис. 8А).

Проведено реєстрацію задоволеності результатами призначення засобів лікування з боку лікарів. Так, на 5-ту добу терапії встановлено, що у хворих дітей, які отримували лікування за схемою (1), оцінка задоволеності ефективністю терапії була на рівні: 5 балів — 63 %, 4 бали — 33 %, 3 бали — 4 %; у дітей, яким призначали схему (1+2), вона була вищою: 5 балів — 75 %, 4 бали — 25 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,05$). При оцінці через 1 міс. встановлено, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), задоволеність ефективністю терапії була на такому рівні: 5 балів — 82 %, 4 бали — 18 %, 3 бали — 0 %; а в дітей, яким призначена схема (1+2), були ще більш високі бали: 5 балів — 95 %, 4 бали —

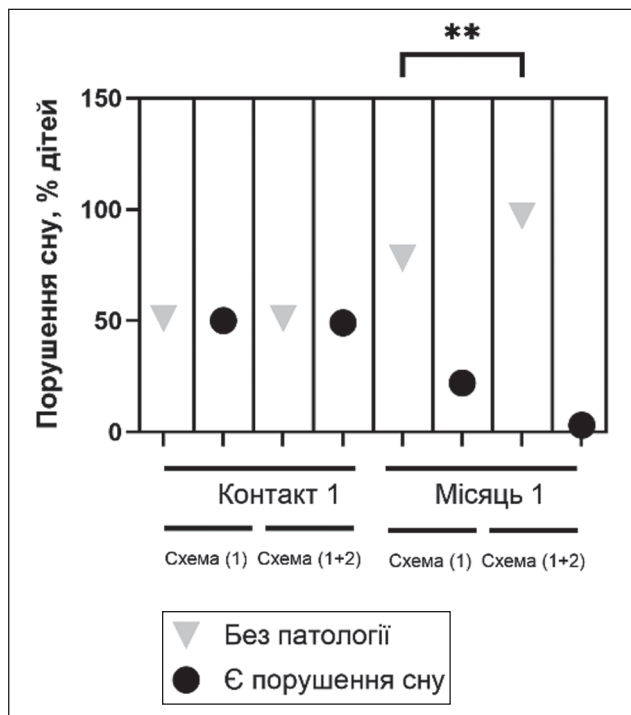


Рисунок 6. Динаміка ефективності реабілітаційної терапії дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) за наявності розладів сну

Примітка: ** — $p < 0,01$.

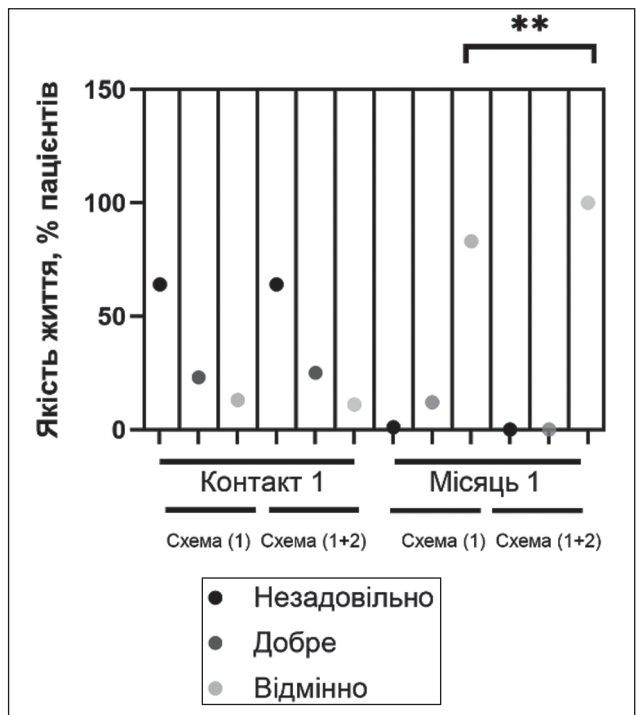


Рисунок 7. Динаміка ефективності реабілітаційної терапії дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами (1) і (1+2) за оцінкою якості життя

Примітка: ** — $p < 0,01$.

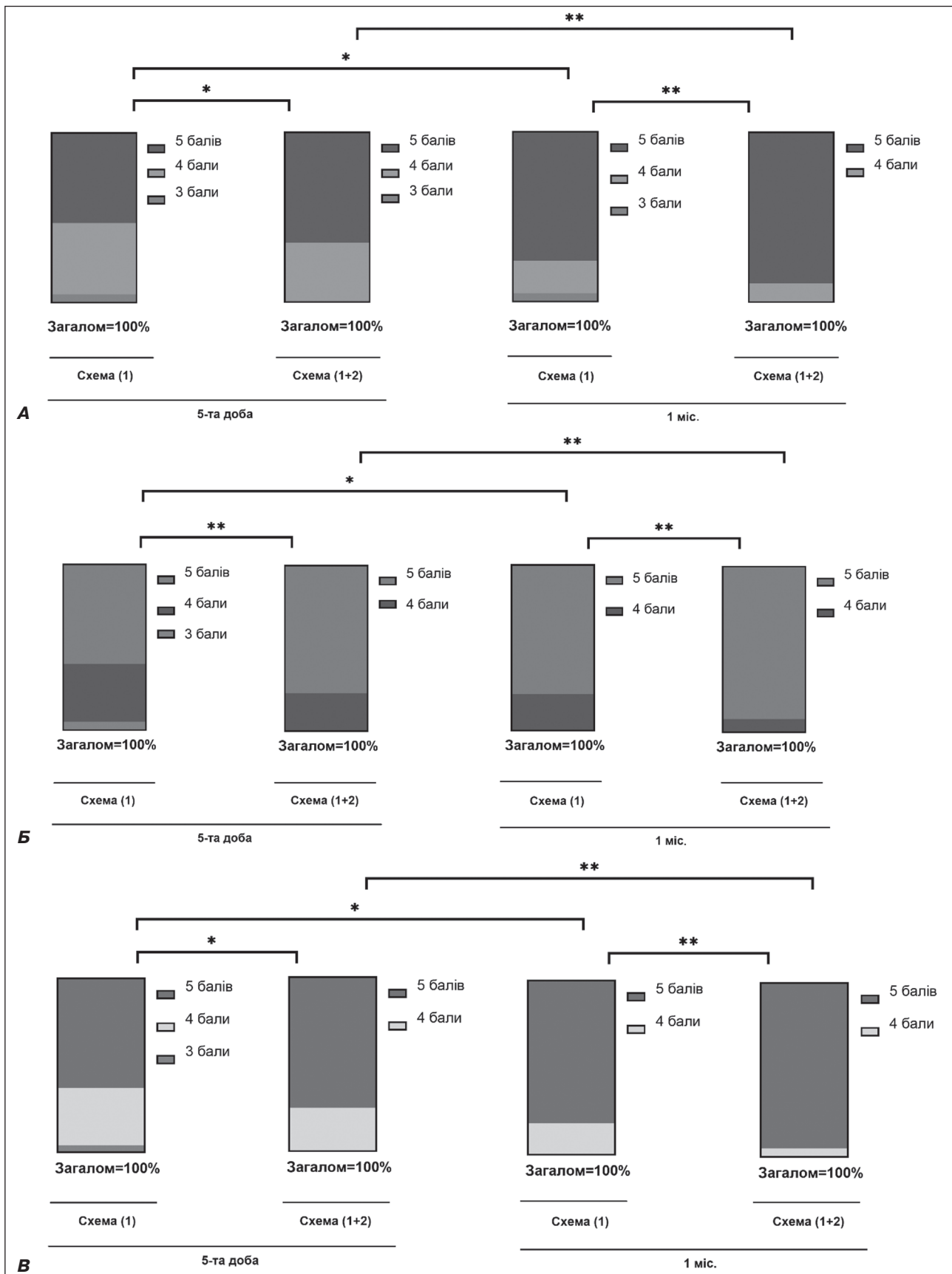


Рисунок 8. Оцінка за міжнародною шкалою IMOS батьками переносимості препаратів (А) і задоволеності лікарів (Б) і батьків (В) результатами їх призначення для дітей віком 6 міс. – 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, за схемами лікування (1) і (1+2)
 Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p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

5 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,01$). Показники груп схеми (1) і схеми (1+2) на 5-ту добу і через 1 міс. вірогідно різняться ($p < 0,01$) (рис. 8Б).

Оцінка батьками задоволеності результатами прийому дитиною призначених засобів на 5-ту добу лікування показала, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), були такі показники: 5 балів — 60 %, 4 бали — 30 %, 3 бали — 5 %; у дітей, яким була призначена схема (1+2), задоволеність була дещо вищою: 5 балів — 77 %, 4 бали — 23 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,05$). При спостереженні через 1 міс. виявлено, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), результати попереднього прийому препаратів батьками оцінені на такому рівні: 5 балів — 78 %, 4 бали — 22 %, 3 бали — 0 %; а в батьків дітей, яким призначена схема (1+2), був значний зсув відповідей у бік високих балів, а саме: 5 балів — 92 %, 4 бали — 8 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,01$). Показники груп схеми (1) і схеми (1+2) на 5-ту добу і через 1 міс. вірогідно різняться ($p < 0,01$) (рис. 8В).

Обговорення

Критичним у запобіганні розвитку ГРІ є стан імунної системи, що забезпечує функціонування імунітету. Імунітет є вродженим і адаптивним. Уроджений імунітет є першою лінією захисту організму. Він забезпечується фізичними бар'єрами (наприклад, шкірою) і біологічними рідинами, такими як бронхіальний секрет, соляна кислота шлункового соку, ферменти в слині та імунні клітини. Адаптивний імунітет — це система імунної відповіді на антигени, яка складається з клітинних і гуморальних ланок. Селезінка, тимус, кістковий мозок і лімфатичні вузли становлять імунну систему [8, 9].

Оскільки методів специфічної профілактики ГРІ не існує, окрім грипу А і В і респіраторної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, основним фактором вирішення цієї проблеми є пошук ефективних нетоксичних засобів для неспецифічної профілактики, зокрема підтримки імунітету й антиоксидантного ефекту [10–13].

Війна є частиною життя як дитячого, так і дорослого населення України протягом останніх років і основним стресовим фактором. Стрес — це природна реакція організму на вплив загрозливих для життя факторів, який може бути небезпечним для здоров'я. За науковою термінологією поняття «стрес» означає активацію взаємопов'язаних нейроендокринних ланцюгів [14], які мають вплив і на імунний статус, особливо незрілої дитини.

З одного боку, проявами стресу є різні розлади: від безсоння до апатії, від тикозних розладів чи заїкання до повернення до минулої стадії розвитку й поведінки [15], тобто кожна дитина демонструє свої особливості проявів. З другого боку, стреси, як гострі, так і тривалі, впливають на імунну систему. Встановлено, що на поверхні імунних клітин є рецептори, з якими можуть зв'язуватися гормони стресу, такі як адреналін, норадреналін і кортизол [15, 16]. Це може вплинути на те, як реагують імунні клітини. Різні імунні клітини мають різну кількість цих поверхневих рецепторів. Отже, гормони стресу можуть впливати сильніше на один

тип клітин, а слабше — на інший. Зокрема, оскільки природні кілери мають високу щільність цих рецепторів, стрес відбиватиметься насамперед на цих клітинах і трохи слабше — на В-лімфоцитах. Однак зміни не вплинуть на Т-кілери і Т-хелпери, і їхнє існування буде звичним під впливом стресу. Крім того, стрес і імунна система пов'язані з відповідями людини на стрес, такими як зміна режиму сну, харчова поведінка, перебування в закритому просторі, що також може мати опосередкований вплив на імунну систему [16].

Згідно з результатами досліджень [17], порушення сну призводить до підвищення рівня прозапальних цитокінів і зниження імунної відповіді. Так, дослідження показали, що підлітки, які сплять лише шість годин, частіше хворіють на грип, гастроентерит і гострі респіраторні захворювання, ніж їхні однолітки з нормальною тривалістю сну.

Останні дані вказують на те, що седативні препарати змінюють функції імунних клітин за допомогою кількох механізмів. Вплив седативних засобів на імунну функцію в першу чергу досліджували на нейтрофілах і макрофагах і меншою мірою — на лімфоцитах [18]. Антиген-1, пов'язаний з функцією лімфоцитів (LFA-1), — це молекула адгезії, яка відіграє центральну роль у регуляції імунної функції лімфоцитів, включно з продукцією інтерлейкіну-2 (IL-2) і проліферацією лімфоцитів. У попередніх клінічних дослідженнях повідомляли, що засоби, які мають седативний ефект, знижували рівень IL-2 у пацієнтів, що забезпечує позитивний вплив на імунну відповідь і запалення [18–20]. Особливостями імунного реагування в дітей наймолодшого віку (6 міс. — 6 років) є переважне зниження активності його пасивної ланки. Починаючи з 6-місячного віку передача материнських антитіл IgG значно зменшується; у цей час імунна система дитини ще не сформована, лише у віці 3–4 років ця система може повністю виробляти власні антитіла, що будуть забезпечувати захист від інфекційних збудників. Крім того, діти раннього віку мають недостатню активність IL-1 β , IL-12, фактора некрозу пухлини α , NK-клітин, клітинної ланки імунітету, що в кінцевому результаті є базисом незрілості імунної відповіді, швидкого поширення патологічних процесів інфекційно-запального генезу, їх генералізації [21].

Дизайн даного дослідження включав 2 напрямки оцінки ефективності імунокоригуючих і/або заспокійливих засобів на перебіг ГРІ та стресові розлади в дітей найбільш вразливого, наймолодшого віку (6 міс. — 6 років), які постійно проживали протягом 2,5 років в умовах воєнного стану по всій території України. Проведено порівняльну оцінку динаміки ефективності лікування та реабілітації ГРІ за схемою (1), яка містила імунокоригуючий засіб, і схемою (1+2), яка включала імунокоригуючий і заспокійливий засоби. Порівняльна оцінка ефективності вказаних схем проведена комплексно, з оцінкою показників бронхіту, інших респіраторних симптомів, скарг, проявів змін з боку нервової системи — ознак ПТСР, стресового розладу, порушень сну; оцінки якості життя; результатів опитування батьків щодо переносимості препаратів і задоволеності результа-

тами лікування їх дітей, а лікарями — щодо їх пацієнтів. Динаміка ефективності терапії за двома схемами оцінювалась на 5-ту добу прийому препаратів і через 1 міс.

Отримані результати показали позитивний вплив схеми (1) на симптоми бронхіту (кашель, мокротиння, біль у грудях при кашлі, диспноє, дихальні хрипи при аускультатції, зникнення апетиту, головний біль). При цьому комбінована терапевтична схема (1+2) мала вірогідно більший вплив на вищевказані показники на 5-ту добу. Переважна більшість дітей не мали проявів бронхіту через 1 міс. після початку дослідження. Також схема (1+2) мала більш виражений терапевтичний вплив на респіраторні симптоми, оцінені за Віконсінським опитувальником, на 5-ту добу лікування. Аналогічно завдяки лікуванню за схемою (1+2) було отримано більше виражений терапевтичний ефект на показники лихоманки, субфебрилітету, болю в горлі та нежить на 5-ту добу спостереження і через 1 міс. Причому незалежно від схеми лікування тільки в < 3 % пацієнтів виникали під час лікування ускладнення, які потребували додаткового призначення антибіотиків.

Терапевтичний ефект схеми (1) лікування ГРІ забезпечується безпосереднім впливом компонентів імунорегулюючого засобу. Зокрема, його складові мають єдиний механізм дії, що полягає в підвищенні функціональної активності CD4-рецептора, рецепторів до інтерферону (ІФН) γ і гістаміну, що супроводжується вираженою імунотропною та протизапальною дією [18, 20]. Так, антитіла до ІФН- γ підвищують експресію ІФН- γ , ІФН- α/β і пов'язаних з ними інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 тощо), поліпшують ліганд-рецепторну взаємодію ІФН, відновлюють цитокиновий статус; нормалізують концентрацію та функціональну активність природних антитіл до ІФН- γ , що є важливим фактором природної протівірусної толерантності організму; стимулюють інтерферозалежні біологічні процеси: індукцію експресії антигенів головного комплексу гістосумісності I, II типів і Fc-рецепторів, активацію моноцитів, стимуляцію функціональної активності NK-клітин, регуляцію синтезу імунoglobulinів, активуючі змішану Th1 і Th2 імунну відповідь [20].

Антитіла до CD4, які містяться в імунорегулюючому засобі схеми (1), регулюють функціональну активність CD4-рецептора [18, 20], що призводить до підвищення функціональної активності CD4-лімфоцитів, нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також субпопуляційного складу імункомпетентних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20).

Антитіла до гістаміну модифікують гістамінозалежну активацію периферичних і центральних H1-рецепторів, результатом чого є зниження тону м'язу гладкої мускулатури бронхів, зменшення проникності капілярів, що призводить до скорочення тривалості та зменшення вираженості ринореї, набряку слизової оболонки носа, кашлю і чхання і супутніх щодо інфекційного процесу алергічних реакцій і запалення.

Сумісне застосування компонентів, що входять до складу комплексного імунорегулюючого препарату, супроводжується посиленням їх протівірусної активності [18, 19].

Відмінністю вдосконаленої схеми лікування (1+2) стало включення в неї, крім імунорегулюючого засобу, ще й заспокійливого препарату, дія якого зумовлена тим, що він модифікує функціональну активність білка S-100, який поєднує синаптичні (інформаційні) й метаболічні процеси в мозку, чинить ГАМКміметичну й нейротрофічну дію, підвищує активність стреслімітуючих систем, сприяє відновленню процесів нейрональної пластичності, за рахунок чого проявляються такі дії: стресопротекторна, ноотропна, антиамнестична, протигіпоксична, нейропротекторна, антиастенічна, антидепресивна, а також покращується переносимість психоемоційних навантажень [22]. Компоненти схеми (1+2) інгібують процеси перекисного окиснення ліпідів, що супроводжують процес запалення на фоні ГРІ, тим самим позитивно впливають на ефективність лікування як основного респіраторного захворювання, так і порушень нервової системи, які виникають у майже всьому населенні України, особливо в дітей, які постійно проживають в скрутних соціально-економічних і психотравмуючих умовах повномасштабної війни протягом останніх 2,5 років.

Оцінка в динаміці як на 5-ту добу, так і через 1 міс. після початку терапії за схемами (1) і (1+2) проявів стресових розладів, характерних для дітей віком від 6 місяців до 6 років, ознак ПТСР, розладів сну і рівня якості життя показала позитивний терапевтичний результат. Але порівняльна оцінка схем (1) і (1+2) виявила статистично вірогідну різницю ефективності на користь останньої, що забезпечується її додатковим заспокійливим, протитривожним (анксіолітичним) впливом. Указане чинить безпосередню позитивну лікувальну дію на стрес-індуковані порушення з боку нервової системи й опосередкований відновлювальний вплив на імунну відповідь, що становить найбільший терапевтичний успіх у дітей, хворих на ГРІ, які знаходяться під довготривалим психотравмуючим навантаженням воєнних факторів на території сучасної України.

Опитування батьків і лікарів за міжнародною шкалою IMOS, проведене для оцінки переносимості й задоволеності позитивними результатами лікування дітей 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, продемонструвало високий рівень оцінки як на 5-ту добу, так і через 1 міс. після початку терапії, особливо при використанні схеми (1+2), що є статистично вірогідним.

Отже, комплексне використання імунорегулюючого й заспокійливого засобів із синергічною дією в лікуванні й реабілітації дітей наймолодшого, найбільш вразливого віку (6 міс. — 6 років), хворих на ГРІ на фоні стресових розладів війни, є виправданим і дає виражений, багатовекторний, довготривалий позитивний ефект.

Висновки

1. Серед найменших дітей віком 6 міс. — 6 років, які протягом 2,5 років постійно проживають на території України в умовах війни, при випадковій вибірці 55 % виявились такими, хто часто хворіє на ГРІ. Було встановлено, що перебіг захворювання супроводжується

хронічними довгостроковими стресовими розладами (63 %), порушенням сну (51 %), наявністю ПТСР (8 %), незадовільним рівнем якості життя (64 %), що значно збільшує ймовірність ускладнень і захворювань з боку імунної, нервової систем у подальшому та потребує удосконалення підходів до лікування й реабілітації.

2. Аналіз ефективності впливу запропонованих для терапії дітей віком 6 місяців — 6 років, хворих на ГРІ на фоні дії стресових факторів війни, схеми (1), яка містить імунокоригуючий препарат, і схеми (1+2), яка додатково включає ще заспокійливий засіб (препарат з імунокоригуючими властивостями у своєму складі містив комплекс надмалих доз розведень антитіл до гамма-інтерферону, антитіл до гістаміну, антитіл до CD-4, а препарат із заспокійливими властивостями — до мозкоспецифічного білка S-100), показав перевагу останньої з більш вираженим (у 2–9 разів) позитивним відновлювальним впливом на симптоми бронхіту (кашель, мокротиння, біль у грудях при кашлі, диспное, дихальні хрипи при аускультатії, зникнення апетиту, головний біль) уже на 5-ту добу лікування.

3. Порівняно зі схемою (1) встановлено вірогідно більш виражений (у 2–6 разів) терапевтичний вплив удосконаленого лікування за схемою (1+2) з включенням імунокоригуючого і заспокійливого засобів у дітей 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні дії стресових факторів війни, на респіраторні симптоми, оцінені за Вісконсінським опитувальником, а також на показники: лихоманки, субфебрилітету, болю в горлі, нежиті вже на 5-ту добу. Препарат з імунокоригуючими властивостями у своєму складі містив комплекс надмалих доз розведень антитіл до гамма-інтерферону, антитіл до гістаміну, антитіл до CD-4, а препарат із заспокійливими властивостями — до мозкоспецифічного білка S-100.

4. Комбінований терапевтичний вплив схеми (1+2) на відміну від схеми (1) показав через 1 місяць спостереження вірогідно кращий довготривалий ефект на відновлення таких проявів, як нежить, головний біль, зниження апетиту й емоційно-стресові порушення, що підтверджує її опосередкований позитивний вплив на імунну відповідь і робить її необхідним реабілітаційним засобом при ГРІ у дітей віком 6 міс. — 6 років на фоні дії психотравмуючих факторів війни.

5. Порівняльна оцінка схеми (1) і схеми (1+2) лікування та реабілітації дітей віком 6 міс. — 6 років, хворих на ГРІ на фоні дії стресових факторів війни, довела вірогідно більшу ефективність останньої, що забезпечується її додатковим заспокійливим, анксиолітичним впливом, результатом чого є більший (у 2–2,6 раза) успіх через 1 місяць терапії стрес-індукованих порушень з боку нервової системи: зникнення ознак ПТСР, зменшення проявів стресових розладів, порушень сну і поліпшення якості життя, що підтверджено високим рівнем переносимості й задоволеності результатами лікування з боку батьків і лікарів.

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

Інформація про фінансування. Фінансування відсутнє.

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

Список літератури

- Bürgin D, Anagnostopoulos D; Board and Policy Division of ESCAP, et al. Impact of war and forced displacement on children's mental health: multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(6):845-853. doi:10.1007/s00787-022-01974-z
- Гозак С.В., Єлізарова О.Т., Станкевич Т.В., Парац А.М., Лебединець Н.В. Зв'язок способу життя і ментального здоров'я дітей міста Києва на другому році війни. *Довкілля та здоров'я*. 2024. № 1(110). С. 18-25.
- Oh DL, Jerman P, Silvério Marques S, et al. Systematic review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):83. Published 2018 Feb 23. doi: 10.1186/s12887-018-1037-7.
- Bains JS, Sharkey KA. Stress and immunity — the circuit makes the difference. *Nat Immunol*. 2022;23:1137-1139. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01276-1>.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. 2023;186(2):243-278. <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2822%2901377-0J>.
- Sly P, Blake T, Islam Z. Impact of prenatal and early life environmental exposures on normal human development. *Paediatr Respir Rev*. 2021;40:10-14. doi: 10.1016/j.prrv.2021.05.007.
- Bates RA, Militello L, Barker E, Villasanti HG, Schmeer K. Early childhood stress responses to psychosocial stressors: The state of the science. *Dev Psychobiol*. 2022;64(7):e22320. doi: 10.1002/dev.22320. PMID: 36282746; PMCID: PMC9543576.
- Rich RR. *Clinical immunology: principles and practice*. (Fifth ed.). [St. Louis, Mo.] 2018-01-13. <https://shop.elsevier.com/books/clinical-immunology/rich/978-0-7020-8165-1>.
- Lu D. Children's immunity at risk. *New Sci*. 2021 May 1;250(3332):8-9. doi: 10.1016/S0262-4079(21)00716-8.
- Putri WCWS, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall AT. Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine*. 2018 Jun 22;36(27):3960-3966. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.057.
- Jin X, Ren J, Li R, Gao Y, Zhang H, Li J, Zhang J, Wang X, Wang G. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 28;37:100986. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100986.
- Alsaed G, Alsaed IG, Rizk TM. Upper Respiratory Tract Infections: Hidden Complications and Management Plan. *J Pediatr Neonatal Care*. 2017.7(1):00277. DOI: 10.15406/jpnc.2017.07.00277.
- Guibas GV, Papadopoulos NG. Viral Upper Respiratory Tract Infections. In Green RJ (ed.). *Viral Infections in Children, Vol. II*. Cham: Springer International Publishing. 2017. 1-25. doi: 10.1007/978-3-319-54093-1_1.
- Palace M, Zamazii O, Terbeck S, Bokszezanin A, Berezovski T, Gurbisz D, Szwajka L. Mapping the factors behind ongoing war stress in Ukraine-based young civilian adults. *Appl Psychol Health Well Being*. 2023 Sep 20. doi: 10.1111/aphw.12493.

15. Anjum G, Aziz M, Hamid HK. Life and mental health in limbo of the Ukraine war: How can helpers assist civilians, asylum seekers and refugees affected by the war? *Frontiers in Psychology*, 2023;14: 1129299. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1129299>.

16. Cheetham-Blake TJ, Turner-Cobb JM, Family HE, Turner JE. Resilience characteristics and prior life stress determine anticipatory response to acute social stress in children aged 7–11 years. *Br J Health Psychol*. 2019 May;24(2):282–297. doi: 10.1111/bjhp.12353.

17. Roth R, Lynch K, Hyöty H, Lönnrot M, Driscoll KA, Bennett Johnson S; TEDDY Study Group. The association between stressful life events and respiratory infections during the first 4 years of life: Auxéméry Y. L'état de stress post-traumatique comme conséquence de l'interaction entre une susceptibilité génétique individuelle, un événement traumatogène et un contexte social [Posttraumatic stress disorder (PTSD) as a consequence of the interaction between an individual genetic susceptibility, a traumatogenic event and a social context]. *Encephale*. 2012 Oct;38(5):373–80. French. doi: 10.1016/j.encep.2011.12.003. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young study. *Stress Health*. 2019; 35(3):289–303. doi: 10.1002/smi.2861.

18. Geppé NA, Zaplatnikov AL, Kondyurina EG, Chepurmayaya MM, Kolosova NG. The Common Cold and Influenza in Children: To Treat or Not to Treat? *Microorganisms*. 2023;11(4):858. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040858>.

19. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(4). doi: 10.1016/j.waojou.2022.100684.

20. Geppé NA, Blokhin BM, Shamsheva OV, Abdrakhmanova ST, Alikhanova KA, Myrzabekova GT. Efficacy and Safety of Ergoferon in Children from 6 Months to 6 Years Old with Acute Respiratory Viral Infections in Contemporary Outpatient Practice: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *Can Respir J*. 2021 Nov 15;2021:5570178. doi: 10.1155/2021/5570178.

21. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. 2017;46(3):350–363. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009.

22. Allen T. Clinical and safety evaluation of Brillia in patients with anxiety disorder. *Clin Med Rep*. 2019;2:3–9. DOI: 10.15761/CMR.1000154. <https://www.oatext.com/clinical-and-safety-evaluation-of-brillia-in-patients-with-anxiety-disorder.php#Article>

Отримано/Received 11.04.2024

Рецензовано/Revised 20.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

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

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

Tetiana Klets, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: t.klets@bigmir.net; <https://orcid.org/0000-0002-5556-9160>

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

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

Danylo Bardas, PhD-student, Department of pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: danylobardas@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-0102-5115>

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. There is no financing.

Authors' contribution. Mityuryayeva-Kornijko I.O. — research design, analysis of the obtained data, writing of the text of the article; Burlaka Ie.A. — analysis of received data, statistical processing, article writing, review; Klets T.D., Bardas D.S. — literature search, article writing; Panchenko O.A., Kabantseva A.V. — analysis of received data, writing of an article.

I.O. Mityuryayeva-Kornijko¹, Ie.A. Burlaka¹, T.D. Klets¹, O.A. Panchenko², A.V. Kabantseva², D.S. Bardas¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

Comparative evaluation of the therapeutic effect of combined schemes for therapy and rehabilitation in acute respiratory infections with the inclusion of immunocorrective and sedative agents in children from 6 months to 6 years on the background of stress disorders in the conditions of war in Ukraine

Abstract. Background. Acute respiratory infections (ARIs) are one of the most common groups of diseases in the practice of pediatricians. Stressful factors affect the immune system, reducing its effectiveness and leading to direct impact on the nervous system and the occurrence of its disorders: sleep changes, the development of a post-traumatic stress disorder, a decrease in the quality of life, especially during the last years in wartime conditions in Ukraine. The latter requires improving the implementation of combined therapeutic approaches to increase a short- and long-term effect on the health of the youngest children. Aim of the study: to increase the effectiveness of treatment and rehabilitation of children from the youngest age group (6 months to 6 years) with ARIs against the background of stress disorders of the war in Ukraine by using

comprehensive schemes with the inclusion of immunocorrective (the drug with immunocorrective properties contained a complex of ultra-low-dose dilutions of gamma interferon antibodies, histamine antibodies, CD4 antibodies) and sedative (the drug with sedative properties contained antibodies to the brain-specific protein S100) agents. **Material and methods.** The study involved 119 children aged 6 months to 6 years who had ≥ 5 episodes of ARIs (55 %) during the previous year and permanently lived in almost the entire territory of Ukraine (Kyiv, Kharkiv, Lviv, Dnipro, Zaporizhzhia, Odesa, Kropyvnytskyi, Vinnytsia, Kryvyi Rih, Zhytomyr, Cherkasy, Poltava, Sumy, Berdychiv, Romny, Bila Tserkva). The study was carried out as part of the program for outpatient observation of children with various manifestations of ARIs against the background of stress

damage to the nervous system who took drugs with immunocorrective properties (scheme (1)) alone and in combination with a sedative agent (scheme (1+2)). The drug with immunocorrective properties contained a complex of ultra-low-dose dilutions of gamma interferon antibodies, histamine antibodies, CD4 antibodies, and the drug with sedative properties — antibodies to the brain-specific protein S100. The observation period was October-December 2023. Statistical processing of the results was carried out using GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA). **Results.** The combined therapeutic approach of the scheme (1+2) showed a significantly better effect on fever, duration of low fever, sore throat, runny nose, bronchitis symptoms, manifestations of respiratory infection, assessed by the Wisconsin Questionnaire, as well as stress, sleep disorders, and changes in the quality of life on the 5th day of treatment and after 1 month of observation. The comparative evaluation of scheme (1) and scheme (1+2) showed a significant difference in favor of the effectiveness of the latter, which is ensured by

its additional sedative and anti-anxiety action, resulting in a direct positive effect on stress-induced disturbances of the nervous system and an indirect — on the immune response, which in general increases the effectiveness of solving the problem of ARI therapy in children aged 6 months to 6 years, who for 2.5 years were constantly in psycho-traumatizing and socially oppressed conditions of the war in Ukraine. The analysis of satisfaction with the treatment effect according to the international IMOS scale during the observation period showed positive results and a high level of evaluation by both parents and doctors. **Conclusions.** The use of a combination of remedies with immunocorrective and sedative effects showed their high mutual enhancing effectiveness in the treatment and rehabilitation of children aged 6 months to 6 years, suffering from ARIs, and in the correction of stress disorders caused by the war in Ukraine.

Keywords: preschool children; acute respiratory infections; stress disorders; immunocorrection; sedative therapy; rehabilitation; comparison of effectiveness; war in Ukraine; large-scale study

ЕРГОФЕРОН® + ТЕНОТЕН® дитячий

Комбінована терапевтична допомога імунній та нервовій системі при ГРІ



Діти із частою захворюваністю на ГРІ на фоні стресових розладів воєнного стану

ЕРГОФЕРОН® 1-3

Курс лікування: 5 днів і більше

Профілактичний курс: 1 таблетка на день,
20 днів і більше⁵



ТЕНОТЕН® 1, 2, 4 дитячий

Курс лікування:

1-2 таблетки 3 рази на добу,
протягом 1-3 місяців.
У разі потреби курс повторити
через 1-2 місяці

1. Мітюряєва-Корнієнко І.О. Диференціальна онлайн-діагностика синдромів ГРЗ у дітей в умовах всевітнього карантину 2020 року. Новини медицини та фармації. 2020; 13, 14 (734, 737); 6-9.
2. Мітюряєва-Корнієнко І.О. Постковідний синдром: практичні запитання сімейних лікарів і відповіді спеціалістів. Здоров'я України. 2021; 8 (501); 30-32.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Ергоферон.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Тенотен дитячий.
5. Рекомендований термін профілактичного курсу визначається індивідуально і може становити 1-6 місяців.

Реклама лікарських засобів. Детальна інформація згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Ергоферон, Тенотен дитячий. Інформація винятково для фахівців сфери охорони здоров'я, призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для індивідуального розповсюдження, а також для розповсюдження на спеціалізованих заходах. Категорія відпуску: без рецепта. Лікарський засіб має протипоказання та може викликати побічні реакції. Перед застосуванням препаратів Ергоферон, Тенотен дитячий слід обов'язково проконсультуватися з лікарем і ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препаратів. Для отримання додаткової інформації про препарати ви можете звернутися в ТОВ «Матеріа Медика-Україна» (ліцензія № АВ59981В): 03062, м. Київ, вул. Нивська, 20, або за телефоном +38 (044) 400-90-78. Ергоферон. РЛ. МОЗ України UA/12931/01/01 від 21.03.2018 р. Тенотен дитячий. РЛ. МОЗ України № UA/8588/01/01 від 13.07.2018. Виробник ЗАТ «Сантоніка», Литва. Будь-які відомості щодо побічних реакцій препаратів повідомте за телефоном +38 (044) 400-90-78.

БРІОМОСС СІЛЬВЕР

Спрей для горла,
що доведено діє на патогени.

Комбінація ефективних компонентів:

- наносрібло
- ісландський мох

6+ років

300 доз

без спирту



Створений лікувати захворювання
горла та ротової порожнини.



УДК 616.2-022.7:616.321-002

Няньковський С.Л., Яцула М.С., Городиловська М.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ефективність застосування спрею з наночастинками срібла у лікуванні гострого фарингіту

Резюме. Оцінено ефективність застосування Бріомосс Сільвер спрею у комплексному лікуванні гострого фарингіту та тонзилофарингіту у пацієнтів віком від 6 років. Під спостереженням перебувало 2636 пацієнтів віком від 6 років, 2363 з яких додатково до стандартної терапії застосовували Бріомосс Сільвер спрей (основна група) і 273 не використовували медичний виріб (контрольна група). Аналіз отриманих результатів показав, що до 5-го дня лікування частка пацієнтів без болю в горлі в основній групі зросла до 76,9 % порівняно з 34,1 % у контрольній ($p < 0,01$). Зниження кількості пацієнтів із зернистістю задньої стінки глотки на 3-й день становило 2,2 рази в основній групі і 1,2 рази в групі контролю ($p < 0,01$). На 5-й день зернистість зберігалася у 3,7 та 20,5 % пацієнтів відповідно ($p < 0,01$). Частка хворих із вираженою гіперемією знизилась відповідно на 81,4 та 26,9 % на 3-й день терапії. До 5-го дня почервоніння не реєстрували вже у 83,6 % пацієнтів основної групи та 45,2 % пацієнтів групи контролю ($p < 0,01$). Частота виявлення нальоту на 3-й день зменшилася порівняно з початком лікування у 2,5 рази в основній групі та в 1,8 рази в групі контролю ($p < 0,01$). При огляді на 5-й день лікування нальоту не спостерігали у жодного пацієнта. Побічних реакцій не зареєстровано. Додаткове застосування Бріомосс Сільвер спрею сприяло вірогідно швидшому зникненню суб'єктивних симптомів (інтенсивність болю) та об'єктивних ознак (гіперемія задньої стінки глотки, її зернистість, наліт) захворювання, навіть незважаючи на початково більш тяжкий стан пацієнтів основної групи. Таким чином, Бріомосс Сільвер спрей підвищує ефективність терапії інфекційно-запальних захворювань глотки та мигдаликів. Його використання може значно поліпшити результати терапії, особливо в умовах підвищеної стійкості мікроорганізмів до традиційних антибактеріальних засобів.

Ключові слова: наночастинки срібла; Бріомосс Сільвер спрей; гострий фарингіт; гострий тонзилофарингіт; протимікробна дія

Вступ

Біль у горлі є однією з найпоширеніших скарг, які зустрічаються в клінічній практиці при інфекціях верхніх дихальних шляхів, як-от фарингіт і тонзиліт. У більшості випадків вони мають вірусну природу, проте внаслідок порушення епітеліального бар'єра часто відбувається приєднання бактеріальної інфекції [9, 13, 14].

Причиною бактеріального тонзилофарингіту найчастіше є *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний стрептокок групи А), рідше — *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* та інші збудники [1, 17]. Поширеність патології серед дітей становить 20–30 %, серед дорослих — 5–15 % [15].

Гострі та хронічні запальні захворювання глотки, зокрема поєднані із запаленням лімфоїдної тканини глотки, можуть супроводжуватися такими симптомами, як загальне нездужання, сильний біль у горлі, підвищення температури, гіперемія слизових оболонок, а також набряк і наявність нальоту на мигдаликах та задній стінці глотки. Хоча такі інфекції зазвичай самообмежені та тривають кілька днів, пацієнти значно страждають від супутніх симптомів [9]. У випадку хронізації захворювання проявляється повторюваними епізодами запалення і може призводити до тривалого дискомфорту, а також до серйозних ускладнень, якщо не лікується належним чином [13, 14].

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

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

Для кореспонденції: Няньковський Сергій Леонідович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nianksl@gmail.com; tel.: +380 (32) 291-78-51

For correspondence: Serhiy Nyankovskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nianksl@gmail.com; phone: +380 (32) 291-78-51

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

З огляду на значну поширеність тонзилофарингіту та його можливі ускладнення ефективне лікування є критично важливим. Традиційні методи терапії передбачають застосування антибіотиків. Проте приблизно у 35 % пацієнтів із тонзилофарингітом ерадикація є неефективною через резистентність збудників до антибактеріальних засобів [10]. Саме тому науковці зосереджують свої дослідження на розробці альтернативних методів боротьби з бактеріями [7]. Останніми роками спостерігається підвищений інтерес до препаратів наносрібла, які демонструють виражену антибактеріальну, протигрибкову, протівірусну активність, а також чинять антиоксидантну, протизапальну, антиангіогенну та протипухлинну дію [4, 8].

Одним з таких інноваційних засобів є Бріомосс Сільвер спрей, що містить наносрібло та екстракт ісландського моху. Дослідження *in vitro* показали, що цей медичний виріб проявляє виражену дозозалежну антибактеріальну активність щодо низки патогенів, як-от *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, що є збудниками тонзиліту, фарингіту, стоматиту та інших захворювань ротоглотки [16].

Мета дослідження: оцінити ефективність Бріомосс Сільвер спрею у комплексному лікуванні гострого фарингіту та тонзилофарингіту у пацієнтів віком від 6 років.

Матеріали та методи

У проспективне дослідження, яке проводилось весною 2024 р., було залучено 2636 пацієнтів з м. Києва та різних областей України (Вінницька, Дніпропетровська, Житомирська, Закарпатська, Івано-Франківська, Київська, Кіровоградська, Львівська, Миколаївська, Одеська, Полтавська, Рівненська, Тернопільська, Хмельницька, Черкаська, Чернівецька, Чернігівська) віком від 6 років з діагнозом «гострий фарингіт/гострий тонзилофарингіт».

Критерії включення у дослідження: вік від 6 років; діагноз — гострий фарингіт або гострий тонзилофарингіт; згода пацієнта та/або батьків пацієнта на отримання медичного виробу та повторний огляд під час та після закінчення терапії.

Критерії виключення із дослідження: вік до 6 років; непереносимість препарату або його компонентів; недотримання протоколу призначеної терапії; відмова від підписання згоди.

Таким чином, під спостереженням знаходилось 2636 пацієнтів віком від 6 років із діагнозом «гострий фарингіт/гострий тонзилофарингіт». Серед них було 54,7 % пацієнтів жіночої статі та 45,3 % — чоловічої. Пацієнти дитячого віку становили 59,2 % (середній вік — $11,76 \pm 2,83$ року).

Усі пацієнти були розподілені на 2 групи. Основна група — 2363 пацієнти, які отримували препарат Бріомосс Сільвер спрей по 1–2 розпилення в горло тричі на день протягом 5 днів.

Група контролю — 273 пацієнти, які не застосовували препарат. Усі пацієнти отримували терапію відповідно до стандартів лікування.

Оцінка стану здійснювалась за об'єктивними ознаками (гіперемія, зернистість задньої стінки глотки, наліт на слизовій оболонці задньої стінки глотки/мигдаликах) та вираженістю болю у горлі. Інтенсивність болю в горлі оцінювалась самим пацієнтом за шкалою: сильний, помірний, незначний або відсутній.

Статистичні розрахунки проводили з використанням статистичного пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft, USA), електронних таблиць Excel 2009 (Microsoft, USA). При проведенні розрахунків обчислювали відносні (екстенсивні показники) та середні величини. Для порівняння двох груп застосовували метод кутового перетворення Фішера (розрахунок критерію ϕ). Різницю двох середніх величин вважали вірогідною при значеннях $p \leq 0,05$ (вірогідність помилки менше за 5 %).

Результати та обговорення

Аналіз результатів дослідження показав значну відмінність в ефективності лікування між основною та контрольною групами.

Для аналізу результатів лікування в динаміці оцінювалась інтенсивність таких проявів захворювання, як гіперемія, зернистість задньої стінки глотки, наліт на слизовій оболонці задньої стінки глотки/мигдаликах та вираженість болю у горлі.

До початку лікування 74,5 % хворих основної групи мали виражений біль у горлі, що свідчить про більш тяжкий вихідний стан пацієнтів порівняно з контрольною групою, у якій на виражений біль скаржилися лише 45,1 % хворих. У контрольній групі, порівняно із основною, переважали пацієнти з помірним (39,5 проти 23,8 % відповідно) та незначним болем (14 проти 1,4 % відповідно). Лише 0,08 % пацієнтів основної групи та 1,5 % пацієнтів контрольної групи не скаржилися на больові відчуття. Вплив лікування на динаміку вираженості болю в горлі наведено на рис. 1, 2.

У процесі лікування в основній групі спостерігалось суттєве зниження інтенсивності болю, що відо-

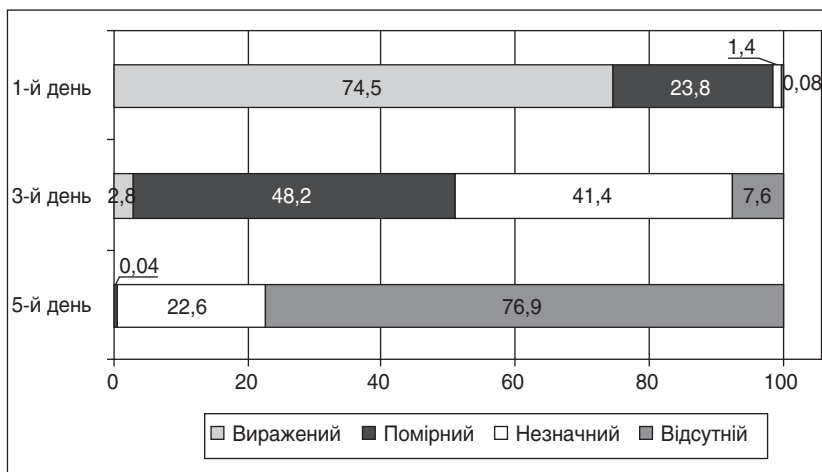


Рисунок 1. Динаміка інтенсивності болю у пацієнтів основної групи

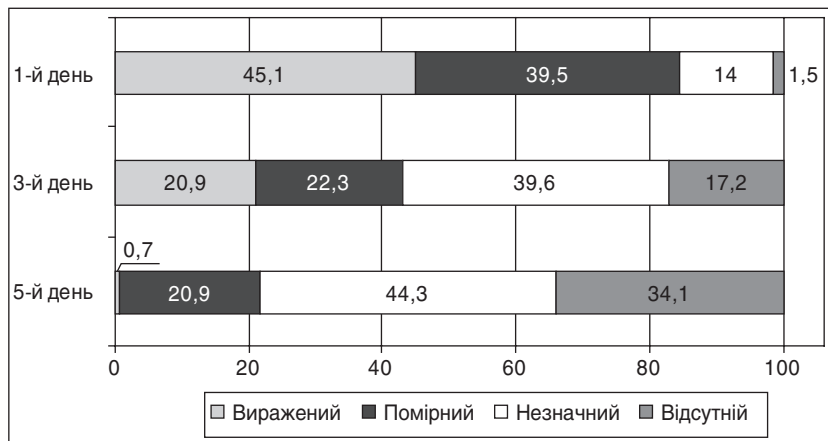


Рисунок 2. Динаміка інтенсивності болю у пацієнтів групи контролю

бражалося в переході пацієнтів із категорії вираженого болю до менш інтенсивного. На 3-й день лікування було зафіксовано зменшення кількості скарг на виражений біль в основній групі до 2,8 %, що на 96,2 % менше від початкової кількості. У контрольній групі кількість пацієнтів із вираженим болем зменшилася лише до 20,9 % (на 53,6 % від початкової кількості). Така динаміка свідчить про підвищення ефективності фармакотерапії на тлі застосування Бріомосс Сільвер спрею.

За рахунок зменшення інтенсивності болю в горлі від вираженого до помірного та незначного в основній групі кількість пацієнтів із помірними та незначними симптомами на 3-й день суттєво збільшилася, досягаючи відповідно 48,2 та 41,4 %. У контрольній групі також відбулося збільшення частки пацієнтів із незначними симптомами — 39,6 %, але цей перехід був менш вираженим, ніж в основній групі. Щодо пацієнтів, у яких симптоми повністю зникли, їх кількість зросла в обох групах, відображаючи загальну тенденцію до по-

легшення стану. Темпи поліпшення були значно вищими у пацієнтів, що отримували Бріомосс Сільвер спрею.

До 5-го дня лікування скарги на виражений біль у горлі майже повністю зникли в основній групі (0,04 %), тоді як у контрольній групі вони залишилися у 0,7 % випадків. Включення до схеми лікування Бріомосс Сільвер спрею сприяло значному зростанню частки пацієнтів без болю в горлі на 5-й день терапії — до 76,9 %, що є більше ніж вдвічі вищим показником, ніж у контрольній групі (34,1 %), $p < 0,01$.

Аналогічну динаміку спостерігали щодо гіперемії задньої стінки глотки (рис. 3, 4). При первинному зверненні

79,5 % пацієнтів основної групи мали виражену гіперемію, що значно перевищувало показник контрольної групи — 31,1 %. Помірна гіперемія була зафіксована у 20 % хворих основної групи та у 64,5 % хворих контрольної групи. Почервоніння не спостерігалось відповідно у 0,5 та 4,4 % пацієнтів.

На 3-й день лікування значне поліпшення відзначали в основній групі: кількість пацієнтів із вираженою гіперемією зменшилася до 15,1 %, що є значним поліпшенням порівняно з початком лікування (зниження на 81,4 %). У контрольній групі виражена гіперемія зберігалася у 22,7 % пацієнтів (зменшення лише на 26,9 %). Помірна гіперемія була зафіксована у 72,3 % хворих основної групи та у 56 % хворих групи контролю. Частка пацієнтів без гіперемії зросла відповідно до 83,6 та 21,3 %.

До 5-го дня терапії вираженість почервоніння задньої стінки глотки суттєво знизилася на тлі застосування Бріомосс Сільвер спрею. Виражена гіперемія

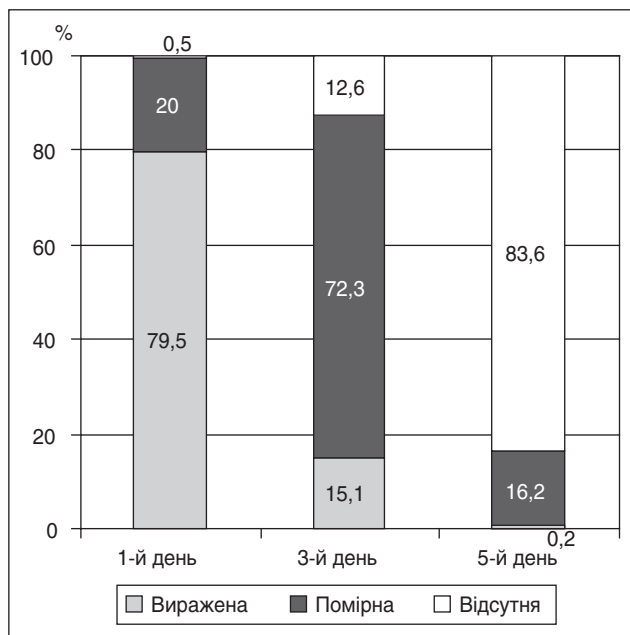


Рисунок 3. Регресування гіперемії задньої стінки глотки у пацієнтів основної групи

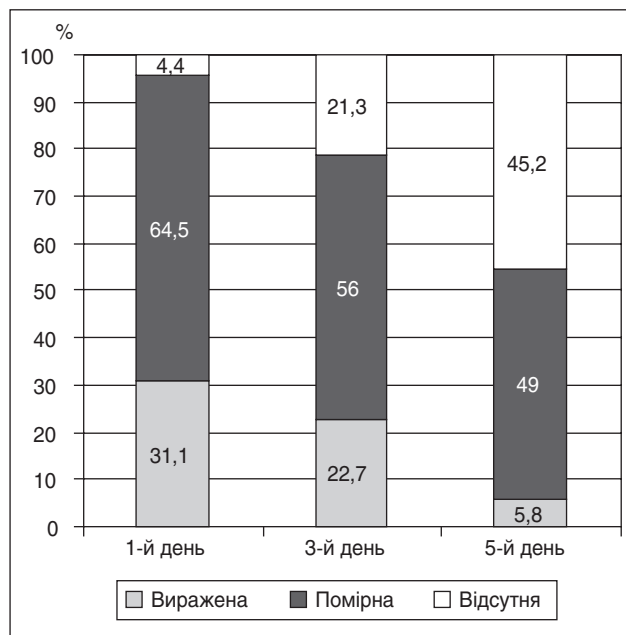


Рисунок 4. Регресування гіперемії задньої стінки глотки у пацієнтів групи контролю

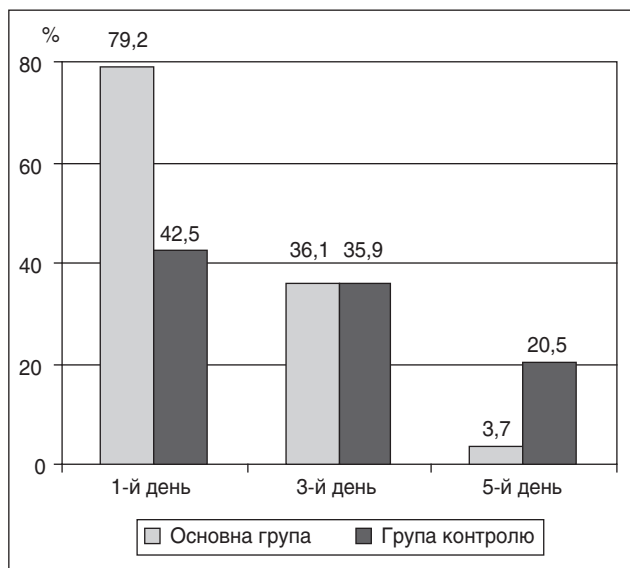


Рисунок 5. Порівняльна динаміка регресування зернистості задньої стінки глотки у пацієнтів досліджуваних груп

зберігалася лише у 0,2 % пацієнтів, що є суттєвим зменшенням (на 99,7 %) порівняно зі станом до початку лікування, помірною — у 16,2 % пацієнтів. У контрольній групі аналогічні показники становили відповідно 5,8 % (зменшення на 81,4 %) та 49 %. До кінця терапії гіперемія повністю зникла у 83,6 % пацієнтів основної групи та у 45,2 % пацієнтів групи контролю ($p < 0,01$). Це свідчить про значно кращий клінічний ефект лікування в основній групі.

У хворих, які отримували додатково до основної терапії Бріомосс Сільвер спрей, спостерігалася більш виражене регресування зернистості на всіх етапах дослідження, що свідчить про високу ефективність запропонованого лікування (рис. 5).

Якщо до початку терапії у пацієнтів основної групи зернистість задньої стінки глотки виявляли у 79,2 % випадків, що майже вдвічі перевищує аналогічний показник у контрольній групі (42,5 %), то вже на 3-й день лікування різниця між двома групами була несуттєвою — 36,1 проти 35,9 %. Така динаміка свідчить про швидкий позитивний ефект в основній групі на відміну

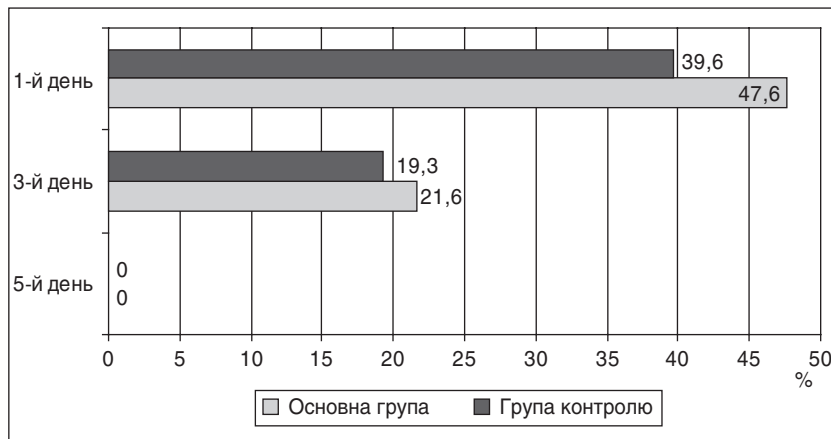


Рисунок 6. Порівняльна динаміка регресування нальоту на задній стінці глотки/мигдаликах у пацієнтів досліджуваних груп

від контрольної, у якій поліпшення стану було менш вираженим. Кількість пацієнтів із зазначеним проявом знизилася відповідно у 2,2 та 1,2 рази ($p < 0,01$).

Подібна динаміка зберігалася і на 5-й день терапії. Кількість пацієнтів із зернистістю задньої стінки глотки в основній групі була вірогідно нижчою, ніж в групі контролю — 3,7 проти 20,5 % ($p < 0,01$).

Зниження частоти випадків виявлення нальоту у динаміці також було більш значущим в основній групі (рис. 6). Вже на 3-й день лікування частка пацієнтів із нальотом на задній стінці глотки/мигдаликах скоротилася з 47,6 до 19,3 %, що відповідає зменшенню на 59,4 % порівняно з початком. У контрольній групі зменшення було не таким значущим — з 39,6 до 21,6 % (зниження на 45,4 % від вихідного показника).

При огляді на 5-й день лікування у жодного пацієнта в обох групах не спостерігали нальоту на задній стінці глотки та/або мигдаликах.

Призначена терапія добре переносилася пацієнтами, протягом дослідження не було зареєстровано випадків побічних реакцій.

Отримані результати свідчать про суттєве підвищення ефективності фармакотерапії гострого фарингіту та тонзилофарингіту при супутньому застосуванні Бріомосс Сільвер спрею. Місцеве використання спрею із наносріблом та екстрактом ісландського моху у пацієнтів сприяло швидшому поліпшенню стану порівняно лише зі стандартною терапією. Навіть незважаючи на початково більш тяжкий стан пацієнтів основної групи, на тлі застосування Бріомосс Сільвер спрею у більшості з них інтенсивність болю в горлі, гіперемії, зернистості задньої стінки глотки, як і поширеність нальоту, знижувалася значно швидше, ніж у пацієнтів контрольної групи.

Так, після завершення 5-денного періоду терапії на тлі застосування Бріомосс Сільвер спрею кількість пацієнтів без болю в горлі була в 2,3 рази більшою, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$). Частка пацієнтів із вираженою гіперемією знизилася відповідно у 5,3 та 1,4 рази на 3-й день терапії ($p < 0,01$). Після завершення лікування почервоніння зберігалася лише у 16,4 % пацієнтів основної групи та у 54,8 % пацієнтів групи контролю ($p < 0,01$).

Порівняно із вихідним станом на 3-й день лікування зернистість задньої стінки глотки спостерігалася рідше у 2,2 рази в основній групі та в 1,2 рази в групі контролю ($p < 0,01$). На 5-й день терапії зернистість виявлялася у 5,5 рази рідше у пацієнтів, які отримували у складі комплексної терапії Бріомосс Сільвер спрей ($p < 0,01$).

Нальот на задній стінці глотки/мигдаликах вже на 3-й день виявлявся в 2,5 та 1,8 рази рідше порівняно з початковим станом в основній та контрольній групах відповідно ($p < 0,01$). При огляді на 5-й день у жодного пацієнта нальоту не спостерігали.

Підвищення ефективності лікування гострого фарингіту і тонзило-

фарингіту при додаванні до терапії Бріомосс Сільвер спрею, очевидно, пов'язане з унікальним механізмом дії його компонентів. Наносрібло, яке входить до складу препарату, демонструє потужну протимікробну активність щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, включно з дією проти резистентних штамів бактерій і біоплівок, потенціє дію антибіотиків [3, 12]. Це важливо, зважаючи на той факт, що плівкоутворення значно знижує ефективність антимікробної терапії та сприяє хронізації запальних процесів, а вивільнення планктонних форм патогенів може призводити до загострення захворювань. Згідно з даними літератури, приблизно у 57,5 % пацієнтів із рецидивуючими та хронічними інфекціями верхніх дихальних шляхів (як-от аденоїдит, тонзиліт, хронічний риносинусит) виявляються біоплівки [2, 5]. Руйнування біоплівок і знищення мікроорганізмів всередині них забезпечує більш швидкий і тривалий клінічний ефект, у т.ч. за рахунок підвищення ефективності антибактеріальних засобів, що застосовуються супутньо, а також запобігає рецидивам [11].

Екстракт ісландського моху, який також входить до складу Бріомосс Сільвер спрею, потенціє проти-мікробні властивості наносрібла та сприяє зменшенню запалення шляхом пригнічення синтезу прозапальних цитокінів і лейкотрієнів, що є цінним ефектом, зважаючи на патогенез запальних захворювань глотки та мигдаликів та їхні симптоми [6, 16].

Таким чином, Бріомосс Сільвер спрей є ефективним і безпечним засобом при застосуванні у складі комплексної терапії фарингіту та тонзилофарингіту. Сприяючи більш швидкому поліпшенню стану пацієнтів при інфекційно-запальних захворюваннях глотки та мигдаликів, він може значно поліпшити якість життя пацієнтів та запобігти розвитку ускладнень.

Висновки

Застосування Бріомосс Сільвер спрею у складі комплексної терапії гострих фарингітів і тонзилофарингітів сприяло швидшому поліпшенню стану у більшій кількості пацієнтів порівняно зі стандартною терапією. Незважаючи на початково тяжчий стан хворих основної групи, до 5-го дня лікування кількість пацієнтів без скарг на біль у горлі була у 2,3 раза більшою, ніж у групі контролю. При цьому гіперемія та зернистість задньої стінки глотки зберігалася відповідно у 3,3 та 5,5 раза рідше ($p < 0,01$). Крім того, відзначено вираженіше регресування нальоту на задній стінці глотки/мигдаликах на тлі застосування Бріомосс Сільвер спрею. Терапія добре переносилася пацієнтами, побічних реакцій зафіксовано не було.

Таким чином, Бріомосс Сільвер спрей є ефективним і безпечним засобом для застосування у терапії інфекційно-запальних захворювань глотки та мигдаликів, що підтверджується вірогідними позитивними змінами як суб'єктивних, так і об'єктивних ознак захворювання. Його використання може значно поліпшити результати терапії, особливо в умовах підвищеної стійкості мікроорганізмів до традиційних антибактеріальних засобів.

Список літератури

1. Anderson J., Paterek E. Tonsillitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NB44342/>
2. Calò L., Passali G.C., Galli J. et al. Role of biofilms in chronic inflammatory diseases of the upper airways. *Adv. Otorhinolaryngol.* 2011. Vol. 72. P. 93-96.
3. Cavassin E.D., de Figueiredo L.F.P., Otoch J.P. et al. Comparison of methods to detect the in vitro activity of silver nanoparticles (AgNP) against multidrug resistant bacteria. *J. Nanobiotechnol.* 2015. Vol. 13. P. 1-16.
4. Chen M., Shou Z., Jin X. et al. Emerging strategies in nanotechnology to treat respiratory tract infections: realizing current trends for future clinical perspectives. *Drug Deliv.* 2022. Vol. 29. № 1. P. 2442-2458.
5. Dakal T.C., Kumar A., Majumdar R.S. et al. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 7. P. 1831.
6. Freysdóttir J., Omarsdóttir S., Ingólfssdóttir K. et al. In vitro and in vivo immunomodulating effects of traditionally prepared extract and purified compounds from *Cetraria islandica*. *Int. Immunopharmacol.* 2008. Vol. 8. № 3. P. 423-430.
7. Gakiya-Teruya L., Palomino-Marcelo S., Pierce A.M. et al. Enhanced antimicrobial activity of silver nanoparticles conjugated with synthetic peptide by click chemistry. *J. Nanopart. Res.* 2020. Vol. 22. № 4. P. 1-11.
8. Hussain F., Abro N., Khan N. et al. Nano-antivirals: A comprehensive review. *Frontiers in Nanotechnology.* 2022. Vol. 4.
9. Palm J., Fuchs K., Stammer H. et al. Efficacy and safety of a triple active sore throat lozenge in the treatment of patients with acute pharyngitis: Results of a multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial (DoriPha). *Int. J. Clin. Pract.* 2018. Vol. 72. № 12. P. e13272.
10. Passali D.M., Lauriello G.C., Passali F.M., Passali and Bellussi L., Group A streptococcus and its antibiotic resistance. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2007. Vol. 27. № 1. P. 27.
11. Pompilio A., Geminiani C., Bosco D. et al. Electrochemically synthesized silver nanoparticles are active against planktonic and biofilm cells of *Pseudomonas aeruginosa* and other cystic fibrosis-associated bacterial pathogens. *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. P. 1349.
12. Saeb A.T.M., Alshammari A.S., Al-Brahim H., Al-Rubeaan K.A. Production of silver nanoparticles with strong and stable antimicrobial activity against highly pathogenic and multidrug resistant bacteria. *Sci. World J.* 2014. Vol. 2014. P. 704708.
13. Windfuhr J.P., Toepfner N., Steffen G. et al. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016. Vol. 273. № 4. P. 973-987.
14. Wolford R.W., Goyal A., Belgam Syed S.Y. et al. Pharyngitis. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519550/>
15. Клінічна настанова, заснована на доказах. Тонзиліт. 2021. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_kn_tonzylit.pdf.
16. Няньковський С.Л., Яцула М.С., Койро О.О. Захворювання горла та ротової порожнини: розчини наносрібла як ключ до успішного лікування. *Здоров'я дитини.* 2024. Т. 19. № 1. С. 1-8.
17. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Тонзиліт. 2021. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_ykpm_d_tonzylit_dd.pdf.

Отримано/Received 02.08.2024

Рецензовано/Revised 04.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 09.09.2024 ■

Information about authors

S. Nyankovsky, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nianksl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>

M. Yatsula, MD, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics № 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>

M. Horodylovska, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4962-3455>

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.

S.L. Nyankovsky, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Efficacy of the silver nanoparticle spray use in the treatment of acute pharyngitis

Abstract. The effectiveness of Briomoss Silver Spray was evaluated in the combined treatment of acute pharyngitis and tonsillopharyngitis in patients aged 6 years and older. A total of 2636 patients aged 6 years and above were monitored, with 2363 of them receiving Briomoss Silver Spray in addition to standard therapy (the main group), and 273 not using this medical product (the control group). Analysis of the results showed that by the fifth day of treatment, the proportion of patients without sore throat increased to 76.9 % in the main group compared to 34.1 % in the control group ($p < 0.01$). The number of participants with granulations on the posterior pharyngeal wall reduced by 2.2 times on the third day in the main group and by 1.2 times in the control group ($p < 0.01$). On the fifth day, granulations persisted in 3.7 and 20.5 % of patients, respectively ($p < 0.01$). The proportion of patients with pronounced hyperemia decreased by 81.4 and 26.9 %, respectively, on the third day of therapy. By the fifth day, redness was no longer recorded in 83.6 % of

cases in the main group and only 45.2 % of controls ($p < 0.01$). The frequency of detecting plaques on the third day decreased compared to the baseline by 2.5 times in the main group and by 1.8 times in the control group ($p < 0.01$). Examination on the fifth day of treatment revealed no plaques in any of the patients. There were no adverse reactions. The additional use of Briomoss Silver Spray led to a significantly faster resolution of subjective symptoms (pain intensity) and objective signs (posterior pharyngeal wall hyperemia, granulations, plaques) of the disease, despite the initially more severe condition of patients in the main group. Thus, Briomoss Silver Spray enhances the effectiveness of therapy for infectious-inflammatory diseases of the throat and tonsils. Its use can significantly improve therapeutic outcomes, especially in the context of increased microorganism resistance to traditional antibacterial agents.

Keywords: silver nanoparticles; Briomoss Silver Spray; acute pharyngitis; acute tonsillopharyngitis; antimicrobial activity

УДК 615.06:615.33

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

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

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

домінальний дискомфорт (1,25 дня проти 1,71 дня відповідно). Отже, застосування *Bacillus clausii* UBBC-07 з першого дня антибактеріальної терапії в дітей сприяє ефективній профілактиці антибіотик-асоційованої діареї, що суттєво підвищує якість життя пацієнтів, прискорює їх відновлення і зменшує імовірність виникнення ускладнень.

Ключові слова: антибіотик-асоційована діарея; пробіотики-біоентеросептики; *Bacillus clausii* UBBC-07; Пробізі[®] DUO

Вступ

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

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

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

Згідно з консенсусною заявою Міжнародної наукової асоціації пробіотиків і пребіотиків (The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement), пробіотики — це «живі мікроорганізми, які при вживанні в адекватних кількостях приносять користь здоров'ю хазяїна» [9], у тому числі за

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

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

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

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

Clostridioides difficile [1]. Спори саме цього полірезистентного до антибіотиків штаму входять до складу продукту Пробізі® DUO, суспензія оральна, який рекомендований для підтримки нормального стану кишкового мікробіому при лікуванні антибіотиками або хіміотерапевтичними препаратами, для поліпшення травлення, при діарейі, а також при необхідності підвищення імунітету і може безпечно застосовуватися в дорослих і дітей віком від 28 днів.

Мета роботи: оцінити ефективність профілактики ААД при застосуванні Пробізі® DUO, що містить пробіотичні спороутворюючі бактерії *Bacillus clausii* UBVC-07, одночасно з прийомом антибіотика.

Матеріали та методи

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

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

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

Критерії включення в дослідження:

1. Вік від 28 днів до 18 років.
2. Наявність захворювань, асоційованих з бактеріями.
3. Прийом антибіотика.
4. Прийом Пробізі® DUO і відсутність прийому іншого пробіотика.
5. Інформована згода батьків і пацієнтів віком понад 14 років.

Критерії виключення з дослідження:

1. Вік понад 18 років.
2. Наявність захворювання вірусної/грибкової етіології.

3. Прийом іншого пробіотика під час антибіотикотерапії.

4. Відсутність згоди батьків чи пацієнтів віком понад 14 років.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінку ефективності Пробізі® DUO у профілактиці ААД проводили ретроспективно на основі аналізу заповнених лікарями анкет. Було проаналізовано дані 939 пацієнтів віком від 28 днів до 18 років включно; середній вік — $6,2 \pm 3,1$ року, хлопчиків — 482 (51,3 %), дівчаток — 457 (48,7 %), які отримували антибактеріальну терапію з приводу інфекцій верхніх дихальних шляхів і ЛОР-органів (488 (52,0 %) пацієнтів), нижніх дихальних шляхів (322 (34,3 %) пацієнти), інших бактеріальних захворювань, що уражають респіраторну систему (55 (5,9 %) пацієнтів), нирок і сечовивідних шляхів (35 (3,7 %) пацієнтів), травного тракту (30 (3,2 %) пацієнтів) та шкіри і м'яких тканин (9 (1,0 %) пацієнтів). Детальна інформація про нозологічні форми захворювань наведена в табл. 1.

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

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

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

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

Частоту формування ААД з'ясовували в пацієнтів, для яких в анкеті було вказано конкретний антибактеріальний засіб, отриманий під час лікування. Для цього із

загальної групи обстежених ми виключили 145 (15,4 %) анкет, у яких не було вказано назву антибіотика.

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

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

Отримані дані свідчать про те, що найчастіше ААД розвивалася при застосуванні амінопеніцилінів, осо-

бливо в комбінації з інгібітором β -лактамази, і значно рідше — при застосуванні інших антибактеріальних засобів, які використовували в дослідженні.

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

У табл. 5 наведено дані лише щодо тих препаратів, для яких було можливо провести статистичну обробку результатів. Препарати і групи антибактеріальних засобів, частота використання яких не досягла необхідного порогу для проведення статистичного аналізу, у таблиці не деталізовані. Дані щодо частоти формування ААД на тлі їхнього застосування включені до сумарного показника конкретної підгрупи β -лактамних антибіотиків чи макролідів/азалідів або наведені у графі «Інші антибактеріальні засоби».

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

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

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

Застосування Пробізі® DUO сприяло суттєвому зниженню частоти ААД, спричиненої застосуванням бета-лактамічних антибіотиків (пеніцилінів — у 2,5 раза і цефалоспоринових — у 2,4 раза) і макролідів/азалідів (у 5,1 раза). Зокрема, на тлі застосування пробіотика частота формування ААД вірогідно ($p < 0,05$) знижувалась у пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням комбінації амоксициліну з клавулановою кислотою, у 2,4 раза (9,8 проти 23,2 %, $p < 0,05$), цефіксиму — у

4,4 раза (3,9 проти 17,1 %, $p < 0,05$). Ефективність щодо запобігання формуванню ААД була високою порівняно з контрольною групою і в пацієнтів, які застосовували амоксицилін (зниження частоти ААД відповідно у 2,7 раза: 4,5 проти 12,2 %), азитроміцин (зниження у 3,7 раза: 2,4 проти 9,1 %), цефіксим (зниження у 4,4 раза: 3,9 проти 17,1 %), цефподоксим (зниження у 2,5 раза: 6,7 проти 16,7 %), проте відмінності не досягли рівня статистичної значущості. Щодо інших антибак-

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

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

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

теріальних засобів, як зазначалося вище, статистично оброблені дані стосовно міжгрупових відмінностей у розвитку ААД не можуть бути надані через обмежену кількість спостережень для окремих препаратів/груп препаратів.

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

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

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

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

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

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

У пацієнтів, які з першого дня антибіотикотерапії застосовували Пробізіс® DUO, частота виникнення ААД була у 2,5 раза меншою, ніж у пацієнтів контрольної групи. На біль у животі скаржився 21 (3,7 %) пацієнт в основній групі проти 17 (7,4 %) хворих у групі контролю (табл. 6).

Крім того, на тлі застосування пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07 пацієнти мали вірогідно меншу тривалість стану з діареєю порівняно з хворими контрольної групи. Середня тривалість стану з рідкими випорожненнями серед пацієнтів із діареєю, які на фоні антибіотикотерапії приймали Пробізіс® DUO, становила $1,84 \pm 0,12$ днів, тоді як у контрольній групі — $2,66 \pm 0,12$ днів ($p < 0,05$). При розрахунку показника на всю групу (з урахуванням пацієнтів без діареї) даний показник становив $0,10 \pm 0,02$ днів і $0,37 \pm 0,06$ днів відповідно ($p < 0,05$).

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

Побічних реакцій при застосуванні пробіотика не реєстрували.

Ефективність Пробізіс® DUO у профілактиці ААД можна пояснити наведеними нижче особливостями пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07, які відрізняють його з-поміж інших пробіотиків.

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

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

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

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

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

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

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

18, 27]. Наявність F_0F_1 АТФ-синтази, декарбоксилази амінокислот, симпортера жовчних кислот, білків, що зв'язують муцин, колаген, фібронектин, білків теплового і холодового шоку, а також універсальних білків стресу свідчить про високу здатність штаму до адаптації під час хімічного стресу, що забезпечує його стабільність і виживання в несприятливих умовах травного тракту [3]. На відміну від класичних пробіотиків на основі *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp., певні штами яких мають низьку стійкість до антибактеріальних засобів, штам *Bacillus clausii* UBBC-07 є полірезистентним, що дозволяє використовувати його для профілактики ААД з першого дня антибактеріальної терапії без втрати ефективності [2, 5]. Гени резистентності до антибіотиків у *Bacillus clausii* локалізовані в хромосомній ДНК, що унеможлиблює їх горизонтальну передачу іншим мікроорганізмам, у тому числі потенційно патогенним і патогенним [18]. Указане свідчить про мінімізацію ризику поширення бактеріальної резистентності, що є ще однією суттєвою перевагою даного штаму перед пробіотиками на основі лакто- і біфідобактерій [2, 5].

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

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

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

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

Отже, Пробізі[®] DUO, що містить 4 мільярди спор пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07, може

ефективно запобігти розвитку ААД, скорочуючи тривалість симптомів і покращуючи якість життя пацієнтів, що може сприяти зменшенню витрат на охорону здоров'я, пов'язаних з лікуванням ААД.

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

Список літератури

1. Бекетова Г.В., Брюханова Т.О., Луткін Д.В. Біоентеросептики — наступний виток еволюції засобів для підтримки нормальної мікрофлори кишечника. *Здоров'я дитини*. 2023. Т. 18. № 6. С. 64-73.
2. Acosta-Rodriguez-Bueno CP, Abreu Y Abreu AT et al. *Bacillus clausii* for Gastrointestinal Disorders: A Narrative Literature Review. *Adv Ther*. 2022;39(11):4854-4874.
3. Ahire JJ, Kashikar MS, Madempudi RS. Survival and Germination of *Bacillus clausii* UBBC07 Spores in in vitro Human Gastrointestinal Tract Simulation Model and Evaluation of Clausin Production. *Front Microbiol*. 2020;11:1010.
4. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhuis R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients — A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4):21.
5. Ghelardi E, Abreu Y, Abreu AT et al. Current Progress and Future Perspectives on the Use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms*. 2022;10(6):1246.

6. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;12:CD004827.
7. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(8):e043054.
8. Gupta A, Ananthakrishnan AN. Economic burden and cost-effectiveness of therapies for *Clostridioides difficile* infection: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:175628482111018654.
9. Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-514.
10. Huang H, Li L, Wu M et al. Antibiotics and antibiotic-associated diarrhea: a real-world disproportionality study of the FDA adverse event reporting system from 2004 to 2022. *BMC Pharmacol. Toxicol*. 2023;24(1):73.
11. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019;51:72-80.
12. Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M et al. *Bacillus clausii* for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(8):1074.
13. Javanshir N, Hosseini GNG, Sadeghi M et al. Evaluation of the Function of Probiotics, Emphasizing the Role of their Binding to the Intestinal Epithelium in the Stability and their Effects on the Immune System. *Biol Proced Online*. 2021;23(1):23.
14. Kelly CP, Lamont JT. Antibiotic-Associated Diarrhea, Pseudomembranous Enterocolitis, and *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and Colitis. *Sliesenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: 9th Edition*. Eds. M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. Philadelphia: W.B. Saunders, 2010:1889-1903.e5.
15. Kesavelu D, Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Ther Adv Infect Dis*. 2023;10:20499361231154443.
16. Kopacz K, Phadtare S. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(8):1450.
17. Krutova M, Wilcox M, Kuijper E. *Clostridioides difficile* infection: are the three currently used antibiotic treatment options equal from pharmacological and microbiological points of view? *Int J Infect. Dis*. 2022;124:118-123.
18. Lakshmi SG, Jayanthi N, Saravanan M et al. Safety assessment of *Bacillus clausii* UBBC07, a spore forming probiotic. *Toxicol Rep*. 2017;4:62-71.
19. Madempudi RS et al. *Bacillus clausii* UBBC-07 in the symptom management of upper respiratory tract infections in children: a double blind, placebo-controlled randomised study. *Beneficial Microbes*. 2022;13(4):331-339.
20. Maity C, Gupta AK. Therapeutic efficacy of probiotic *Alkalihalobacillus clausii* 088AE in antibiotic-associated diarrhea: a randomized controlled trial. *Heliyon*. 2021;7(9):e07993.
21. McFarlin BK, Henning AL, Bowman EM et al. Oral spore-based probiotic supplementation was associated with reduced incidence of post-prandial dietary endotoxin, triglycerides, and disease risk biomarkers. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2017;8(3):117.
22. Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM et al. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol*. 2020;61:226-234.
23. Motamedi H, Fathollahi M, Abiri R et al. A worldwide systematic review and meta-analysis of bacteria related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260667.
24. Petrariu OA, Barbu IC, Niculescu AG et al. Role of probiotics in managing various human diseases, from oral pathology to cancer and gastrointestinal diseases. *Front Microbiol*. 2024;14:1296447.
25. Rafey A, Jahan S, Farooq U et al. Antibiotics Associated With *Clostridium difficile* Infection. *Cureus*. 2023;15(5):e39029.
26. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912.
27. Sudha MR, Jayanthi N, Pandey DC et al. *Bacillus clausii* UBBC-07 reduces severity of diarrhoea in children under 5 years of age: a double blind placebo controlled study. *Benef Microbes*. 2019;10(2):149-154.
28. Urdaci MC, Bressollier P, Pinchuk I. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(6 Suppl):S86-90.
29. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(1):43-50.
30. Wong-Chew RM, de Castro JA, Morelli L et al. Gut immune homeostasis: the immunomodulatory role of *Bacillus clausii*, from basic to clinical evidence. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(7):717-729.
31. Zhang L, Zeng X, Guo D et al. Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (> 65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):562.

Отримано/Received 02.08.2024

Рецензовано/Revised 21.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.08.2024 ■

Information about authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sotnichenko Y.O., Chernihiv City Family Polyclinic 2, Chernihiv, Ukraine
 Tomashiuk U.M., Branch of Chernivtsi City Children's Polyclinic, Chernivtsi, Ukraine
 Tsvynda N.I., Polyclinic of the Uman Children's City Hospital, Uman, Cherkasy Region, Ukraine
 Shalimanova M.Y., Municipal Non-Commercial Enterprise "Cherkasy Primary Health Care Center 1", Cherkasy, Ukraine

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

H.V. Beketova¹, O.O. Koירו², S.S. Bohdanova³, M.S. Bulhakova⁴, K.M. Heorhitsu⁵, O.B. Il'kiv⁶, O.R. Kavka⁷, O.Z. Kmit⁸, O.V. Kukhar⁹, V.I. Liubetska⁹, V.V. Maleiko¹⁰, I.A. Matiukhina¹¹, K.O. Medvedska¹², N.B. Pavchak¹³, K.A. Percheklii¹⁴, V.V. Semenchuk¹⁵, Y.O. Sotnichenko¹⁶, U.M. Tomashiuk¹⁷, N.I. Tsvynda¹⁸, M.Y. Shalimanova¹⁹

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

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

⁴Medical Center "Healthy Nation", Dnipro, Ukraine

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

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

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

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

⁹Children's City Polyclinic 5, Odesa, Ukraine

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

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

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

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

¹⁴Children's City Polyclinic 6, Odesa, Ukraine

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

¹⁶Chernihiv City Family Polyclinic 2, Chernihiv, Ukraine

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

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

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

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

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

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

Keywords: antibiotic-associated diarrhea; probiotics-bioenteroseptics; *Bacillus clausii* UBBC-07; Probee[®] DUO

Ameer Isam Al Aasam, Ruqeya Mohammed Obeyis, Qasim Mohammed Hashim, Jasim Mohammed Hashim, Alaa Jumaah Manji Nasrawi
University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq

Comparison of the effect of surfactant administration during nasal continuous positive airway pressure with that of nasal continuous positive airway pressure alone on respiratory distress syndrome

Abstract. Background. The American Academy of Pediatrics states that prophylactic surfactant is no longer advised when continuous positive airway pressure (CPAP) is frequently used to stabilize preterm newborns and where the rate of prenatal corticosteroid is high. On the other hand, the European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome (RDS) urge giving prophylactic surfactants to infants with RDS as early as possible. In this study, we aim to investigate the appropriate guidelines to be adopted in our neonatal intensive care unit about selective or elective INSURE (intubation-surfactant-extubation) method. **Materials and methods.** This is a clinical trial in which a total number of 120 neonate patients were diagnosed with RDS and had gestational age of 30–34 weeks. Two neonatal intensive care units have been included in the study: group A ($n = 87$) was treated with CPAP plus INSURE and group B ($n = 33$) was treated with CPAP only. The primary outcome we searched for is the fate of the patients. The secondary outcomes were length of hospital stay, CPAP management, oxygen therapy, and RDS complications. **Results.** Group B show a shorter length of hospital stay and CPAP treatment; however, this difference was not statistically significant. On the other hand, oxygen therapy duration was significantly shorter in group B than in group A. Both groups show very close rates of RDS complications (32 vs 33 %). Regarding the primary outcomes, group A had a better survival rate in comparison to group B (88.5 vs 78.8 %); however, this difference was not significant, with P -value of 0.173. **Conclusions.** In neonates with RDS, the routine INSURE method followed by CPAP gives no more superiority in outcomes (both primary, i.e. survival rate, and secondary, i.e. complications) than CPAP alone.

Keywords: respiratory distress syndrome; surfactant; continuous positive airway pressure; premature newborns

Introduction

The early 1990s saw the acceptance of surfactant replacement as a safe and reliable method of treating preterm newborns with surfactant deficits. Systematic analyses of randomized, controlled studies have revealed that the incidence of pulmonary air leak (pneumothoraxes and pulmonary interstitial emphysema) decreased, and mortality decreased after surfactant administration in preterm infants with established respiratory distress syndrome (RDS). Later studies revealed that preventive or early surfactant treatment improved survival without bronchopulmonary dysplasia, decreased pneumothoraxes, lowered pulmonary interstitial

emphysema, and decreased the probability of death at 28 days of age [1]. However, recent randomized clinical trials have shown that the benefits of prophylactic surfactants for infants are no longer obvious when continuous positive airway pressure (CPAP) is commonly utilized [2].

There is less requirement for mechanical breathing when the surfactant is administered during nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) by transitory intubation and quick extubation (the INSURE method: intubation-surfactant-extubation) [3].

The American Academy of Pediatrics states that prophylactic surfactant is no longer advised (grade A) in neo-

natal care settings when CPAP is frequently used to stabilize preterm newborns and where the rate of prenatal corticosteroid therapy has been high (> 50 %) [4]. On the other hand, the European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome urge giving prophylactic surfactants to infants with RDS as early as possible [5].

In this study, we **aimed** to investigate the appropriate guidelines to be adopted in our neonatal intensive care unit (NICU) about selective or elective INSURE.

Materials and methods

This is a clinical trial that has been conducted in the period between December 1, 2022, and June 1, 2023. A total of 120 neonate patients were enrolled according to the following inclusion criteria:

1) gestational age of 30 to 34 weeks (estimated from the first day of the last menstrual cycle, mother's early ultrasound reports, and if they were not available, the Ballard score was used to assess the gestational age);

2) diagnosis of RDS was made clinically by the presence of respiratory distress, tachypnea, supplemental oxygen requirement, the beginning of symptoms in the first 6 hours of life, radiologic evidence of RDS in chest X-ray, and RDS score (Downes score) [6] of more than 5.

Two NICUs have been included in the study:

— Al Diwaniya Teaching Hospital for Maternity and Child Health is a tertiary center with a NICU capacity of 28 beds. As per their guideline, they used to treat all premature neonates with the above-mentioned criteria with prophylactic surfactant (INSURE method) and nasal CPAP. They follow the European consensus for the management of RDS (“Babies with RDS should be given rescue surfactant early in the course of the disease”) [5]. The number of patients in this group was 87. This group was assigned as A (CPAP plus INSURE);

— the second center was NICU in Al Zahraa Teaching Hospital for Maternity and Child Health in Al Najaf Al Ashraf City, which is also a tertiary center with a NICU capacity of 32 beds. As per their guideline, “in neonatal care settings where CPAP is routinely used to stabilize preterm infants, and when the rate of antenatal corticosteroid administration has been high (> 50 %), prophylactic surfactant is no longer recommended (grade A)” [4]. They treat premature neonates with the above-mentioned criteria by early nasal CPAP and selective use of surfactant. Premature neonates with RDS who were treated with CPAP only were included in the study as group B. The number of patients in this group was 33.

Neonates with the following criteria were excluded from the study: an Apgar score of less than five at 5 minutes; presence of major congenital anomalies; signs and symptoms of chorioamnionitis in the mother (premature rupture of membrane, maternal fever, and palpitation); need for intubation and mechanical ventilation.

According to the INSURE approach, all premature children got the first steps of neonatal resuscitation (as per the American Academy of Pediatrics) and were made “stable” so they could receive surfactant. By measuring the length of the tube from tip to lip and listening for

breath sounds, the correct position of the endotracheal tube was found. Four equal aliquots of each surfactant dose, 4 mL/kg (100 mg/kg), were given intratracheally (as per manufacturer's instructions — AbbVie Inc., Chicago, IL, USA). The infants were manually ventilated using an Ambu bag following the introduction of surfactant. They were then extubated to NCPAP at a pressure of 5 cmH₂O if they were stable. The dose of surfactant may be repeated after 6 hours according to the patient's clinical status, no more surfactant was given after 48 hours.

Infants assigned to the group B remained on NCPAP of 5 cmH₂O, and the FiO₂ was adjusted in such a way that the SpO₂ remained between 88 and 95 %. If the SpO₂ fell below 88 %, CPAP would rise to 6 cmH₂O. The CPAP machine used in this study was SLE1000 (SLE Ltd, UK).

Both groups were given the same standard treatment: ampicillin 100 mg/kg, amikacin 15 mg/kg, aminophylline loading (5 mg/kg) and maintenance doses (1 mg/kg/8 hours), intravenous fluid and trophic feeding according to the patient's clinical condition.

In both groups, if an infant was stable on NCPAP and had no respiratory distress for 48 hours, it was regarded as treatment success and NCPAP was discontinued.

So, the primary outcome we searched for is the fate of the patients, whether they died or survived. The secondary outcomes were length of hospital stay, CPAP management, oxygen therapy, and RDS complications.

Statistical analysis. Data were collected and analyzed using Microsoft Excel 2019 and SPSS IBM version 23. For each variable, number, percent, mean, and standard deviation were calculated. P-value was measured by Pearson chi-square for string values and independent paired T-test for numerical values. P-value was considered significant if it was less than or equal to 0.05.

Ethical approval. This study was ethically approved by the Scientific Committee of the Pediatrics Department, Faculty of Medicine, University of Kufa, ID 74, on August 1, 2022. The parents of all enrolled neonates were informed about the study and verbal consent was taken before enrollment.

Results

During the period of the study, a total number of 120 neonates were enrolled according to inclusion criteria. Eighty-seven of them were assigned to group A, all of them were managed by the INSURE technique followed by CPAP according to their NICU-adopted guidelines. Group B included 33 neonates, and all of them received CPAP alone (Fig. 1).

The characteristics of the patient sample are shown in Tables 1, 2.

Group B patients show a shorter length of hospital stay and CPAP treatment, however, this difference was not statistically significant. On the other hand, oxygen therapy duration was significantly shorter in group B neonates than in group A (Table 3).

Groups A and B show very close rates of RDS complications (32 vs 33 %) (Table 4).

Regarding the primary outcome, i.e. fate of the patients, group A shows a better survival rate in comparison to group B (88.5 vs 78.8 %). However, this difference was not statistically significant, with P-value of 0.173 (Table 5).

Discussion

Establishing clinical guidelines to suggest the best treatment paths and procedures is a popular strategy for raising the standard of care in high-income nations. These guidelines are produced through systematic reviews and synthesis of the available scientific data. Although it has been demonstrated that using clinical guidelines can improve the quality of care in high-income settings, little is known about how they are applied in low-income nations [7, 8].

Prophylactic surfactant is no longer recommended (grade A) in neonatal care settings where CPAP is regularly

used to stabilize preterm newborns and when the rate of administering prenatal corticosteroids has been high, according to the American Academy of Pediatrics [4]. Adopting this guideline in our low-resource centers needs to be appraised by local research.

Regarding the secondary outcomes, our study shows that group B patients have a shorter length of stay in the hospital and need less time for CPAP treatment, however, this difference was not statistically significant. On the other hand, oxygen therapy duration was significantly shorter in group B neonates than in group A, 193.3 (about 8 days) and 124.8 (about 5 days) hours, respectively, with a P-value 0.003. This is against Verder et al., who found that oxygen therapy duration was similar in both groups (mean 6 days), with a P-value of 0.6 [9]. Reininger et al. also found a similar oxygen therapy time (mean 4 days), P-value was 0.6 as well [10]. As justification for the superiority of group B over group A, we suppose that the INSURE technique may be done in an imperfect way and/or a surfactant introduction was delayed for more than 1 hour due to the low-resource settings of the NICU.

A meta-analysis done by Dunn et al., which enrolled 648 infants at 27 centers, found that the mean duration of CPAP treatment in the INSURE plus CPAP group was closely similar to the CPAP group (15.2 ± 13.0 days vs 16.1 ± 14.7 days, respectively) [11]. It was much longer than our findings on CPAP duration in groups A and B (5 vs 3.5 days). This difference may be attributed to more conservative practice of CPAP weaning in the study centers compared to our center.

Regarding RDS complications, again, there was no statistically significant difference in their incidence (32 vs

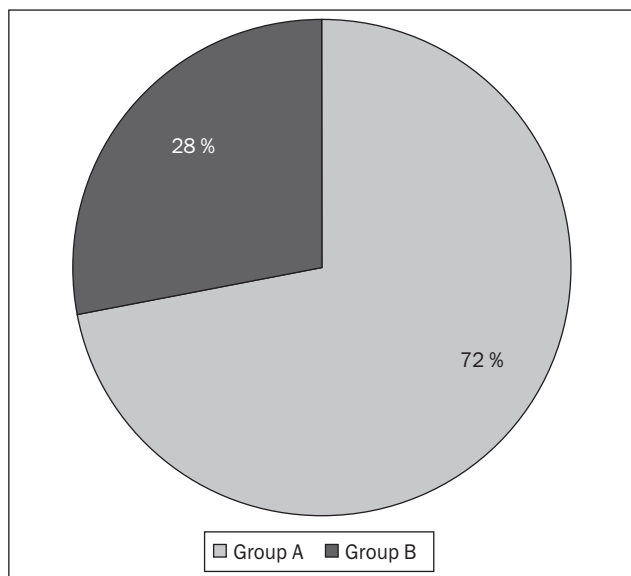


Figure 1. Distribution of the patients into the groups

Table 1. Comparison between groups A and B with regard to gender distribution, mode of delivery, and prenatal steroids

		Gender				Total	P-value
		Male		Female			
		n	%	n	%		
Groups	A	35	40	52	60	87	0.316
	B	10	30	23	70		
Total		45	37.5	75	62.5	120	
		Mode of delivery				Total	P-value
		Cesarean section		Vaginal delivery			
		n	%	n	%		
Groups	A	61	70	26	30	87	0.342
	B	26	79	7	21		
Total		87	72.5	33	27.5	120	
		Prenatal steroids				Total	P-value
		No		Yes			
		n	%	n	%		
Groups	A	39	45	48	55	87	0.521
	B	17	51.5	16	48.5		
Total		56	47	64	53	120	

33 % for groups A and B, respectively), with a P-value of 0.1. Two patients (6 %) in group B had developed air leaks compared to 0 % in group A. This finding is similar to Nakhshab et al. who found 6.7 % of cases in the CPAP only group to be complicated by pneumothorax compared to 0 % in the INSURE plus CPAP group, with a P-value of 0.49 [12].

In our study, NEC complicates 2.3 % of group A patients in comparison to 0 % in group B. Dunn et al. [11] meta-analysis shows that NEC occurs in 7.4 % of the INSURE plus CPAP group compared to 8.1 % in the CPAP only group.

Sepsis complicates the clinical course in 9 % of group A patients vs 15 % in group B. Again, Dunn et al. meta-

Table 2. Comparison of neonatal characteristics between groups A and B

Parameters	Groups	Mean	STD	P-value
Gestational age, weeks	A	31.8	1.26	0.039
	B	32.3	1.21	
Weight at birth, g	A	1706.5	330.1	0.044
	B	1856.7	275.5	
Apgar score at 1 min	A	4.8	0.94	0.1
	B	4.1	0.8	
Apgar score at 5 min	A	7.7	0.8	0.564
	B	7.2	0.8	
RDS score	A	5.4	0.9	0.048
	B	5.3	0.7	

Table 3. Comparison of the durations of hospital stays, CPAP treatment, and oxygen therapy between groups A and B, hours

Parameters	Groups	Mean	STD	P-value
Hospital stay	A	277.6	157.5	0.061
	B	182.85	124.86	
Duration of CPAP	A	99.3	55.8	0.057
	B	83.03	38.64	
Duration of O ₂ therapy	A	193.3	113.5	0.002
	B	124.8	65.8	

Table 4. Comparison of rate of complications between groups A and B, n (%)

Groups		Complications					Total	P-value
		No complications	NEC	Apnea	Sepsis	Pneumothorax		
Groups	A	59 (68)	2 (2.3)	18 (20.7)	8 (9)	0	87	0.1
	B	22 (67)	0	4 (12)	5 (15)	2 (6)		
Total		81 (67.5)	2 (1.7)	22 (18.3)	13 (11)	2 (1.7)	120	

Table 5. Comparison of primary outcome between groups A and B

Groups		Outcome					P-value
		Discharged alive		Died		Total	
		n	%	n	%		
Groups	A	77	88.5	10	11.5	87	0.173
	B	26	78.8	7	21.2		
Total		103	86	17	14	120	

analysis shows that 11.7 % of patients in the INSURE plus CPAP group develop neonatal sepsis compared to 7.7 % in the CPAP only group.

Our study had been conducted in two NICU centers, the first one adopts guidelines of elective INSURE plus CPAP, and the other uses routine CPAP with selective surfactant. The selection of these NICU centers was suggested by the ethical committee to avoid any harmful intervention to the patients. This may explain the different percentages of RDS complications in the two study groups.

Regarding primary outcomes, group A show a slightly higher survival rate than group B (88.5 vs 78.8 %), with a P-value of 0.173. In other words, 10 (11.5 %) patients from group A died vs 7 (21.2 %) patients from group B. Reininger et al. [10] show that CPAP only treated group gives no dead patients compared to the INSURE plus CPAP group with one lost patient. Similarly, Dunn et al. meta-analysis shows that the CPAP only treated group reports less mortality rate than the INSURE plus CPAP group (7 vs 4.1 %).

Limitations of the study. Blind randomization of this study may strengthen the results; however, it was not possible in our situation due to ethical considerations. More data need to be analyzed, such as ROP and bronchopulmonary dysplasia. A larger sample population may give more trusted results.

Conclusions

In neonates with RDS, the routine INSURE method followed by CPAP gives no more superiority in outcomes (both primary, i.e. survival rate, and secondary, i.e. complications) than CPAP alone.

Recommendations

We recommend adopting the American Academy of Pediatrics recommendation, which states that the prophylactic surfactant is no longer advised (grade A) in neonatal care settings when the CPAP is frequently used to stabilize preterm newborns and where the rate of prenatal corticosteroid therapy has been high (> 50 %).

References

1. Hashim Q.M., Aasam A.I.A., Alwan H.B., Nasrawi A.J.M. Effect of surfactant replacement therapy in preterm with respiratory distress syndrome in low sources center Al-Zahraa Teaching Hospital at Al-Najaf city-Iraq. *Current Pediatric Research*. 2021;25(8):738-743. doi: 10.35841/0971-9032.25.8.738-743.
2. Polin R.A., Carlo W.A., Papile L.A., Tan R., Kumar P., et al. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156-163. doi: 10.1542/peds.2013-3443.

3. Rojas M.A., Lozano J.M., Rojas M.X., Laughon M., Bose C.L., et al. Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation in Premature Infants Treated with Early Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics*. 2009;123(1):137-142. doi: 10.1542/peds.2007-3501.
4. Ng E.H., Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatrics & Child Health*. 2021;26(1):35-49. doi: 10.1093/pch/pxaa116.
5. Sweet D., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome — 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450. doi: 10.1159/000499361.
6. Downes J.J., Vidyasagar D., Boggs T.R. Jr, Morrow G.M. 3rd. Respiratory distress syndrome of newborn infants. I. New clinical scoring system (RDS score) with acid-base and blood-gas correlations. *Clinical Pediatrics*. 1970;9(6):325-331. doi: 10.1177/00092287000900607.
7. Chakkalakal R.J., Cherlin E., Thompson J., Lindfield T., Lawson R., Bradley E.H. Implementing clinical guidelines in low-income settings: A review of literature. *Global Public Health*. 2013;8(7):784-95. doi: 10.1080/17441692.2013.815794.
8. Lugtenberg M., Burgers J.S., Westert G.P. Effects of evidence-based clinical practice guidelines on quality of care: A systematic review. *Quality & Safety in Health Care*. 2009;18(5):385-392. doi: 10.1136/qshc.2008.028043.
9. Verder H., Robertson B., Greisen G., Ebbesen F., Albertsen P., et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 1994;331(16):1051-1055. doi: 10.1056/NEJM199410203311603.
10. Reininger A., Khalak R., Kendig J.W., Ryan R.M., Stevens T.P., et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Journal of Perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 2005;25(11):703-708. doi: 10.1038/sj.jp.7211381.
11. Dunn M.S., Kaempf J., de Klerk A., de Klerk R., Reilly M., et al. Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1069-e1076. doi: 10.1542/peds.2010-3848.
12. Nakhshab M., Tajbakhsh M., Khani S., Farhadi R. Comparison of the Effect of Surfactant Administration During Nasal Continuous Positive Airway Pressure with that of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Alone on Complications of Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Pediatrics & Neonatology*. 2015;56(2):88-94. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.05.006.

Received 10.06.2024

Revised 11.07.2024

Accepted 02.08.2024 ■

Information about authors

Ameer Isam Al Aasam, Assistant Professor, Department of Pediatrics, University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq
 Ruqeya Mohammed Obeyis, Senior Pediatrician, Professor, Department of Pediatrics, University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq
 Qasim Mohammed Hashim, Professor, Department of Pediatrics, University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq
 Jasim Mohammed Hashim, Professor, Department of Pediatrics, University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq
 Alaa Jumaah Nasrawi, Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, University of Kufa, Faculty of Medicine, Najaf, Iraq; e-mail: alaa.j.nasrawi@uokufa.edu.iq; https://orcid.org/0000-0002-7638-2055

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

Ameer Isam Al Aasam, Ruqeya Mohammed Obeyis, Qasim Mohammed Hashim, Jasim Mohammed Hashim,
Alaa Jumaah Marji Nasrawi
University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq

Порівняння впливу сурфактанту під час назального постійного позитивного тиску в дихальних шляхах і використання тільки назального постійного позитивного тиску в дихальних шляхах при респіраторному дистрес-синдромі

Резюме. Актуальність. Американська академія педіатрії більше не рекомендує профілактично застосовувати сурфактант, коли для стабілізації недоношених новонароджених часто використовується постійний позитивний тиск у дихальних шляхах (CPAP) і коли частота введення пренатальних кортикостероїдів є високою. З іншого боку, у Європейських консенсусних рекомендаціях щодо лікування респіраторного дистрес-синдрому (РДС) закликають використовувати профілактичні сурфактанти у немовлят із РДС якомога раніше. У цьому дослідженні ми намагаємося вивчити відповідні рекомендації, які повинні бути прийняті в нашому відділенні інтенсивної терапії новонароджених, щодо селективного або планового використання методу INSURE (інтубація — сурфактант — екстубація). **Матеріали та методи.** Це клінічне випробування, у якому загалом у 120 новонароджених пацієнтів із гестаційним віком 30–34 тижні діагностований РДС. У дослідження було включено два відділення інтенсивної терапії новонароджених: група А (n = 87) отримувала CPAP та INSURE, а група В (n = 33) — лише CPAP. Основною кінце-

вою точкою була доля пацієнтів (виживаність). Вторинними критеріями ефективності вважалися тривалість перебування в лікарні, використання CPAP, кисневої терапії та ускладнення РДС. **Результати.** У групі В тривалість перебування в лікарні та лікування CPAP були меншими, однак ця різниця не є статистично значущою. З іншого боку, тривалість кисневої терапії в групі В виявилася значно коротшою, ніж у групі А. Частота ускладнень РДС в обох групах була майже однаковою (32 проти 33 %). Щодо первинних результатів, група А мала кращий рівень виживаності порівняно з групою В (88,5 проти 78,8 %), однак ця різниця не є значущою (P = 0,173). **Висновки.** У новонароджених із РДС рутинне використання методу INSURE із подальшим CPAP не має переваг щодо критеріїв ефективності (як первинних, тобто рівня виживаності, так і вторинних, тобто ускладнень) порівняно із застосуванням тільки CPAP.

Ключові слова: респіраторний дистрес-синдром; сурфактант; постійний позитивний тиск у дихальних шляхах; недоношені новонароджені

Vismaya Sreenivasan¹, K. Rangasamy¹, Arun Joe Eldow²

¹Vinayaka Mission's Kirupananda Variyar Medical College and Hospital, Vinayaka Mission's Research Foundation (DU), Salem, Tamil Nadu, India

²Smita Memorial Hospital, Thodupuzha, Kerala, India

Normative data for inferior vena cava diameter and its correlation with age, sex and somatic parameters in Indian children

Abstract. Background. India, a significant contributor to global childbirth, faces the challenge of childhood mortality. Despite progress, diarrhoea-induced dehydration remains a pressing concern, contributing to 13 % of child mortality in the country. This study aims to assess the utility of point-of-care ultrasonography in evaluating intravascular volume status in paediatric patients, especially those experiencing dehydration. The lack of normative data on inferior vena cava (IVC) diameter in Indian children prompted conducting this study. **Materials and methods.** It was a prospective observational study performed at Vinayaka Mission's Kirupananda Variyar Medical College in Salem, Tamil Nadu for 1 year. Data from 200 outpatient children aged 2 to 12 were analysed to establish normative IVC diameter and explore correlations with age, gender, and somatic characteristics. Statistical analyses employed SPSS software, presenting quantitative data as mean and standard deviations and qualitative data as percentages. **Results.** This study enrolled 52 % females and 48 % males. Results showed the mean IVC volume of 8.650 ± 2.325 mm with a minimum of 5 mm to a maximum of 15 mm. Correlation tests assessed associations between variables, setting significance at $p < 0.05$. Results highlighted IVC dimensions in Indian children, demonstrating associations between age, height, weight, and abdominal girth with IVC diameter. **Conclusions.** This study provides a normative data for IVC diameter in Indian children, elucidating its associations with age and somatic characteristics. The findings underscore the importance of IVC measurements when evaluating dehydration levels, highlighting the necessity for further research with larger sample size thereby enhancing clinical precision and applicability.

Keywords: dehydration; diarrhoea; inferior vena cava diameter; inferior vena cava volume; point-of-care ultrasonography

Introduction

India contributes significantly to global childbirth, accounting for approximately one-fifth, or 25 million births annually. Children aged 0–6 make up 13 % of the nation's population, crucial for the country's progress. Recognizing children as the bearers of the nation's future, prioritizing their health through state intervention is imperative for their well-being. Unfortunately, amid the pursuit of national progress, this essential duty seems overlooked. Globally, 6.3 million children under five die each year, with 4.1 million newborn deaths in 2020. While the global infant mortality rate has decreased, African countries still face high rates compared to Europe. Notably, India has made strides, reducing its share of global child mortality from one-third in 1990 to under a quarter in 2022 [1–3].

Diarrhoea and dehydration play a significant role in the health of under-5 children worldwide [4]. Diarrhoea ranks as the second most common cause of morbidity and mortality, claiming the lives of nearly 700,000 children annually. Stunting, a consequence of diarrhoeal episodes in the first two years, adds to the concern. Despite a steady decline in under-5 mortality in India, diarrhoea-induced dehydration remains the third leading cause of death, contributing to 13 % of child mortality. An estimated 1.5 million Indian children succumb to this annually. Early and aggressive fluid resuscitation, as per 2002 guidelines, proves critical, emphasizing the importance of prompt diagnosis in cases like acute gastroenteritis or trauma. Sadly, research on childhood dehydration has waned, making it vital to refocus on methods for calibrating intravascular fluid.

Accurate and timely therapy for children with varying dehydration severities in the emergency room hinges on precise fluid status assessment, crucial for preventing shock or death. However, current measurements face interobserver variability and reliance on historical evidence, posing challenges in sensitivity and specificity. Paediatric emergency medicine increasingly embraces point-of-care ultrasonography (POCUS) for quick, non-invasive, and objective volume status determination. POCUS allows real-time clinical decisions, a boon for paediatric emergency care.

POCUS enables clinicians to collect and analyse images at the patient's bedside, facilitating rapid decision-making. The inferior vena cava (IVC) diameter, measured using POCUS, emerges as a reliable indicator of intravascular volume, outperforming invasive methods. This non-invasive approach minimizes risks associated with central venous access and proves especially beneficial in paediatric settings [5].

IVC ultrasonography's simplicity, speed, and repeatability contribute to its effectiveness. Additionally, assessing IVC diameter throughout respiratory cycles provides reliable volume status determination in hemodynamically stable individuals. POCUS, when integrated with clinical aids, enhances patient care without replacing other diagnostic modalities.

Addressing severe dehydration in children, especially in developing nations, is vital. POCUS emerges as a key tool, offering a quick and non-invasive way to assess intravascular volume, aiding in prompt treatment initiation and preventing deaths. The WHO and UNICEF highlight the need for research on context-specific risk factors and interventions to combat childhood diarrhoea.

While POCUS shows promise in disease severity assessment, more research is necessary to predict outcomes accurately. Understanding predictors, especially in economically developing countries, is essential for early preventive measures and improved outcomes. Research plays a crucial role in uncovering natural controls and guiding environmental management strategies.

The lack of normative data on IVC diameter in Indian children underscores the need for comprehensive research. Establishing baseline information and correlations with age, sex, and somatic parameters will aid in creating a risk-based approach to treatment. This study aims to bridge the gap in knowledge and contribute to better healthcare practices for children in India.

Materials and methods

Data for this prospective observational study were sourced from children aged 2 to 12 visiting the outpatient clinic of VMKV Medical College and Hospital. The study was conducted over one year, focused on children with minor illnesses not necessitating admission, those seeking immunization, and those attending follow-up visits after discharge from acute illnesses, along with their accompanying children. The exclusion criteria encompassed patients requiring admission, those with major illnesses, experiencing diarrhoea, vomiting, or conditions leading to volume loss/overload, individuals with objective signs of hypovolemia, abnormal vital signs during examination, and those with a medical history of end-organ failure or raised intra-abdominal pressure. The sample size for this study was set at 200 participants. Following the parent's

informed consent, eligible children were enrolled based on inclusion criteria, and data such as age, sex, height, weight, abdominal girth and IVC diameter were collected following the outlined methodology.

The statistical analysis for this study utilized SPSS for Windows, version 18. Quantitative data were presented as means \pm standard deviation (SD), while qualitative data were expressed as percentages. The comparison between two means was conducted through the Student's t test, contingent upon the normal distribution of the data. Pearson correlation test was employed to explore correlations between variables.

Results

The primary objective was to establish normative data for inferior vena cava diameter in children and explore its correlations with different variables. The study results were analysed using SPSS software version 23.0 after data entry into MS Excel. Quantitative data were presented as mean and standard deviations, while qualitative data were expressed as percentages and proportions. Correlation analysis employed Spearman or Pearson, depending on the data distribution, with a significance threshold set at $p < 0.05$ for meaningful associations in the analyses.

The current study includes participants from ages 2 to 12 years, 52.0 % were females and 48.0 % were males. The maximum number of children belonged to the age group of 3–6 years followed by 6–9 and 9–12 years, the least — to age group of 2–3 years. The mean age of the study population was 6.850 ± 3.079 years. The gender was more or less evenly distributed in each age group. The mean height was 118.280 ± 17.697 cm ranging from 83 to 149 cm. The weight of the study population was 10–45 kg with a mean of 21.650 ± 7.367 kg. The abdominal girth ranged from 43 to 95 averaging 63.770 ± 10.887 cm. The mean IVC volume of the study population was found to be 8.650 ± 2.325 mm with a minimum of 5 mm to a maximum of 15 mm (Table 1).

The current study conducted Pearson correlation test between IVC volume and age, height, weight and abdominal girth. A p value less than 0.05 was considered significant. The study found that age, weight, height and abdominal girth positively correlated with IVC volume.

Pearson test revealed a strong positive correlation of age with R value of 0.916 which means a statistically significant association ($p < 0.05$). To validate this result, plots were generated, illustrating that as age increases, there is a concurrent increase in IVC diameter (Fig. 1, 2).

Height also demonstrated a noteworthy association with IVC volume, as indicated by a strong positive correlation with an R value of 0.885, and this was statistically significant ($p < 0.05$) (Fig. 3).

Similarly, weight exhibited a significant association with IVC volume, with a strong positive correlation indicated by a Pearson coefficient R of 0.888. This finding demonstrated a statistically significant association as well ($p < 0.05$). A positive association was found between weight and IVC volume, revealing that as weight increases, there is a corresponding increase in IVC diameter (Fig. 4).

The present study further identified a significant association between abdominal girth and IVC volume, supported by a strong positive correlation with a Pearson coefficient R of

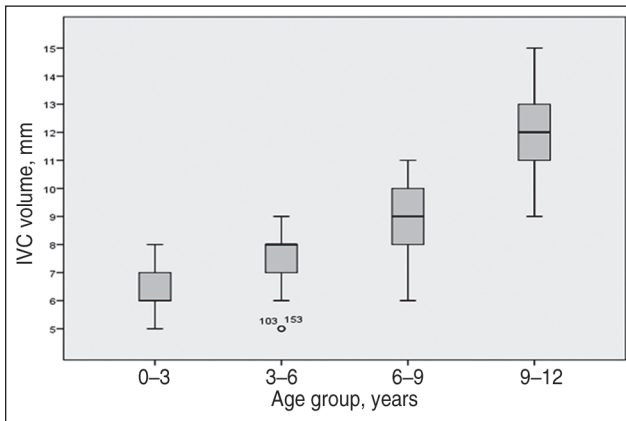


Figure 1. A box plot showing IVC volume at different ages

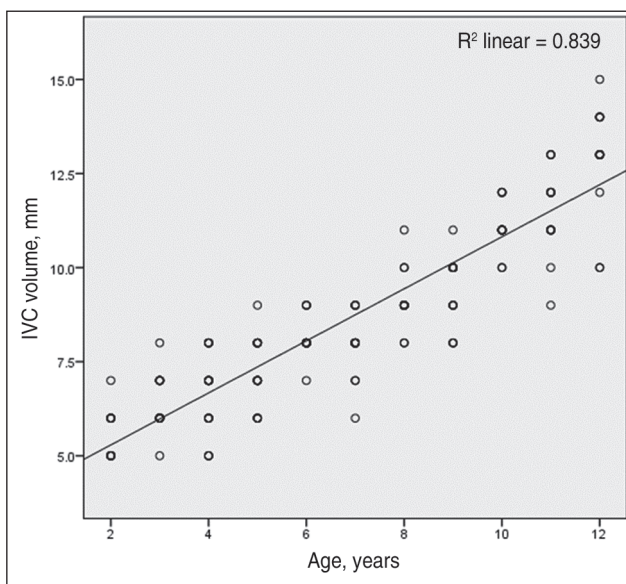


Figure 2. A scatter plot comparing IVC volume with age

0.888, also indicating a statistically significant association ($p < 0.05$). This implies a positive relationship, signifying that as abdominal girth increases, there is a simultaneous increase in IVC diameter (Fig. 5).

A group-wise comparison of means between the age groups and IVC diameter was done using ANOVA test (Table 2). The test demonstrated that the older groups had greater IVC diameter than the younger ones. This finding had a statistically significant association ($p < 0.05$). When comparison was done between IVC volume and age groups, a positive correlation was found, with R value of 0.872 and $p < 0.05$ (Table 3).

Discussion

Our study is based on the normative characteristics and measurement of IVC, all the respondents were from the hospital section presenting to the paediatrics department.

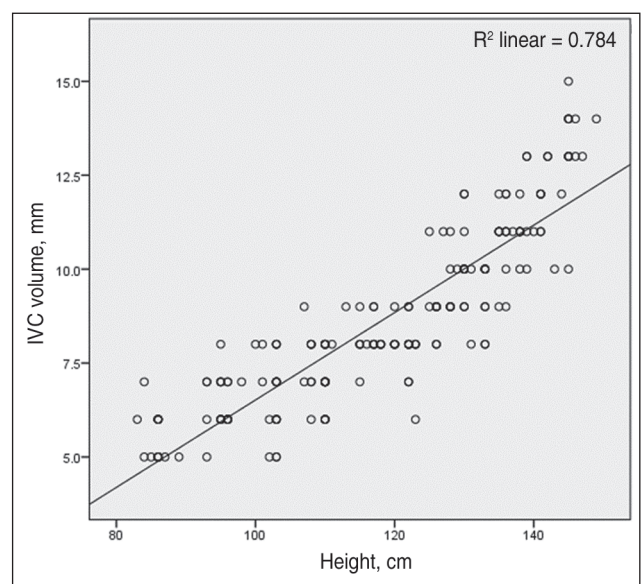


Figure 3. A scatter plot comparing IVC volume with height

Table 1. Characteristics of the study population

Parameters	Minimum	Maximum	Mean	SD
Age, years	2	12	6.85	3.079
Height, cm	83	149	118.28	17.697
Weight, kg	10	45	21.65	7.367
Abdominal girth, cm	43	95	63.77	10.887
IVC volume, mm	5	15	8.65	2.325

Table 2. ANOVA test of IVC in different age groups

Age, years	n	Mean	SD	Std error	p
2-3	35	6.06	0.802	0.136	0.001
3-6	61	7.31	0.992	0.127	
6-9	54	8.87	1.010	0.137	
9-12	50	11.84	1.315	0.186	
Total	200	8.65	2.325	0.164	

Most participants were between the ages of 2 and 12 years. They were divided into groups of 2–3, 3–6, 6–9, and 9–12 years. The overall average (mean) age of the population was 6.850 ± 3.079 years. Jianjun Gu et al. observed that the mean age in their study of Chinese children was 6.80 ± 3.41 which was similar to that of our study. But contrary to ours, in their population males outnumbered females. The similarity could be brought on by the related sample size. Similar research was done by Kushagra Taneja et al. in which they looked at the typical inferior vena cava diameter and its relationship with somatic markers in healthy Indian children. The mean age of the patients under study was 4.72 ± 3.72 years which was lower than that of our study. Of the 475 subjects, 285 (or 60 %) were male and 190 (or 40 %) were female.

The children aged between 1 and 18 months were enrolled in a study of a similar nature by Neurinda Permata et al. They were overwhelmingly male (58.6 %), and most of them were aged 1–11 months (32.8 %). In our study, there were more females, and most participants belonged to the age group 3–6 years (61 out of 200).

In a survey of Chinese children, Jianjun Gu et al. found that the mean height was 117.00 ± 20.25 . The youngsters in their study had a mean weight of 22.69 ± 8.10 . The average abdominal circumference of the study subjects was 55.16 ± 7.80 . The outcomes were all consistent with our study. The similarities may be explained by the inclusion of more men in both studies who fall within the same age range. The greatest value for the IVC in their sample which was similar to that of our investigation was 10.06 ± 2.42 mm.

Shivanand Patil et al. conducted a comparative study with Indian children. The diameter of inferior vena cava ranged

from 0.46 to 2.26 cm. During expiration, it fluctuated from 0.97 to 2.26 cm, while during inspiration, it ranged from 0.46 to 1.54 cm [6].

In a related study, normative data from 120 children were collected by Shelby Kutty et al. The maximal (expiratory) and minimal (inspiratory) diameters of the inferior and superior vena cava were 12.1 ± 3.8 mm and 8.9 ± 3.8 mm, respectively [7]. In a related study by Tomas Zaoral et al., it was discovered that the IVC_{max} and IVC_{min} were substantially linked with age ($r = 0.87, p < 001, r = 0.77, p < 001$), height ($r = 0.84, p < 001, r = 0.72, p < 001$), weight ($r = 0.88, p < 001, r = 0.8$) [8].

Hegde et al. used computed tomographic data on healthy children to explore IVC. BSA was considered in their linear regression analysis. However, it's possible that the model's statistical stability and accuracy were reduced by utilizing BSA rather than height and weight [9].

Dipti A. et al., Fosen E.V. et al., and Guiotto G. et al. used sonographic IVC characteristics for direct fluid management in adults [10–12]. A comparable study by Neil Kauthuria et al. found a significant positive correlation between age and vena cava diameter when the diameter of the IVC was measured sonographically in normovolemic youngsters. The findings were almost identical to those of our study, most likely as a result of comparable geographic characteristics and circumstances. According to our study, juvenile patients' intravascular volume status can be predicted using sonographic (POCUS) inferior vena cava measures. We also suggest that it can be used to predict the severity and different stages of paediatric dehydration.

Similar studies were conducted by Vidya Ghosh et al., Tomas Zaoral et al. and the outcomes agreed with our study.

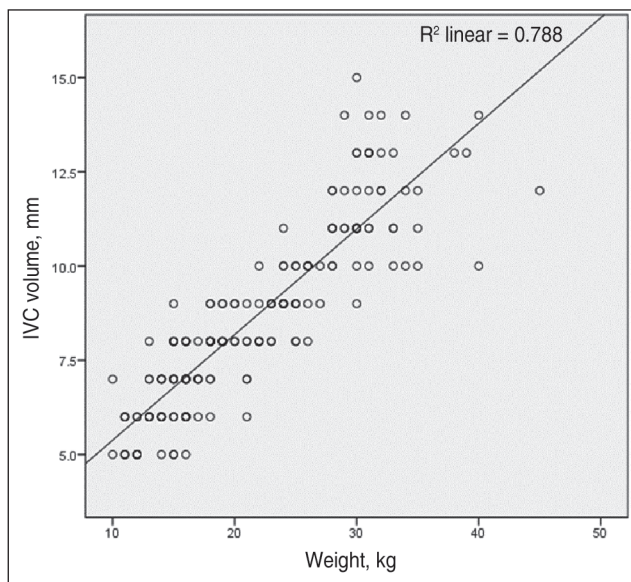


Figure 4. A scatter plot comparing IVC volume with weight

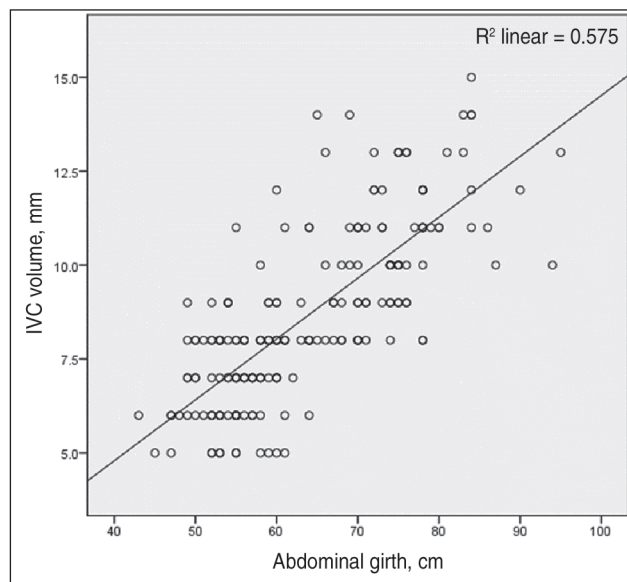


Figure 5. A scatter plot comparing IVC volume with abdominal girth

Table 3. Correlation of IVC volume with different variables

		Age	Height	Weight	Abdominal girth
IVC volume	Pearson correlation	0.916	0.885	0.888	0.759
	Sig. (2-tailed)	0	0	0	0

Conclusions

We presented standard IVC sizes, encompassing both maximum and minimum dimensions, within the paediatric population. The importance of exploring IVC norms across diverse somatic features such as age, height, and weight is emphasized. Our study revealed significant positive correlations between age, height, weight, and abdominal girth with IVC diameter. These correlations establish a crucial reference range for IVC, enabling its application in gauging and predicting dehydration levels. The obtained reference ranges can further facilitate the derivation of additional equations. To enhance precision and applicability, future research should assess these normal values in larger sample sizes, exploring the relationships between these measurements and age, among other parameters, to refine IVC diameter calculations for various age groups and somatic characteristics.

References

1. Ministry of Health, Family Welfare-Government of India. *Child Health: National Health mission*. Available from: <https://nhm.gov.in/in-dex1>.
2. *Study on child health status in India. 2017*. Available from: <https://www.thehindubusinessline.com/opinion/disquieting-story-of-child-health-in-india/article9765700.ece>.
3. *Newborn and child health*. Available from: <https://www.unicef.org/india/what-we-do/newborn-and-child-health>.
4. UNICEF. WHO. *End Preventable Deaths: Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79200/9789241505239_eng.pdf;jsessionid=837AEC1288C76D2368F1E8F8DAB86B55?sequence=1.

5. *Point of care ultrasound: an overview*. American College of Cardiology. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/10/31/09/57/point-of-care-ultrasound>.
6. Patil S, Jadhav S, Shetty N, Kharge J, Puttegowda B, et al. *Assessment of inferior vena cava diameter by echocardiography in normal Indian population: A prospective observational study*. *Indian Heart J*. 2016 Dec;68 (Suppl 3):S26-S30. doi: 10.1016/j.ihj.2016.06.009.
7. Kutty S, Li L, Hasan R, Peng Q, Rangamani S, Danford DA. *Systemic venous diameters, collapsibility indices, and right atrial measurements in normal pediatric subjects*. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Feb;27(2):155-62. doi: 10.1016/j.echo.2013.09.002.
8. Zaoral T, Kordos P, Nowakova M, Travnicek B, Zapletalova J, Pavlicek J. *Baseline diameter of the inferior vena cava measured with sonography in euvoletic children and its relationship to somatic variables*. *Ultraschall Med*. 2022;43(4):e25-34. doi: 10.1055/a-1232-1217.
9. Hegde SV, Lensing SY, Greenberg SB. *Determining the normal aorta size in children*. *Radiology*. 2015;274:859-865. doi: 10.1148/radiol.14140500.
10. Dipti A, Soucy Z, Surana A, Chandra S. *Role of inferior vena cava diameter in assessment of volume status: a meta-analysis*. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1414-1419.e1. doi: 10.1016/j.ajem.2011.10.017.
11. Fossen DV, Fontana ME, Unverferth DV, Walker S, Koli-bash AJ, Bashore TM. *Safety and efficacy of inferior vena caval occlusion to rapidly alter ventricular loading conditions in idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*. 1987;59:937-942. doi: 10.1016/0002-9149(87)91129-5.
12. Guiotto G, Masarone M, Paladino F, Ruggiero E, Scott S, et al. *Inferior vena cava collapsibility to guide fluid removal in slow continuous ultrafiltration: a pilot study*. *Intensive Care Med*. 2010;36:692-696. doi: 10.1007/s00134-009-1745-4.

Received 21.01.2024

Revised 28.02.2024

Accepted 25.07.2024 ■

Information about authors

Dr. Vismaya Sreenivasan, Post Graduate, Department of Paediatrics, Vinayaka Mission's Kirupananda Variyar Medical College and Hospital, Vinayaka Mission's Research Foundation (DU), Salem, Tamil Nadu-636308, India

Dr. K. Rangasamy, Professor and HOD, Department of Paediatrics, Vinayaka Mission's Kirupananda Variyar Medical College and Hospital, Vinayaka Mission's Research Foundation (DU), Salem, Tamil Nadu-636308, India

Arun Joe Eldow, Consultant Pediatrician, Smita Memorial Hospital, Thodupuzha, Kerala-685608, India

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.

Vismaya Sreenivasan¹, K. Rangasamy¹, Arun Joe Eldow²

¹Vinayaka Mission's Kirupananda Variyar Medical College and Hospital, Vinayaka Mission's Research Foundation (DU), Salem, Tamil Nadu, India

²Smita Memorial Hospital, Thodupuzha, Kerala, India

Нормативні дані щодо діаметра нижньої порожнистої вени та його кореляція з віком, статтю й соматичними параметрами в індійських дітей

Резюме. Актуальність. Індія, яка робить значний внесок у світову народжуваність, стикається з проблемою дитячої смертності. Незважаючи на прогрес, зневоднення, викликане діареєю, залишається актуальною проблемою, спричиняючи 13 % дитячої смертності в країні. **Мета:** оцінити корисність ультразвукографії на місці надання медичної допомоги щодо оцінки внутрішньосудинного об'єму в педіатричних пацієнтів, особливо тих, хто має дегідратацію. Відсутність нормативних даних стосовно діаметра нижньої порожнистої вени (НПВ) у дітей в Індії спонукала до проведення цього дослідження. **Матеріали та методи.** Це було проспективне обсерваційне дослідження, проведене в медичному коледжі Vinayaka Mission's Kirupananda Variyar в Салемі (штат Тамілнад) протягом 1 року. Дані 200 дітей віком від 2 до 12 років, яких лікували амбулаторно, були проаналізовані для встановлення нормативного діаметра НПВ та вивчення кореляцій з віком, статтю й соматичними характеристиками. Для статистичного аналізу використовували програмне забезпечення SPSS, кількісні дані на-

ведено як середнє значення та стандартні відхилення, а якісні дані — у відсотках. **Результати.** У цьому дослідженні взяли участь 52 % дівчаток і 48 % хлопчиків. За його результатами показано, що середній об'єм НПВ становив $8,650 \pm 2,325$ мм (мінімум — 5 мм, максимум — 15 мм). Асоціації між змінними вивчали в кореляційних тестах, встановлюючи значущість на рівні $p < 0,05$. Оцінено розміри НПВ в індійських дітей, продемонстровано зв'язок між віком, зростом, вагою, окружністю живота й діаметром НПВ. **Висновки.** Це дослідження надає нормативні дані щодо діаметра НПВ в індійських дітей, висвітлює його зв'язок із віком та соматичними характеристиками. Наголошується на важливості вимірювань НПВ при оцінці рівня зневоднення з особливим акцентом на необхідності подальших досліджень із більшим розміром вибірки, що підвищить клінічну точність і застосовність.

Ключові слова: дегідратація; діарея; діаметр нижньої порожнистої вени; об'єм нижньої порожнистої вени; ультразвукографія на місці надання медичної допомоги

Ahmed Abdul Hadi Mohsen¹, Alaa Abdul Muslim Kadhim², Hiba Sadiq Mohammed Hassan¹, Jasim Mohamed Hashim Al Mosawy³, Alaa Jumaah Manji Nasrawi³

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

²Al Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

³College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

The neurological manifestations in children with COVID-19 infection

Abstract. Background. Children infected with COVID-19 may experience a variety of neurological symptoms. During the outbreak of COVID-19, doctors should consider SARS-CoV-2 infection as a differential diagnosis when meeting patients with neurological symptoms. This study aims to investigate the neurological symptoms of COVID-19 infection. **Materials and methods.** A cross-sectional study enrolled 100 patients (age range from 1 month to 12 years) admitted to the emergency room with neurological symptoms between October 1, 2020, and August 1, 2021. **Results.** Sixty out of 100 patients were positive for COVID-19 that was confirmed by polymerase chain reaction. Eighteen (30 %) children had lower limb weakness and abnormal gait, fit was detected in 12 (20 %) cases, a disturbed level of consciousness — in 18 (30 %), and Guillain-Barre-like syndrome — in 12 (20 %); the outcome was favorable in almost all patients. Overall, neurological manifestations were more common in school-age children than in other age groups (*p*-value of 0.01). **Conclusions.** We presented these cases to highlight the link between COVID-19 and neurological manifestations, as it was found that while a disturbed state of consciousness is common among school-age children, convulsions are more common in infancy.

Keywords: neurological manifestation; COVID-19; disturbed level of consciousness; abnormal gait; fit

Introduction

Coronavirus is a highly pathogenic virus that produces severe acute respiratory syndrome in most people. It was first discovered in Wuhan, China, in December 2019 and has since spread worldwide, infecting over 219 million people as of mid-September 2021. It has been linked to a variety of central (CNS) and peripheral nervous system illnesses. Although most children and adolescents are spared from severe infection, there have been reports of severe life-threatening neurological manifestations in patients presented with multisystem inflammatory syndrome, which is a rare hyperinflammatory illness associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [1, 2]. Between March and August 2020, a case series reported that between 6 and 58 % of children and adolescents hospitalized with multisystem inflammatory syndrome had central and/or peripheral nervous system involvement [2, 3]. The frequency of neurological involvement in children hospitalized with acute COVID-19

is unclear, with 150 of 4190 patients reported across nine international case series. COVID-19 etiology is likely complex in both acute and post-acute neurologic symptoms. Each of the following mechanistic processes could cause disease in combination or alone [2, 3]:

- 1) invasion and replication of viruses directly in the CNS;
- 2) vasoconstriction and/or blockage cause large vessel or microvascular insufficiency;
- 3) effects of severe systemic COVID-19 or treatment that are not specified;
- 4) autoimmunity and immune system dysregulation.

The strong prothrombotic condition and elevated risk of stroke, notably ischemic rather than hemorrhagic, distinguish COVID-19-associated neurologic illness from that observed with most other respiratory viruses [4]. People of various ages, from the elderly to those as young as seven years old, have had thrombotic and thromboembolic strokes

as a result of COVID-19 [5, 6]. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is connected to a major cerebral vascular and microcirculatory obstruction or insufficiency in young adults and children [5–8]. As evidenced by a rise in case reports of thrombotic and hemorrhagic stroke in children with acute COVID-19, SARS-CoV-2 infection is likely to play an important role in cerebral vascular insufficiency, endotheliopathy, and neuropsychiatric features of COVID-19 [9–11].

Even in those without systemic hypoxia or respiratory failure, the prevalence of hypoxic damage and/or microvascular plugging in brain autopsies from COVID-19 patients supports microcirculatory insufficiency epitheliopathy in the CNS [6, 12, 13]. SARS-CoV-2 attaches to angiotensin-converting enzyme 2 on the cell surface before entering and depleting it [8]. Many critically ill individuals with COVID-19 experience seizures, delirium, and encephalopathy, which are likely due to hepatic and/or renal failure, medicines, hypoxia, and hypotension. Seizures and encephalopathy are estimated to occur in 3.1 and 12.6 % of children with severe COVID-19, respectively [14].

The aim of this research is to study the neurological manifestation among children infected with COVID-19 in Al Zahraa Hospital in Al Najaf City.

Materials and methods

This is a cross-sectional study that has been done at the Al Zahraa teaching hospital in the Al Najaf and Al Ashraf governorates from October 1, 2020, to August 1, 2021. This study was performed in the emergency room and the intensive care unit of the hospital on newly admitted patients suffering from a neurological insult and confirmed COVID-19 infection.

Inclusion criteria were as follows: a newly or recently admitted child aged between 1 month and 12 years; COVID-19 infection confirmed by a polymerase chain reaction (PCR) or IgM/IgG; at least one of the neurological disorders like convulsions, disturbed level of consciousness (DLOC), abnormal gait, and Guillain-Barre-like syndrome (GBS) that occur before, concomitantly, or weeks (nearly 4 weeks) after a proven COVID-19 infection.

Any of those with previous neurological insults were excluded, as well as patients who had a previous neurological problem regardless of the result of the COVID screening.

The total number of children selected for this study was 100, sixty of them were included. The remaining 40 cases were excluded.

A sterile swab sample taken from the surface of the posterior nasopharynx was sent to a lab as soon as possible after collection or was kept it in a dry, sterile, sealed plastic tube depending on whether there was free time or not, as the nasopharyngeal swabs are stable up to 8 hours at room temperature or 24 hours at 2–8 °C.

The steps of sample preparation are as follows: unscrew the cup of the sample extraction tube containing the extraction buffer; insert the swab specimen into the sample extraction tube, and then press against the inner wall of the tube and stir the swab for a second to release the antigen; remove the swab while squeezing the side of the tube to extract the liquid from the swab, then tighten the cap onto

the sample extraction tube. After this, we allow the test cassette of the extracted sample and controls to equilibrate to room temperature (15–30 °C) before testing. Then we remove the test cassette from the sealed foil pound, invert the sample extraction tube, add 3 drops of the extracted sample to the sample well, and within 15 minutes, we can read the result.

Regarding the coronavirus IgM/IgG rapid blood test, we can obtain the result within 5 minutes of collecting the blood sample by applying it to the well of the test, then adding a ring buff to the sample well. The test result will be ready after 10 minutes. There is no time limitation for the sample collection, as we do it at any time at which the case that has been selected according to the parameters and criteria regarded as the samples mentioned above has been admitted. For a CBC, we will draw blood from a vein of at least 0.5 mL, label the sample and send it to a lab for analysis. A CBC measures the number and types of white blood cells in the body by a Vidas machine, which has a normal count of 4500–11,000/mm³ (neutrophils 300, 40–60 %, and lymphocytes 4100, 20–40 %).

Any abnormal reading of an increase or decrease in the number or types of white blood cells could be a sign of infection, inflammation, or cancer. A CBC is performed using basic laboratory equipment or an automated hematology analyzer, which counts cells and collects information on their size and structure. We also order a D-dimer test, in which we take a blood sample from a vein using a small needle. After the needle is inserted, a small amount of blood will be collected in a blue-top tube containing 3.2% buffered sodium citrate. Evacuated collection tubes must be filled to completion to ensure a proper blood-to-anticoagulant ratio. Modern assays for D-dimer are monoclonal antibody-based. Its normal value is 500 ng/L as measured by a Vidas machine.

Regarding the ferritin test and after drawing the blood sample from the patient according to the proper septic technique mentioned above, a sample should be in a serum tube that will be centrifuged within 2 hours of collection.

The Access Ferritin assay is a 2-site immune-enzymatic (“sandwich”) assay. A sample is added to a reaction vessel with goat anti-ferritin alkaline phosphatase conjugate and paramagnetic particles coated with goat anti-mouse and mouse anti-ferritin complexes. Serum or plasma (heparin) ferritin binds to the immobilized monoclonal anti-ferritin in the solid phase, while the goat anti-ferritin enzyme conjugate reacts with different antigenic sites on the ferritin molecules. After incubation in a reaction vessel, materials bound to the solid phase are held in a magnetic field while unbound materials are washed away. Then, the chemiluminescent substrate Lumi-Phos 530 is added to the vessel, and the light generated by the reaction is measured with a luminometer. The light production is directly proportional to the concentration of ferritin in the normal values in different age groups: 1–6 months — 6–416 µg/L, 6–12 months — 6–80 µg/L, 1–5 years — 6–60 µg/L, 6–19 years — 6–320 µg/L.

The consent was taken from all the families of the patients with informed consent and voluntary participation with no potential for harm and good communication conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis. IBM's SPSS version 2F was used to collect and analyze data. Continuous data were expressed as mean, median, range, and standard deviation (SD). For the continuous variables, a test was employed to analyze the difference. For the categorical variables, a chi-squared test (χ^2 test) was conducted. An ANOVA test was used for multiple correlations to determine the degree of association between the parametric variables. A two-tailed p-value of 0.05 was considered statistically significant.

Results

This is a cross-sectional study performed on a total of 60 cases just newly admitted with a neurological disorder manifested as DLOC, fit, GBS, and abnormal gait with proven COVID-19 infection; the minimum age of patients was 1 month and the maximum age was 12 years (Table 1).

There was a significantly higher result for the neurological symptoms, which were more prevalent in the school-age group, while all infants experienced fit as the main symptom showing a noticeable correlation between D-dimer and ferritin results with different age groups for both the school-age children and preschoolers, with the latter having the higher result.

Table 2 shows that there was no significant correlation between males and females, although more males had the positive PCR result than females.

Table 3 shows an increase in the positive results of IgG in all age groups but no difference between males and females, with the same significant value of the D-dimer, and the male gender having the more frequent result, although the correlation between ferritin and gender was not significant.

Table 4 shows that the D-dimer level was found to be highest in GBS patients, followed by DLOC, abnormal gait, and fit with a significant difference among the symptoms.

Discussion

We began seeing COVID-19 juvenile cases with neurological symptoms in our medical center around the beginning of October 2020, and we have classified 60 patients presenting with severe neurological symptoms throughout that period. In this study, DLOC was found to be the most common neurological symptom, with the school-age children being the most affected age group and no significant difference between sexes. This may be due to the wide range of presentations of the DLOC and the possibility of many other neurological symptoms that may occur con-

Table 1. Comparison of various age groups depending on neurological symptoms (significance at p-value of 0.05)

Presenting symptoms		Age group				P-value
		Infant	Toddler	Preschool	School-age	
DLOC		0	1	0	17	< 0.01
GBS		0	5	1	6	
Abnormal gait		0	6	5	7	
Fit		12	0	0	0	
IgG	Positive	1	7	2	20	
	Negative	11	5	4	10	
D-dimer	< 500 ng/l	478.1 ± 187.6	190.4 ± 590.3	694.0 ± 59.1	985.6 ± 434.1	
Ferritin	6–416 µg/l	257.3 ± 94.8	332.7 ± 164.7	382.1 ± 368.2	200.7 ± 81.7	

Table 2. Comparison of variables of gender depending on neurological symptoms (significance at p-value of 0.05)

Presenting symptoms		Sex		P-value
		Male	Female	
DLOC		12	6	0.53
GBS		7	5	
Abnormal gait		9	9	
Fit		2	10	
IgG	Positive	18	12	0.121
	Negative	12	18	
D-dimer, ng/l	Mean ± SD	1101.6 ± 478.0	690.2 ± 378.6	< 0.01
Ferritin, µg/l		238.0 ± 69.4	275.1 ± 139.6	0.236

comitantly. Behind the DLOC, the school-age children may be the more commonly encountered age group due to the close contact with adults and more street contact. DLOC can be caused by systemic inflammation, oxygen, and carbon dioxide disturbance, or a side effect of the medication. In a systematic review published at 2 in 1 in Italy, headache and DLOC were the most common neurological symptoms, and boys had the highest number; this finding goes against our results [15]. There will be a case-series study done in London, UK, in 2020 that found that the DLOC was merely encountered with symptoms with no significant difference between sexes, and this finding goes with our results [16].

We also found positive IgG results highly increased in the school-age group without any difference between sexes; this goes with a study done in 2021 [17]. Whishaw shows that the sensitivity increases with age: the older the patient, the more sensitive the test results. This may be due to the immune system webbing developed in those age groups, and the complication of the COVID-19 infection comes late when the immune system begins to form IgG. The highest negative results were obtained for infants, as the PCR results were more frequent. This may actually be due to the higher viral load in their upper respiratory tract compared to older children with more acute presentations that was supported by a study done in Chicago in 2020 [18], which found more viral nucleic acid in the upper respiratory tract of the youngest children. We also found that PCR result was most often positive in abnormal gait, which shows a significant association with a neurological presentation for all patients included in the study who have muscular weakness and the abnormal gait [16].

This may be explained by the acute presentation of this symptom. Abnormal gait can be a result of the immunity medication, a direct invasion of the virus, or electrolyte disturbance. In this study, we found an association between the D-dimer and age and sex, as the school-age group and the male gender had the highest frequency, while ferritin was often high in the pre-school age group and commonly females. Unfortunately, no study was done showing the relationship between those findings and age groups or gender. In this study, we found also that D-dimer and NLR (≥ 3.1) were significantly increased depending on the neurological symptoms, with the GBS and DLOC being most frequent ones. These markers are acute phase reactants that exhibit significant changes in serum during inflammation which goes with a study done in US in 2020. It found that 92 % of patients aged 1–20 years had positive biomarkers such as elevated erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein, lymphocytopenia, neutrophilia, increased ferritin, hypoalbuminemia, elevated alanine aminotransferase, anemia, thrombocytopenia, and increased D-dimer indicating severe inflammation [19].

Another study done in Turkey in 2020 shows that NLR can be a potential marker associated with disease severity in COVID-19 patients [1]. Except for the ferritin, which shows no significant association with the neurological symptoms in our study that goes against Feldstein's study, regarding C-reactive protein, we found all the included cases had positive results. This was supported by a study that found that C-reactive protein, procalcitonin, and NLR were significantly higher in symptomatic children with COVID infection [21]. The number of cases in this inves-

Table 3. Serology findings in correlation with different variants

Variant		Serology		P-value
		IgG-positive	IgG-negative	
Age group	Infant	1	11	0.005
	Toddler	7	5	
	Preschool	2	4	
	School-age	20	10	
Gender	Male	18	12	0.121
	Female	12	18	

Table 4. Correlation between different variables and laboratory results

Variables		DLOC	GBS	Fit	Abnormal gait	P-value
D-dimer	Mean \pm SD	948.6 \pm 442.6	1410.2 \pm 355.8	478.1 \pm 187.6	778.9 \pm 394.7	0
Ferritin		202.4 \pm 93.3	252.5 \pm 112.7	257.3 \pm 94.8	313.0 \pm 145.2	
PCR	Positive	4	3	11	12	0.002
	Negative	13	8	2	7	
NLR	≥ 3.1	9	12	8	7	0.014
	< 3.1	0	9	10	5	

Note: NLR – neutrophil/lymphocyte ratio.

tigation was limited, and there was no SARS-CoV-2 PCR testing in the cerebrospinal fluid. Another disadvantage was the lack of specialized investigations such as neurophysiologic examinations, electroencephalography, nerve conduction studies, and electromyography that were required to validate the diagnosis.

Conclusions

The wide spectrum of neurological manifestations in COVID-19 alarms our patients, demonstrating the scarcity of information concerning juvenile COVID-19 cases with neurological symptoms. We conclude that neurological manifestation mainly found in school-age children is a disturbed state of consciousness, meanwhile, in infants, it's convulsions. Neurological symptoms should be given particular attention in patients who had positive PCR results, high D-dimer, and NLR levels.

Recommendations

1. Early catch-up of patients presented with neurological manifestations that may be a part of COVID-19 complications and managing them rapidly and properly to limit its spread as it's a highly contagious disease.

2. Adjuvant investigations are required in cases with neurological complications to diagnose COVID-19 and its complications.

3. A large number of neurological symptoms are recommended to be included to focus on all the possible presentations of COVID-19 infection in children.

References

- Mishra A, O'Farrell FM, Reynell C, et al. Imaging pericytes and capillary diameter in brain slices and isolated retinae. *Nature Protocols*. 2014;9:323-36.
- Mehrabadi ME, Hemmati R, Tashakor A, et al. Induced dysregulation of ACE2 by SARS-CoV-2 plays a key role in COVID-19 severity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;5:111363.
- Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183:968-81.
- Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell*. 2020.
- Amezcuca JM, Jain R, Kleinman G, et al. COVID-19-induced neurovascular injury: a case series with an emphasis on pathophysiological mechanisms. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;22:1-7.
- Schurink B, Roos E, Radonic T, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *The Lancet Microbe*. 2020;1:e290-9.
- Crippa S, Kägi G, Graf L, Sauteur PM, et al. Stroke in a young adult with mild COVID-19 suggesting endothelins. *New Microbes and New Infections*. 2020;38:100781.
- Gulko E, Overby P, Ali S, Mehta H, et al. Vessel wall enhancement and focal cerebral arteriopathy in a pediatric patient with acute infarct and COVID-19 infection. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41:2348-50.
- Ranabothu S, Onteddu S, Nalleballe K, et al. The spectrum of COVID-19 in children. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2020.
- Appavu B, Deng D, Dowling MM, et al. Arteritis and large vessel occlusive strokes in children after COVID-19 infection. *Pediatrics*. 2021;3:147.
- Beslow LA, Linds AB, Fox CK, et al. Pediatric Ischemic Stroke: An Infrequent Complication of SARS-CoV-2. *Annals of Neurology*. 2021;89:657-65.
- Mirzaee SM, Gonçalve Mohammadifard M, Tavakoli SM, Vosough A. Focal cerebral arteriopathy in a pediatric patient with COVID-19. *Radiology*. 2020;297:E274-5.
- Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuro-pathological features of COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:989-92.
- Schober ME, Pavia AT, Bohnsack JF. Neurologic manifestations of COVID-19 in children: emerging pathophysiologic insights. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2021;22:655.
- Siracusa L, Cascio A, Giordano S, et al. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021;47(1):123.
- Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurology*. 2020;77:1440-5.
- González-Donapetry P, García-Clemente P, Bloise I, et al. Think of the Children: Evaluation of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test in Pediatric Population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021;40:385-8.
- Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, et al. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatrics*. 2020;174:902-3.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in US Children and Adolescents. *New Engl J Med*. 2020;383:334-346.
- Del Borrello G, Giraudo I, Bondone C, et al. SARS-CoV-2-associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19:522-30.
- Yildiz E, Cigri E, Dincer Z, Narsat MA, et al. High Neutrophil/Lymphocyte Ratios in Symptomatic Pediatric COVID-19 Patients. *JCPSP*. 2021;31:93-8.

Received 16.06.2024

Revised 21.07.2024

Accepted 02.08.2024 ■

Information about authors

Ahmed Abdul Hadi Mohsen, Pediatric Department, College of Medicine, Jabir ibn Hayyan Medical University, Najaf, Iraq
 Alaa Abdul Muslim Kadhim, Al Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq
 Hiba Sadiq Mohammed Hassan, Pediatric Department, College of Medicine, Jabir ibn Hayyan Medical University, Najaf, Iraq
 Jasim Mohamed Hashim Al Mosawy, Pediatric Department, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq
 Alaa Jumaah Nasrawi, Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, University of Kufa, Faculty of Medicine, Najaf, Iraq; e-mail: alaa.j.nasrawi@uokufa.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-7638-2055>

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

Ahmed Abdul Hadi Mohsen¹, Alaa Abdul Muslim Kadhim², Hiba Sadiq Mohammed Hassan¹,
Jasim Mohamed Hashim Al Mosawy³, Alaa Jumaah Manji Nasrawi³

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

²Al Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

³College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

Неврологічні прояви в дітей з інфекцією COVID-19

Резюме. Актуальність. Діти, інфіковані COVID-19, можуть мати різноманітні неврологічні симптоми. Під час спалаху COVID-19 лікарі повинні розглядати інфекцію SARS-CoV-2 як диференційний діагноз при веденні пацієнтів із неврологічними симптомами. **Метою** цього дослідження є вивчення неврологічних симптомів інфекції COVID-19. **Матеріали та методи.** Перехресне дослідження включало 100 пацієнтів (віком від 1 місяця до 12 років), які були госпіталізовані до відділення невідкладної допомоги з неврологічними симптомами в період з 1 жовтня 2020 р. до 1 серпня 2021 р. **Результати.** Шістдесят із 100 пацієнтів мали позитивний результат тестування на COVID-19, що було підтверджено методом полімеразної ланцюгової реакції. У вісімнадцяти (30 %) дітей

спостерігалися слабкість нижніх кінцівок і порушення ходи, судомі виявлено в 12 (20 %) випадках, порушення рівня свідомості — у 18 (30 %), синдром, схожий на синдром Гієна — Барре, — у 12 (20 %); майже в усіх пацієнтів результат був сприятливим. Загалом неврологічні прояви були більш поширеними в дітей шкільного віку, ніж в інших вікових групах ($p = 0,01$). **Висновки.** Ми представили ці випадки, щоб підкреслити зв'язок між COVID-19 і неврологічними проявами, оскільки виявилось, що, у той час як розлад свідомості є поширеним серед дітей шкільного віку, судомі частіше спостерігаються в немовлят.

Ключові слова: неврологічні прояви; COVID-19; порушений рівень свідомості; порушення ходи; судомі



Клініко-прогностичне значення нейросонографії бічних шлуночків для дітей першого року життя, які лікувались в ранньому неонатальному періоді з використанням лікувальної гіпотермії

Резюме. Актуальність. На сьогодні лікувальна гіпотермія (ЛГ) є єдиним схваленим методом лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ), який допомагає поліпшити наслідки, але цей метод має і серйозні недоліки, зокрема необхідність дорогого обладнання та технологій лікування, погано зрозумілі патофізіологічні механізми, а головне — не завжди добре зрозумілі віддалені результати. Численні наукові дослідження повідомляють про потенційну користь використання ЛГ, але реальне співвідношення ризику/користі ще залишається невідомим. Варіабельними є результати тривалого катамнестичного спостереження дітей, які пройшли ЛГ і не мали серйозних нейромоторних або інтелектуальних порушень. Вважають, що кореляція між неонатальною нейровізуалізацією та ступенем порушення стану нервової системи залишається мало визначеною. Більш прогностично значущими видаються діагностовані за межами неонатального періоду хронічні ураження мозку, як-от втрата об'єму паренхіми, відображенням чого може бути помірне збільшення розмірів шлуночкової системи мозку. Метод визначення розміру шлуночкової системи за допомогою ультразвукового дослідження може бути доступним для немовлят першого року життя, які перенесли ГІЕ, але не мають прямих показань для виконання МРТ. Отже, **метою** роботи було дослідження особливостей стану шлуночкової системи мозку у дітей першого року життя, які мали тяжку асфіксію при народженні, залежно від способу надання післяреанімаційної допомоги (з ЛГ чи без ЛГ). **Матеріали та методи.** Вивчалися результати нейросонографічного обстеження 309 немовлят протягом першого року життя. Критеріями включення були: гестаційний вік при народженні ≥ 36 тижнів і маса тіла ≥ 2000 г, прояви ГІЕ в ранньому неонатальному періоді без несприятливих короткострокових наслідків (на момент виписки з неонатального стаціонару діти не мали ознак деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС, судом та патологічного м'язового тону, мали повноцінне пероральне харчування). Критеріями виключення були діагностовані вроджені вади нервової системи, перенесені нейроінфекції, затримка психомоторного розвитку в перший рік життя більше ніж 3 місяці, прогресуюча вентрикуломегалія обструктивного характеру чи пов'язана з субарахномегалією неатрофічного характеру. Діти були розподілені на три групи: група гіпотермії — 19 немовлят, яким проводилася ЛГ після народження; група нормотермії — 14 дітей, які умовно мали показання для ЛГ, але гіпотермія їм не проводилася; група порівняння — 276 дітей першого року життя, які не потребували проведення ЛГ (мали оцінку за шкалою Апгар на 10-й хвилині життя > 5 балів, прояви легкої чи помірної ГІЕ (згідно зі шкалою Sarnat) протягом перших днів життя). Нейросонографічне обстеження проводилось у віці 2–7 місяців життя (середній вік його проведення $2,12 \pm 0,07$ міс.). Розміри бічних шлуночків оцінювались порівняно з результатами обстеження немовлят контрольної групи відповідного віку (34 здорові дитини, у яких не зареєстровані фактори обтяженого перебігу перинатального періоду, ознаки неврологічної дисфункції протягом неонатального періоду та семи-місячного терміну спостереження). Розширення бічних шлуночків реєструвалось у тому випадку, коли розмір

переднього рога чи тіла шлуночка в парасагітальній проєкції перевищував 95-й перцентиль відповідних вимірювань контрольної групи. **Результати.** Розширення бічних шлуночків під час нейросонографічного обстеження виявлялось у 36,8 % дітей групи гіпотермії, 14,3 % дітей групи нормотермії та 8,0 % дітей групи порівняння. Вірогідні відмінності реєструвались тільки при порівнянні результатів обстеження груп гіпотермії та групи порівняння ($p < 0,05$, підрахунок критерію Фішера). Виявлялись вірогідні кореляційні зв'язки ($p < 0,05$) між розмірами бічних шлуночків і такими клінічними ознаками, як порушення сну, зниження м'язового тону рукам, поживлення сухожилкових рефлексів, темпова затримка рухового розвитку, підвищення м'язового тону за пірамідним типом, дифузна м'язова гіпотонія. **Висновки.** Таким чином, немовлята, які мали тяжку асфіксію при народженні і яким проводилась ЛГ, вірогідно частіше мали розширення шлуночкової системи мозку (проти групи порівняння). Отже, хоча проведення лікувальної гіпотермії поліпшує наслідки для розвитку нервової системи у дітей, які мали помірну та тяжку гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, морфологія мозку (зокрема, стан шлуночкової системи) все одно може бути зміненою у дітей першого року життя. А наявність вірогідних кореляційних зв'язків між розмірами бічних шлуночків і клінічними ознаками неврологічної дисфункції аргументує подальше клінічне спостереження дітей після лікувальної гіпотермії протягом перших років життя й за відсутності короткострокових несприятливих наслідків ГЕ чи вираженої затримки психомоторного розвитку на першому році життя.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; лікувальна гіпотермія; нейросонографія; розширені шлуночки мозку; новонароджені; немовлята

Вступ

Тяжка асфіксія при народженні і гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГЕ) є причиною майже чверті неонатальних смертей і основним приводом для госпіталізації доношених дітей до відділень інтенсивної терапії новонароджених. На сьогодні лікувальна гіпотермія (ЛГ) є єдиним схваленим методом лікування ГЕ, який допомагає поліпшити наслідки, але який має і серйозні недоліки, зокрема необхідність дорогого обладнання та технологій лікування, недостатньо вивчені патофізіологічні механізми, не завжди добрі віддалені результати. Лікувальна гіпотермія при ГЕ в країнах з високим рівнем економічного розвитку призводить до зниження частоти комбінованого довгострокового наслідку: летальності та неврологічної інвалідності. Нещодавнє ж дослідження «Гіпотермія при енцефалопатії новонароджених у країнах з низьким і середнім рівнем економічного розвитку» (HELIX, 2021) поставило під сумнів ефективність ЛГ в умовах країн з низьким рівнем економічного розвитку, а відтак і з обмеженими медичними ресурсами [1–6].

Численні наукові дослідження повідомляють про потенційну користь використання ЛГ при помірній ГЕ, але реальне співвідношення ризику/користі ще залишається невідомим [2, 7]. Варіабельними є результати тривалого катамнестичного спостереження після ЛГ дітей, які в подальшому не мають проявів серйозних нейромоторних або інтелектуальних порушень. Наприклад, дитячий церебральний параліч (ДЦП) виявляють у понад 30 % немовлят із тяжкою ГЕ, але когнітивний дефіцит, гіперактивність та емоційні проблеми можуть зустрічатися й у дітей без ДЦП. Оцінка неврологічного розвитку, проведена в ранньому підлітковому віці, виявила когнітивний дефіцит у 26 % дітей, які перенесли ГЕ і до цього не мали подібних порушень. Частка дітей, які мають проблеми з виконанням дій і завдань відповідно до віку, зростає в підлітковому віці з 7 до 19 % у дітей без серйозних нейромоторних порушень і з нормальним інтелектом. Сенсоневральна втрата слуху діагностується у 18 % тих дітей, які мали помірну ГЕ без ДЦП [8].

З науково-практичної точки зору, цікавими є також результати дослідження маркерів гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, які б попереджували про можливість несприятливих наслідків щодо неврологічного розвитку дітей після ЛГ. Вважають, що у новонароджених з ГЕ кореляція між неонатальною нейровізуалізацією та ступенем порушення стану нервової системи залишається мало визначеною [7, 9, 10]. У дослідженні Z. Wang та співавт. (2023) половина всіх немовлят з ГЕ або померли, або мали порушення нервового розвитку у віці 2 років, незважаючи на те, що отримували ЛГ. Тяжкі дифузні ураження мозкової тканини, за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), у віці 4–6 днів були тісно пов'язані з цими несприятливими наслідками. А немовлята з незначними структурними змінами головного мозку мали такі ж когнітивні, мовні та моторні показники, як і діти без змін на МРТ, що свідчить про прогностичну невизначеність результатів МРТ-нейровізуалізації у немовлят із менш тяжким ступенем ушкодження головного мозку [7, 9]. Інші дослідження повідомляють про високий (43 %) рівень несприятливих наслідків для розвитку нервової системи, незважаючи на нормальну МРТ головного мозку в неонатальному періоді [10].

Більш прогностично значущими, як виявилось, є діагностовані за межами неонатального періоду хронічні ураження мозку, як-от втрата об'єму паренхіми, відображенням чого може бути помірне збільшення розмірів шлуночкової системи мозку. Вважають, що специфічні ушкодження мозкової тканини в сукупності зі зменшенням об'єму стовбура мозку і зі збільшенням об'єму шлуночків у немовлят з ГЕ можуть бути маркером несприятливих наслідків [11, 12]. При використанні МРТ зменшений загальний об'єм тканин мозку часто супроводжувався збільшенням шлуночків, і саме збільшений розмір шлуночків часто асоціюється з несприятливими наслідками уражень ЦНС у дітей, зокрема пов'язаними з погіршенням показників моторики та мови через 18 місяців [11–13].

Метод визначення розміру шлуночкової системи за допомогою ультразвукового дослідження мозкових

структур може бути доступним для немовлят першого року життя з відкритими тім'ячками, які перенесли ГІЕ, але не мають прямих показань для виконання МРТ. Розширення шлуночкової системи, як морфологічна ознака перивентрикулярної енцефалопатії, виявляється у дітей з обтяженим перебігом перинатального періоду, клінічними симптомами мінімальної мозкової дисфункції та помірними статомоторними і психомовними відхиленнями [14].

Отже, **метою** роботи було дослідження особливостей стану шлуночкової системи мозку у дітей першого року життя, які мали тяжку асфіксію при народженні, залежно від способу надання післяреанімаційної допомоги (з ЛГ чи без ЛГ).

Матеріали та методи

Робота виконана на базі неонатальних центрів та центрів катamnестичного спостереження дітей КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпровської обласної ради та КНП «Міська багатопрофільна клінічна лікарня матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» Дніпровської міської ради. Дослідження схвалене комісією з етики Дніпровського державного медичного університету.

Дизайн дослідження був визначений як ретроспективне когортне клінічне дослідження. У дослідження були включені 309 дітей. Критеріями включення були гестаційний вік при народженні ≥ 36 тижнів і маса тіла ≥ 2000 г, прояви ГІЕ в ранньому неонатальному періоді без несприятливих короткострокових наслідків (на момент виписки з неонатального стаціонару діти не мали ознак деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС, судом та патологічного м'язового тону, мали повноцінне пероральне харчування) [15]. Критеріями виключення були діагностовані вроджені вади нервової системи, прогресуюча вентрикуломегалія обструктивного характеру чи пов'язана з субарахномегалією неатрофічного характеру [16], перенесені нейроінфекції, затримка психомоторного розвитку до річного віку більше ніж 3 місяці.

У першу групу (групу лікувальної гіпотермії) були включені 19 немовлят, яким проводилася ЛГ після народження і які мали показання до неї (наказ МОЗ України № 225 від 28.03.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні» [17]): гестаційний вік ≥ 36 тижнів; ознаки перинатальної депресії (оцінка за шкалою Апгар (ОША) < 6 на 10-й хвилині життя або проведення первинної реанімації протягом не менше ніж 10 хвилин); помірна або тяжка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (за даними модифікованої шкали Sarnat), наявна у віці 1–6 годин.

У другу групу (групу нормотермії) увійшли 14 дітей, які мали ОША < 6 на 10-й хвилині життя або проведення первинної реанімації протягом не менше ніж 10 хвилин; помірну або тяжку неонатальну енцефалопатію, наявну у віці 1–6 годин. Цим дітям не проводилася лікувальна гіпотермія (діти народились до 2010 року).

У третю групу (групу порівняння) увійшли 276 дітей першого року життя, які мали ОША на 10-й хвилині > 5 балів, прояви легкої чи помірної ГІЕ протягом перших днів життя і не потребували проведення ЛГ.

Нейросонографічне обстеження (НСГ) проводили у віці 2–7 місяців життя (середній вік проведення НСГ $2,12 \pm 0,07$ міс.) за допомогою ультразвукових пристроїв Fukuda UF 750XT, Toshiba SSA580A, Logiq Book XP, Logiq 6S. Оцінювали анатомічні структури мозку на предмет патологічних знахідок (ознаки гіпоксично-ішемічних ушкоджень, кісти, кальцифікація, крововиливи, ознаки природжених вад розвитку), стану субарахноїдального простору, стану шлуночкової системи. Розміри бічних шлуночків оцінювались порівняно з результатами обстеження немовлят контрольної групи відповідного віку (34 здорові дитини, у яких не зареєстровані фактори обтяженого перебігу перинатального періоду, ознаки неврологічної дисфункції протягом неонатального періоду та семимісячного терміну спостереження). Розширення бічних шлуночків реєструвалось у тому випадку, коли розмір переднього рога чи тіла шлуночка в парасагітальній проекції [18] перевищував 95-й перцентиль відповідних вимірювань контрольної групи.

Усі діти до річного віку були оглянуті дитячим лікарем-неврологом. Неврологічний розвиток групи лікувальної гіпотермії оцінювався за допомогою шкали Ages & Stages Questionnaires® (ASQ) (<https://www.broomfieldpediatrics.com/ages-stages-questionnaires/>).

Статистична обробка проводилася з використанням розрахунків описової статистики для непараметричної вибірки (95-й перцентиль), методів оцінки ефекту при альтернативній формі результату реакції (точний критерій Фішера, двосторонній), кореляційного аналізу (метод рангової кореляції Спірмена). Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалося $< 0,05$.

Результати

У групу лікувальної гіпотермії увійшли 19 дітей — 11 (57,9 %) хлопчиків та 8 (42,1 %) дівчаток. На першій хвилині життя ОША 3 бали та менше визначалась у 12 (63,2 %) новонароджених, у інших ОША була 4–5 балів. На 5-й хвилині життя 10 (52,6 %) дітей мали ОША 3–4 бали і 9 (47,4 %) дітей — 5 балів. На 10-й хвилині життя всі діти групи мали ОША < 6 балів або потребували проведення первинної реанімації протягом 10 хвилин від народження. Непрямого масажу серця і введення медикаментів потребували 5 (26,3 %) дітей. Протягом раннього неонатального періоду ознаки ГІЕ тяжкого ступеня визначались у 6 (31,6 %) дітей, ГІЕ помірного ступеня — у 13 (68,4 %) дітей. Ознаки судомного синдрому визначались у 7 немовлят (36,8 %). На момент обстеження (вік 2–7 місяців) діти мали ознаки гіперзбудливості, помірні зміни м'язового тону (виявлене неврологом помірне збільшення або зменшення спротиву пасивним рухам верхніх чи нижніх кінцівок), темпову затримку рухового розвитку.

У групу нормотермії були включені 14 дітей, серед них були 11 хлопчиків (78,6 %) і 3 дівчинки (21,3 %).

На першій хвилині життя ОША 3 бали та менше визначалась у 7 (50,0 %) новонароджених, у інших ОША була 4–5 балів. На 5-й хвилині життя 7 (50,0 %) дітей мали ОША 5 балів, інші 7 (50,0 %) — 3–4 бали. На 10-й хвилині життя всі діти групи мали ОША < 6 балів або потребували проведення первинної реанімації протягом 10 хвилин від народження. Непрямого масажу серця і введення медикаментів потребувала 1 дитина (7,1 %). Протягом раннього неонатального періоду ознаки ГЕ тяжкого ступеня визначались в 1 (7,1 %) дитини, ГЕ помірного ступеня — у 13 (92,9 %) дітей. Ознаки судомного синдрому визначались у 4 (28,6 %) немовлят. На момент обстеження (вік 2–7 місяців) діти мали ознаки гіперзбудливості, помірні зміни м'язового тону (виявлене неврологом помірне збільшення або зменшення спротиву пасивним рухам кінцівок без порушення активних рухів дитини).

У групу порівняння ввійшли 276 дітей: 153 (55,4 %) хлопчики, 123 (44,6 %) дівчинки. На першій хвилині життя ОША 3 бали і менше реєструвалась у 7 (2,5 %) дітей, 7 балів і менше — у 146 (52,9 %) дітей. На 5-й хвилині життя 55 (19,9 %) дітей мали ОША 7 балів та нижче, інші мали ОША вище від 7 балів. У 135 (48,9 %) немовлят неврологічна симптоматика протягом першого тижня життя оцінювалась як транзиторна неврологічна дисфункція новонародженого. В інших 46 (16,7 %) визначались ознаки ГЕ помірного ступеня, у 95 (34,4 %) — ГЕ легкого ступеня. Ознаки судомного синдрому відмічались у 12 немовлят (4,35 %). На момент обстеження (вік 2–7 місяців) діти також мали ознаки гіперзбудливості, помірні зміни м'язового тону (виявлене неврологом помірне збільшення чи зменшення спротиву пасивним рухам кінцівок без порушення активних рухів дитини).

На початковому етапі дослідження були використані результати нейросонографічного обстеження 34 здорових немовлят контрольної групи для обчислення величини 95-го перцентилу розмірів бічних шлуночків (табл. 1).

Наступний етап роботи безпосередньо включав оцінку розмірів шлуночків у дітей груп спостереження. Розширення шлуночкової системи було встановлено в тому випадку, коли розмір переднього рога чи тіла

шлуночка в парасагітальній проекції [17] перевищував 95-й перцентиль відповідних вимірювань контрольної групи.

Помірне розширення шлуночкової системи (5,0–7,0 мм) визначалось у 7 (36,8 %) дітей групи лікувальної гіпотермії. У дітей цієї групи виявлялось розширення правого і лівого шлуночків, передніх рогів і тіл бічних шлуночків (одночасне). Оцінка показників психомоторного розвитку за допомогою шкали Ages & Stages Questionnaires показала, що загальний бал оцінювання дитини знаходився в ділянці, яка перевищувала нормативні показники або відповідала їм.

У немовлят групи нормотермії помірне розширення шлуночкової системи (у межах 5,0–7,0 мм) на рівні тіла шлуночка визначалось в 1 (7,1 %) дитини. Помірне розширення шлуночкової системи на рівні передніх рогів бічних шлуночків визначалось у 2 (14,2 %) дітей — розширення переднього рога лівого бічного шлуночка.

У групі порівняння помірне розширення шлуночкової системи (у межах 5,0–7,0 мм) на рівні передніх рогів бічних шлуночків визначалось у 17 дітей (6,2 %) (у 7 (2,5 %) дітей — розширення переднього рога правого бічного шлуночка, у 17 дітей (6,2 %) — розширення лівого). Помірне розширення шлуночкової системи (5,0–7,0 мм) на рівні тіл у цій групі визначалось у 22 (8,0 %) дітей (правого — у 16 (7,1 %) дітей, лівого — у 22 (8,0 %) дітей).

Таким чином, розширення бічних шлуночків (у межах 5,0–7,0 мм) під час нейросонографічного обстеження виявлялось у 36,8 % дітей групи гіпотермії, 14,2 % дітей групи нормотермії та 8,0 % дітей групи порівняння. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$, підрахунок критерію Фішера) реєструвались тільки при порівнянні результатів обстеження груп гіпотермії та групи порівняння (табл. 2).

При використанні кореляційного аналізу виявляли вірогідні взаємозв'язки ($p < 0,05$) між розмірами бічних шлуночків та клінічними ознаками (загальна група спостереження, вік 2–7 місяців). Абсолютне значення розміру переднього рога правого бічного шлуночка мало взаємозв'язки з порушенням сну ($r = 0,31$), зниженням м'язового тону рук ($r = 0,37$). Розміри переднього рога лівого бічного шлуночка

Таблиця 1. 95-й перцентиль розмірів бічних шлуночків у здорових немовлят при нейросонографічному обстеженні

Вік дітей	95-й перцентиль розміру (мм) бічного шлуночка			
	Переднього рога праворуч	Тіла праворуч	Переднього рога ліворуч	Тіла ліворуч
1 місяць	3,0	4,0	4,0	4,0
2 місяці	3,0	3,0	3,0	3,0
3 місяці	3,0	3,0	3,0	3,0
4 місяці	3,0	3,0	4,0	4,0
5 місяців	2,0	3,0	2,0	3,0
6 місяців	3,0	3,0	3,0	3,0
7 місяців	3,0	3,0	3,0	4,0
Загалом	3,0	3,0	4,0	4,0

мали кореляцію зі зниженням м'язового тону рух (r = 0,23). Абсолютні значення розмірів тіла бічних шлуночків корелювали: праворуч — з порушеннями сну (r = 0,21), поживленням сухожильних рефлексів (r = -0,16) та темповою затримкою рухового розвитку (r = 0,15); ліворуч — з підвищенням м'язового тону за пірамідним типом (r = 0,14), дифузною м'язовою гіпотонією (r = 0,16).

Обговорення

Лікувальна гіпотермія на сьогодні є єдиним нейропротекторним методом лікування тяжкої та помірної ГІЕ [19]. Незважаючи на її переваги, діти раннього шкільного віку, які пройшли ЛГ з приводу ГІЕ і не мали проявів ДЦП, все ж мали структурні зміни мозку і знижені когнітивні, рухові та поведінкові показники порівняно з контрольними групами, відповідними за віком, статтю та соціально-економічним статусом. Крім того, рухові труднощі цих дітей не були передбачені попередніми показниками розвитку, оціненими у віці 18 місяців [20].

Як було доведено експериментальними дослідженнями, хоча ЛГ поліпшує моторику та когнітивну функцію, після проведення гіпотермії морфологія мозку все одно залишається зміненою у віці 3 місяців (втрата нейронів у різних ділянках мозку, зміни структури синаптичних везикул і дендритів у стріатумі та неокортексі і цитоскелета нейронів у неостріатумі). Доказом суперечливих результатів ЛГ вважали той факт, що ця процедура в експерименті захищала шурів від функціональних, але не морфологічних ефектів гіпоксії [19, 21].

Серед доступних публікацій ми не знайшли тих, які були б присвячені темі нейросонографічних змін мозку у немовлят зі сприятливими короткостроковими наслідками ГІЕ після ЛГ. Систематичний огляд літератури, опублікований у 2023 році [22], серед багатьох предикторів смерті або несприятливого неврологічного результату у доношених новонароджених із ГІЕ визначив єдиний показник, який може бути досліджений при проведенні ультразвукового обстеження мозку дитини, а саме індекс резистентності церебрального кровотоку < 0,4 на 3-й день життя.

Ми не знайшли також досліджень, які були б присвячені вивченню результатів нейровізуалізації (НСГ чи МРТ) у дітей перших років життя, які мали сприятливі короткострокові наслідки ГІЕ після ЛГ. Отже, змушені були зосередитись на публікаціях, які порівнювали дані МРТ неонатального періоду та оцінку клінічного стану дітей в 18–24-місячному віці.

У дослідженні S.A. Im та співавторів (2024), присвяченому оцінці впливу ГІЕ на зміни об'єму мозку під час МРТ-сканування (10-й день життя) як прогностич-

ного маркера аномальних наслідків розвитку нервової системи у 18–24-місячному віці, було зазначено, що в групі дітей з нормальними наслідками розвитку нервової системи у віці 18–24 місяців немовлята, які пройшли ЛГ, порівняно з контрольною групою (діти без ГІЕ) продемонстрували значно менший об'єм стовбура мозку (p < 0,001) в поєднанні з більшим розміром шлуночків (10,3 ± 3,2 мл проти 7,0 ± 2,5 мл, p = 0,042) [12]. Результати цього дослідження певним чином збігаються з отриманими нами даними про наявність розширення бічних шлуночків у дітей першого року життя зі сприятливими короткостроковими наслідками ГІЕ після ЛГ.

Є пояснення того, чому у дітей після ЛГ без тяжких неврологічних наслідків протягом першого року життя може бути тенденція до розширення шлуночкової системи мозку. Встановлено, що гострий гіпоксично-ішемічний інсульт, який передує ГІЕ, призводить до характерних патернів ушкодження головного мозку, особливо глибоких структур сірої речовини, включно з гіпокампом, таламусом і базальними гангліями. Реоксигенація внаслідок тяжкої асфіксії може змінити процеси нейропластичності, необхідні для встановлення нейронних синапсів і ланцюгів, що може також призвести в подальшому до морфологічних змін мозку (втрати об'єму). Було продемонстровано, що у дітей раннього шкільного віку, які лікувались із використанням ЛГ з приводу ГІЕ і не мали ДЦП, спостерігали зменшені об'єми сірої та білої речовини мозку порівняно з контрольною групою, незважаючи на відсутність відмінностей в окружності голови [19, 21, 23].

Важливим для клінічної практики є контекст можливого регіонарного впливу гіпотермії на різні структури мозку дитини. У дослідженнях R. Chavez-Valdez та співавторів (2018) і К.М. Pfister та співавторів (2023), наприклад, доведено, що ЛГ може не мати нейропротекторного ефекту при пошкодженні гіпокампа (розвиток ГАМКергічної системи гіпокампа порушується, незважаючи на ЛГ) [24, 25]. Тож потрібні подальші дослідження для визначення подібних структурних впливів та їх клінічних наслідків.

Відсутність вірогідних відмінностей між розмірами шлуночкової системи мозку немовлят груп нормотермії і групи порівняння може бути пояснена наступним: по-перше, невеликою вибіркою дітей групи нормотермії, а по-друге, тим фактом, що до запровадження ЛГ відсоток дітей з деструктивними гіпоксично-ішемічними ушкодженнями (критерій виключення в нашому дослідженні) був вищим (55 проти 20 % [26]). Отже, немовлята з розширенням шлуночкової системи можуть певним чином являти собою той контингент, який саме й продемонстрував нейропротекторний вплив ЛГ.

Таблиця 2. Порівняння частоти виявлення розширень шлуночкової системи в групах спостереження

Група спостереження	Частота виявлення, n (%)	Вірогідність відмінностей, підрахунок критерію Фішера
Група гіпотермії (1)	7 (36,8)	p ₁₋₂ = 0,325 p ₂₋₃ = 0,241 p ₁₋₃ = 0,009
Група нормотермії (2)	2 (14,3)	
Група порівняння (3)	22 (8,0)	

Ще один момент, на який слід звернути увагу, — це наявність статевих відмінностей між групами, а саме найменший відсоток дівчаток у групі нормотермії (хоча і без вірогідних відмінностей згідно з підрахунком критерію Фішера). Адже статеві відмінності можуть мати значний вплив на результати після ГІЕ, і майбутні дослідження повинні розглядати стать як біологічну змінну для оцінки результатів ЛГ [26].

Висновки

Таким чином, немовлята, які мали тяжку асфіксію при народженні і яким проводилась ЛГ, вірогідно частіше мали розширення шлуночкової системи мозку (проти групи порівняння). Отже, хоча проведення лікувальної гіпотермії поліпшує наслідки для розвитку нервової системи у дітей, які мали помірну та тяжку гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, однак морфологія мозку (зокрема, стан шлуночкової системи) все одно може бути зміненою у дітей першого року життя.

Наявність вірогідних кореляційних зв'язків між розмірами бічних шлуночків і клінічними ознаками неврологічної дисфункції аргументує подальше клінічне спостереження дітей після лікувальної гіпотермії протягом перших років життя й за відсутності коротко-строків несприятливих наслідків ГІЕ чи вираженої затримки психомоторного розвитку на першому році життя. Новонароджені, які спочатку здаються неврологічно неушкодженими після ГІЕ, все ще ризикують мати когнітивні, розвиткові, поведінкові та соціальні порушення пізніше в житті.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування. Робота виконана в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету «Підходи до діагностики та лікування захворювань дитячого віку з позицій безпеки пацієнта».

Внесок авторів. Мавропуло Т.К. — концепція та дизайн дослідження, збір і обробка матеріалів, аналіз отриманих даних; Соломенко М.В. — збір й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Sutin J, Vyas R, Feldman HA, Ferradal S, Hsiao CH, Zampolli L, et al. Association of cerebral metabolic rate following therapeutic hypothermia with 18-month neurodevelopmental outcomes after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *EBioMedicine*. 2023 Aug;94:104673. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104673.
2. Molloy EJ, Branagan A, Hurley T, Quirke F, Devane D, Taineri PE, et al.; Steering Group for DEFiNE (Definition of Neonatal Encephalopathy). Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy: moving from controversy to consensus definitions and subclassification. *Pediatr Res*. 2023 Dec;94(6):1860-1863. doi: 10.1038/s41390-023-02775-z.
3. Džikićen R, Lukoševičius S, Laurynaitienė J, Marmienė V, Nedzelskienė I, Tamelienė R, et al. Long-Term Outcomes of Perinatal

Hypoxia and Asphyxia at an Early School Age. Medicina (Kaunas). 2021 Sep 18;57(9):988. doi: 10.3390/medicina57090988.

4. Davidson JO, Battin MR, Gunn AJ. Implications of the HELIX trial for treating infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy in low-to-middle-income countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023 Jan;108(1):83-84. doi: 10.1136/archdischild-2021-323743.

5. Lee CYZ, Chakranon P, Lee SWH. Comparative Efficacy and Safety of Neuroprotective Therapies for Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2019 Oct 25;10:1221. doi: 10.3389/fphar.2019.01221.

6. Ovcjak A, Pontello R, Miller SP, Sun HS, Feng ZP. Hypothermia combined with neuroprotective adjuvants shortens the duration of hospitalization in infants with hypoxic ischemic encephalopathy: Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Jan 6;13:1037131. doi: 10.3389/fphar.2022.1037131.

7. Wang Z, Zhang D, Zhang P, Zhou W, Hu L, Wang L, Cheng G. Safety and efficacy of therapeutic hypothermia in neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatr*. 2023 Oct 26;23(1):530. doi: 10.1186/s12887-023-04365-8.

8. Robertsson Grossmann K, Eriksson Westblad M, Blennow M, Lindström K. Outcome at early school age and adolescence after hypothermia-treated hypoxic-ischaemic encephalopathy: an observational, population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023 May;108(3):295-301. doi: 10.1136/archdischild-2022-324418.

9. Wu YW, Monsell SE, Glass HC, Wisnowski JL, Mathur AM, McKinstry RC, et al. How well does neonatal neuroimaging correlate with neurodevelopmental outcomes in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? *Pediatr Res*. 2023 Sep;94(3):1018-1025. doi: 10.1038/s41390-023-02510-8.

10. Shankaran S, McDonald SA, Laptook AR, Hintz SR, Barnes PD, Das A, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury as a Biomarker of Childhood Outcomes following a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. 2015 Nov;167(5):987-93.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.013.

11. Juul SE, Comstock BA, Heagerty PJ, Mayock DE, Goodman AM, Hauge S, et al. High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial — Background, Aims, and Study Protocol. *Neonatology*. 2018;113(4):331-338. doi: 10.1159/000486820.

12. Im SA, Tomita E, Oh MY, Kim SY, Kang HM, Youn YA. Volumetric changes in brain MRI of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy and abnormal neurodevelopment who underwent therapeutic hypothermia. *Brain Res*. 2024 Feb 15;1825:148703. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148703.

13. Dimitrova R, Arulkumaran S, Carney O, Chew A, Falconer S, Ciarrusta J, et al. Phenotyping the Preterm Brain: Characterizing Individual Deviations From Normative Volumetric Development in Two Large Infant Cohorts. *Cereb Cortex*. 2021 Jul 5;31(8):3665-3677. doi: 10.1093/cercor/bhab039.

14. Nagaraj N, Berwal PK, Srinivas A, Sehra R, Swami S, Jeevaji P, et al. A study of neurosonogram abnormalities, clinical correlation with neurosonogram findings, and immediate outcome of high-risk neonates in Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr Neurosci*. 2016 Jul-Sep;11(3):200-205. doi: 10.4103/1817-1745.193367.

15. Mietzsch U, Radhakrishnan R, Boyle FA, Juul S, Wood TR. Active cooling temperature required to achieve therapeutic hypothermia correlates with short-term outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *J Physiol*. 2020 Jan;598(2):415-424. doi: 10.1113/JP278790.

16. Мавропуло Т.К., Годяцька К.В. Доброякісне розширення субарахноїдальних просторів у немовлят. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2023. 12(3(45)). 65–70. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.10>.

17. Наказ МОЗ України № 225 від 28.03.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні». <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0225282-14#Text>.

18. Soni JP, Gupta BD, Soni M, Singh RN, Purohit NN, Gupta M, et al. Normal parameters of ventricular system in healthy infants. *Indian Pediatr*. 1995 May;32(5):549–55.

19. Herrera MI, Kobiec T, Kölliker-Frers R, Otero-Losada M, Capani F. Synaptoprotection in Perinatal Asphyxia: An Experimental Approach. *Front Synaptic Neurosci*. 2020 Sep 23;12:35. doi: 10.3389/fn-syn.2020.00035.

20. Spencer APC, Lee-Kelland R, Brooks JCW, Jary S, Tonks J, Cowan FM, et al. Brain volumes and functional outcomes in children without cerebral palsy after therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2023 Mar;65(3):367–375. doi: 10.1111/dmcn.15369.

21. Hoeger H, Engidawork E, Stolzlechner D, Bubna-Littitz H, Lubec B. Long-term effect of moderate and profound hypothermia on morphology, neurological, cognitive and behavioural functions in a rat model of perinatal asphyxia. *Amino Acids* 2006;31:385–396. doi: 10.1007/s00726-006-0393-z.

22. Langeslag JF, Berendse K, Daams JG, Onland W, Leeflang MMG, van Kaam AH, de Haan TR. *Clinical Prediction Models and Predictors*

for Death or Adverse Neurodevelopmental Outcome in Term Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review of the Literature. *Neonatology*. 2023;120(6):776–788. doi: 10.1159/000530411.

23. Mota-Rojas D, Villanueva-García D, Solimano A, Muns R, Ibarra-Ríos D, Mota-Reyes A. Pathophysiology of Perinatal Asphyxia in Humans and Animal Models. *Biomedicines*. 2022 Feb 1;10(2):347. doi: 10.3390/biomedicines10020347.

24. Chavez-Valdez R, Emerson P, Goffigan-Holmes J, Kirkwood A, Martin LJ, Northington FJ. Delayed injury of hippocampal interneurons after neonatal hypoxia-ischemia and therapeutic hypothermia in a murine model. *Hippocampus*. 2018 Aug;28(8):617–630. doi: 10.1002/hipo.22965.

25. Pfister KM, Stoyell SM, Miller ZR, Hunt RH, Zorn EP, Thomas KM. Reduced Hippocampal Volumes in Children with History of Hypoxic Ischemic Encephalopathy after Therapeutic Hypothermia. *Children (Basel)*. 2023 Jun 2;10(6):1005. doi: 10.3390/children10061005.

26. Мавропуло Т.К., Соколова К.Ю., Капишченко Н.С. Деструктивні гіпоксично-ішемічні ураження мозку в доношених новонароджених при нормотермії та гіпотермії. *Здоров'я дитини*. 2019. 14. № 4. 262–269.

27. Korf JM, McCullough LD, Caretti V. A narrative review on treatment strategies for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Transl Pediatr*. 2023 Aug 30;12(8):1552–1571. doi: 10.21037/tp-23-253.

Отримано/Received 08.07.2024

Рецензовано/Revised 18.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.07.2024 ■

Information about authors

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

Mykhailo Solomenko, Pediatrician, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology, and Pediatrics, European Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: michael18maria18@gmail.com; phone: +380 (50) 152-64-93; <https://orcid.org/0009-0006-2417-383X>

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

Information about funding. This research did not receive any specific external funding. The work was carried out as part of the initiative scientific research of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology at Dnipropetrovsk State Medical University titled "Approaches to the Diagnosis and Treatment of Childhood Diseases from the Perspective of Patient Safety".

Authors' contribution. Mavropulo T.K. — concept and design of the study, collection and processing of materials, analysis of the obtained data; Solomenko M.V. — collection and processing of materials, analysis of received data, writing of the text.

T.K. Mavropulo¹, M.V. Solomenko²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²European Medical University, Dnipro, Ukraine

Clinical and prognostic significance of neurosonography of lateral ventricles for infants treated with therapeutic hypothermia during the early neonatal period

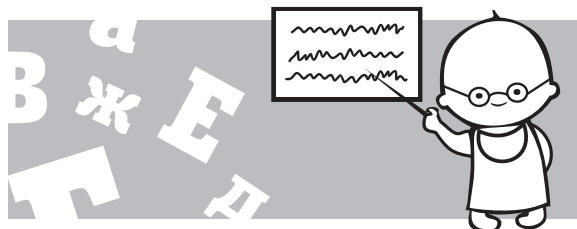
Abstract. Background. Currently, therapeutic hypothermia (TH) is the only approved method for treating hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) that helps improve outcomes. However, it also has significant drawbacks, including the necessity for expensive equipment and treatment technologies, poorly understood pathophysiological mechanisms, and, most importantly, not always well-understood long-term results. Numerous scientific studies report the potential benefits of TH, but the actual risk/benefit ratio is still unknown. The results of long-term follow-up of children who underwent TH and did not have serious neuromotor or intellectual disorders are variable. It is believed that the correlation between neonatal neuroimaging and the degree of nervous system impairment remains poorly defined. Chronic brain injuries diagnosed after the neonatal period, such as parenchymal volume loss, appear to be more prognostically significant, which may be

reflected by moderate enlargement of the ventricular system of the brain. The method for determining the size of the ventricular system using ultrasound can be accessible for infants of the first year of life who had HIE but do not have direct indications for magnetic resonance imaging. Therefore, this study aimed to explore the characteristics of the cerebral ventricular system in infants of the first year of life who suffered severe asphyxia at birth, depending on the method of post-resuscitation care (with or without TH). **Materials and methods.** The study examined the results of neurosonographic examinations of 309 infants during their first year of life. Inclusion criteria were gestational age at birth ≥ 36 weeks and birth weight ≥ 2000 g, manifestations of HIE in the early neonatal period without adverse short-term outcomes (at the time of discharge from the neonatal hospital, the children showed no signs of destructive hypoxic-ischemic lesions of the central nervous sys-

tem (CNS), seizures, or pathological muscle tone, and had full oral feeding). Exclusion criteria were diagnosed congenital CNS abnormalities, neuroinfections, psychomotor development delay of more than 3 months during the first years of life, progressive obstructive ventriculomegaly or ventriculomegaly associated with non-atrophic subarachnoidomegaly. The children were divided into three groups: hypothermia group — 19 infants who underwent TH after birth; normothermia group — 14 children who conditionally had indications for TH but did not undergo it; comparison group — 276 children in their first year of life who did not require TH (Apgar score > 5 at 10 minutes of life, manifestations of mild or moderate HIE (according to the Sarnat scale) during the first days of life). Neurosonographic examinations were conducted at the age of 2–7 months (mean of 2.12 ± 0.07 months). The sizes of the lateral ventricles were assessed in comparison with the results from the control group of infants of the same age (34 healthy children with no recorded factors of complicated perinatal period, no signs of neurological dysfunction during the neonatal period, and the seven-month observation). Enlargement of the lateral ventricles was recorded when the size of the anterior horn or body of the ventricle in the parasagittal projection exceeded the 95th percentile of the corresponding measurements from the control group. **Results.** Enlargement of the lateral ventricles during the neurosonographic examination was detected in 36.8 % of children in the hypothermia group, 14.3 % in the normothermia group, and

8.0 % of children in the comparison group. Significant differences were registered only when comparing the results of the hypothermia group with the comparison group ($p < 0.05$, Fisher's exact test). Significant correlations ($p < 0.05$) were found between the size of the lateral ventricles and clinical signs such as sleep disturbances, decreased muscle tone in the arms, increased tendon reflexes, delayed motor development, increased muscle tone in a pyramidal pattern, and diffuse muscle hypotonia. **Conclusions.** Thus, infants who had severe asphyxia at birth and underwent TH significantly more often had enlargement of the cerebral ventricular system (versus the comparison group). Therefore, although therapeutic hypothermia improves outcomes for the development of the nervous system in children who have moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy, brain morphology (particularly the state of the ventricular system) may still be altered in infants during the first year of life. And the presence of significant correlations between the size of the lateral ventricles and clinical signs of neurological dysfunction argues for further clinical monitoring of children after therapeutic hypothermia throughout the first years of life and in the absence of short-term adverse outcomes of HIE or significant delays in psychomotor development during the first year of life.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy; therapeutic hypothermia; neurosonography; enlarged brain ventricles; newborns; infants



Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children

Abstract. Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most common diseases in children. In recent years, the use of conjugate vaccines has significantly reduced the burden of the main pathogens, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B. To date, viruses are the most frequently detected causative agents of CAP in children. New knowledge about the etiology and treatment of CAP in children gained in recent years has influenced the management, and this was the purpose of this work. In addition to reducing diagnostic uncertainty, there is a need to reduce antibiotic overuse and antimicrobial resistance in children with CAP.

Keywords: community-acquired pneumonia; antibiotics; vaccine; diagnosis; virus; treatment

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is an acute infection of the pulmonary parenchyma that occurs outside the hospital or in the first 72 hours after hospitalization. This is one of the most common causes of hospitalization and the leading cause of mortality of children in different countries [1–3]. Clinical diagnosis and determination of the etiology of CAP in children is difficult and remains a serious problem in pediatrics. The latest guidelines on CAP in children were published more than ten years ago. Recently, new knowledge has accumulated about the etiology and treatment of CAP in children, which influenced the therapy and became the purpose of this review [5, 6].

Etiology

With the introduction of conjugate vaccines against the former main pathogens of CAP — *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* (pneumococci), the incidence and etiological spectrum of CAP have changed significantly. Vaccination programs against *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal infections have reduced the incidence and frequency of hospitalizations [5].

An increase in the PCV valency from 7-valent (PCV7) to 13-valent (PCV13) also led to a decrease in the number of infections with resistant pneumococcal strains due to the inclusion of immune serotypes of *S.pneumoniae*, mainly serotype 19A [8].

Recent microbiological studies on the etiology of CAP in children have shown that 81–99 % of them had a viral and/or bacterial pathogen in the upper respiratory tract. Most of the pathogens are viruses, especially in young children (> 90 %) [1–3].

Earlier the COVID-19 pandemic, the most common pathogen detected in hospitalized children with CAP was respiratory syncytial virus (RSV), and the most frequently detected bacterial pathogen was *Mycoplasma pneumoniae* [2]. However, the detectability of the pathogen varied depending on age. The rates of RSV were significantly higher in children under 5 years of age than in older ones (37 versus 8 %). Simultaneously, the data on *M.pneumoniae* were higher in children from 5 years of age than in younger children (19 versus 3 %) [2].

At the beginning of 2020, the introduction of non-drug measures to combat COVID-19 led to the disappearance of almost all respiratory pathogens. A decrease in the incidence of community-acquired pneumococcal infections and invasive pneumococcal diseases was primarily due to not a decrease in the tolerance and density of pneumococcal infections, but the disappearance of respiratory viruses such as RSV, influenza viruses and human metapneumovirus [8, 9]. Discontinuation of non-pharmaceutical interventions in 2021 led to the resurgence of most respiratory pathogens, and in the fall of 2023, the recurrence of *M.pneumoniae* was observed [10].

Clinical and microbiological diagnosis

CAP in children is most often diagnosed clinically, but the symptoms and signs are very diverse and change with age. CAP is characterized by fever, tachypnea, chest retraction, nasal congestion and wheezing [5, 7]. Other indicative clinical symptoms and signs are cough, chest, abdominal pain, focal manifestations in the chest. Tachypnea is the most important clinical sign, as it correlates with hypoxemia, pulmonary infiltrates during chest X-ray and the overall severity of CAP [6]. The general condition is determined by age norms: up to 2 months — > 60 bpm; from 2 to 12 months — > 50 bpm; 1–5 years — > 40 bpm; and more than 5 years — > 20 bpm [5].

Chest X-ray cannot be considered a routine examination, because it does not correlate well with clinical symptoms and results [5, 6]. At the same time, lung ultrasound, with its portability, safety and wide availability, can be a useful screening tool, as well as excluding CAP in patients who need only clinical observation and symptomatic treatment [11].

Numerous studies have shown that clinical, laboratory and radiological criteria do not reliably distinguish bacterial etiology in children with CAP from viral one. Biomarkers such as C-reactive protein or serum procalcitonin are useless for determining viral and bacterial causes of CAP, but can help in the study and treatment of complicated CAP in children [5–7].

Therefore, the decision on the start of treatment should be based on the suspected pathogens, depending on the epidemiology and the age of a child.

Timely and reliable identification of the main pathogen is crucial for the initiation of effective and specialized antimicrobial treatment, but identifying the microbial etiology of pneumonia is a difficult task in many clinical situations [1, 12].

In patients with CAP who require hospitalization, a microbiological examination is usually recommended to make an etiological diagnosis [5–7]. The gold standard for establishing the etiology of CAP is the identification of respiratory pathogens in samples taken directly from the lungs, using bronchoalveolar lavage, pleural fluid collection, biopsy or aspiration of the lungs. However, these methods are invasive and require anesthesia in children, so they are rarely used in clinical practice.

Sputum from the trachea and aspirates are samples from the lower respiratory tract with a higher probability of upper respiratory tract infection, but collecting sputum in children is difficult.

Therefore, the etiological diagnosis of CAP mainly depends on the detection of respiratory pathogens in samples removed from the site of infection. However, the test results of these samples should be carefully interpreted, since none of diagnostic methods is highly sensitive and highly specific for determining the etiology of CAP [12].

In particular, in a large study conducted in several countries, multiplex polymerase chain reaction showed four or more pathogens in more than half of cases of pneumonia in children (59 %) and in healthy controls (54 %) [4, 5].

In general, the detection of many potential pathogens of ARVI in children with CAP may indicate the carriage, asymptomatic course of infection, ARVI without involvement of the bronchi and lungs or persistence after infection, and blood cultures are insensitive, since they are positive only in about

2 % of hospitalized children with CAP. This makes it difficult to identify the causative agents in a particular case of CAP [6].

Analyses for the detection of pneumococcal antigens in the urine have a low specificity and also give a positive result in patients with a history of *S.pneumoniae*. *Streptococcus pneumoniae* can be detected in acute respiratory viral infections in 77 and 34 % of healthy children and adults, respectively [6, 11].

Simultaneously, the carriage causes a systemic antibody reaction, which limits the possibilities of serology as a diagnostic test for determining the etiology of CAP.

Diagnostic approaches of the future include new biomarkers, analytical approaches, breath analysis and multi-dimensional molecular assessment of body response [4, 11].

Treatment of CAP

If the diagnosis is unclear, preventive antibiotics are often prescribed to children with CAP for fear that they will deteriorate quickly, be hospitalized in the future, or complications of bacterial infections will occur.

In practice, the frequency of antibiotic administration increases with the uncertainty of the diagnosis, and CAP is the main cause for prescribing antibiotics to children. Most of infections are treated in primary health care facilities, where 80 % of all prescriptions for antibiotics are issued. It has been proven that the use of antibiotics directly affects the development of antimicrobial resistance (AMR) [15].

Early detection of CAP in children reduces diagnostic uncertainty, susceptibility to bacterial infections and related complications, and can significantly decrease the number of cases of improper prescription and use of antibiotics. Doctors can identify children at risk for a severe course of the disease based on a risk assessment. Hospitalization is recommended for moderate to severe CAP, the presence of risk factors or complications [5, 6], while most children with CAP can be treated on an outpatient basis.

Since most cases of CAP in children are viral, not every patient with a mild form and without risk factors needs to be treated with antibiotics [15]. In such situations, you can refrain from taking antibiotics, watch and wait. It will also help reduce the side effects, costs and development of AMR.

Monitoring of the patient's condition should be carried out with careful observation and recommendations on warning signs (i.e. criteria for moderate or severe illness), as well as when and how further measures should be taken.

Antibacterial therapy

The most recommended first-line drug in the world is oral amoxicillin, as it remains effective against most bacterial pathogens that cause CAP, is well tolerated and has a reasonable price [5–7]. According to The Infectious Diseases Society of America, macrolides and tetracyclines can be used for penicillin allergies or infections caused by *M.pneumoniae* or *Chlamydia pneumoniae* at any age or from the age of 7 [5].

Most national guidelines recommend a duration of therapy of 5–10 days, but these recommendations are based on sparse evidence [15]. Since modern diagnostic methods do not reliably distinguish bacterial and viral CAP, microbiological tests were not carried out in most studies when admitting patients.

In case of moderate to severe CAP, in this regard, the presence of risk factors or signs of complications and/or the results of microbiological studies, the choice of an antibiotic, its dosage and duration of treatment should be checked [4, 5]. Intravenous administration of antibiotics is indicated for children who do not tolerate oral medications well (for example, due to vomiting) or suffer from bacteremia or pulmonary complications. Patients receiving intravenous antibiotics should consider switching to oral antibiotics if there are clear signs of improvement based on clinical evaluation [6, 7].

Since most CAP in children are viral, not every patient with mild CAP and without risk factors needs antibiotic treatment [15].

According to the results of the CAP-IT study [17], patients with suspected penicillin allergy should be examined by allergists. Clarithromycin is preferable to azithromycin, since the latter contributes to the development of AMR due to its very long half-life (from 48 to 108 hours) and the associated increase in plasma concentration (exceeds 1 mcg/l for 30 days after 3-day treatment). Doxycycline can cause photosensitive skin reactions after exposure to visible and ultraviolet light. There were age restrictions according to IDSA [5].

However, the clinical diagnosis of CAP in this study reflects real practice and complies with current recommendations; therefore, the results may be applicable on an outpatient basis to children with a mild form of CAP.

Last reviews and data of authors have shown that short courses of therapy (3–5 days) are equally effective and safe compared to longer ones (7–10 days) [15, 18]. Current recommendations based on these studies provide for a treatment period of 5 days for mild CAP in children; if the child has recovered earlier, 3 days may also be acceptable [4, 22].

M.pneumoniae is a common causative pathogen of pneumonia in children [1, 23]. Studies have shown that 10 to 30 % of community-acquired pneumonia in children is caused by *Mycoplasma pneumoniae*. Atypical pneumonia is an infectious lung disease caused by microorganisms of the genus *Mycoplasma*. *M.pneumoniae* is naturally resistant to first-line empirical beta-lactam antibiotics due to the lack of a cell wall, and non-response to beta-lactam antibiotics is a reliable diagnostic indicator of *M.pneumoniae* infection [19]. Other signs that may help clinicians treating patients at high risk for *M.pneumoniae* to identify pneumonia-induced CAP are age over 5 years, prolonged prodromal symptoms (more than 6 days), skin lesions, family history of respiratory symptoms or C-reactive protein and procalcitonin levels, LDH, increased neutrophil count and lung compaction. They are prognostic factors for the development of refractory *M.pneumoniae*, which are normal or elevated [19, 20, 23].

When infected with *M.pneumoniae*, macrolides are the recommended first-line drugs [1, 5, 6]. However, the widespread use of macrolides throughout the world has led to alarming indicators of the resistance of *M.pneumoniae* [19, 21]. In order to reduce the incidence of AMR, data on the efficacy and targeted use of macrolides are needed [13, 19].

Possible reasons for the lack of response to empirical treatment are misdiagnosis, antibiotic resistance and complications of CAP. However, only a small proportion of children with CAP develop complications.

In most children with CAP, the condition improves without consequences. Complications can be local, caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (pleural effusion, empyema, necrotic pneumonia, pneumatocele, lung abscess), or systemic, caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* and *Mycoplasma pneumoniae* (bacteremia, sepsis, urticaria, mucositis — a new definition that allows you to distinguish pneumococcal infections), associated with infections or reactive skin and mucous membrane rashes and medications (Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, HUS, neurological symptoms — encephalitis).

If the child's condition has already improved due to antibiotic treatment or careful waiting, no further monitoring is required. Depending on the individual condition of the patient or at the request of the parents, a planned follow-up examination may be considered. As a rule, parents are advised to come to follow-up after 48–72 hours if the empirical treatment does not give an effect. In case of clinical deterioration, immediate medical attention is required.

Conclusions

In order to start effective and individual treatment of CAP with antibiotics, timely and reliable identification of the main pathogen is necessary. However, the etiology of CAP in children cannot be reliably determined with any diagnostic test applied to non-pulmonary samples. In addition to reducing diagnostic uncertainty, there is an urgent need to reduce antibiotic overuse and antimicrobial resistance in children with CAP.

Therefore, improved diagnostic methods are needed to accurately diagnose bacterial CAP and evaluate the true effect of antibiotic treatment. To do this, a simple and pragmatic algorithm for the management of pneumonia in children should be used, which will help doctors provide optimal and safe care and reduce the use of antibacterial drugs.

References

1. Abaturov AE, Kryuchko TA. Modern and promising etiological therapy of bacterial pneumonia. 1. Antibacterial therapy of community-acquired pneumonia. *Child's Health*. 2017;3(12):382-389. doi: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104231.
2. Jane S, Williams DJ, Arnold S, Ampofo K, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia in children in the United States requiring hospitalization. *English Language and Medicine*. 2015;372:835-845. doi: 10.1056/NEJMoa1405870.
3. Zar HJ, Barnett W, Stadler A, Gardner-Lubbe S, Mayer L, Nikol MP. The etiology of childhood pneumonia in a well-vaccinated group of South African newborns: a case-control study as part of the Drakenstein Child Health Study. *Lancet Respir Med Zeitschrift*. 2016;4:463-472. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00096-5.
4. The research group on the etiology of pneumonia in the interests of children's health (PERCH). Causes of severe pneumonia requiring hospitalization in children from Africa and Asia who are not infected with HIV: the PERCH transnational case control study. *Lancet Journal*. 2019;394:757-779. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4.
5. Bradley JS, Byington KL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months: Guidelines for clinical practice, compiled by the US Department of Health. *The Society for Pediatric Infectious Diseases and*

the American Society for Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53:e25-76. doi: 10.1093/cid/cir531.

6. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, et al., on behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011*. *Thorax*. 2011;66(2):1-23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.

7. Karimdzhonov IA, Iskanova GK, Isroilova NA. *Sequential therapy of community-acquired pneumonia in children*. *Child's Health*. 2014;3(54):70-73. doi: 10.22141/2224-0551.3.54.2014.76003.

8. Haq IJ, Battersby AC, Eastham K, Mckean M. *Community acquired pneumonia in children*. *BMJ*. 2017;356:j686. doi: 10.1136/bmj.j686.

9. Danino D, Ben-Shimol S, Van Der Beek BA, Givon-Lavi N, Avni YS, et al. *Decline in pneumococcal disease in young children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Israel associated with suppression of seasonal respiratory viruses, despite persistent pneumococcal carriage: a prospective cohort study*. *Clin Infect Dis*. 2022;75:e1154-e1164. doi: 10.1093/cid/ciab1014.

10. Meyer Sauteur PM, Beeton ML, on behalf of the ESGMAC and the ESGMAC *Mycoplasma pneumoniae Surveillance (MAPS) study group*. *Mycoplasma pneumoniae: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions*. *Lancet Microbe*. 2023;23:S2666-5247(2623)00344-00340. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00344-0.

11. Ambroggio L, Sucharew H, Rattan MS, O'Hara SM, Babcock DS, et al. *Lung ultrasonography: a viable alternative to chest radiography in children with suspected pneumonia?* *J Pediatr*. 2016;176(93-98):e97. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.033.

12. Feikin DR, Hammit LL, Murdoch DR, O'Brien KL, Scott JAG. *The enduring challenge of determining pneumonia etiology in children: considerations for future research priorities*. *Clin Infect Dis*. 2017;64:188-96. doi: 10.1093/cid/cix143.

13. Sauteur PM, Trück J, van Rossum AMC, Berger C. *Circulating antibody-secreting cell response during Mycoplasma pneumoniae childhood pneumonia*. *J Infect Dis*. 2020;222:136-147. doi: 10.1093/infdis/jiaa062.

14. Meyer Sauteur PM. *A limited role for microbiological testing for childhood lower respiratory tract infections in primary care: managing diagnostic uncertainty by withholding antibiotics and watchful waiting*. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28:1189-1192. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.012.

15. Li Q, Zhou Q, Florez ID, Mathew JL, Shang L, et al. *Short-course vs long-course antibiotic therapy for children with nonsevere community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA Pediatr*. 2022;176:1199-1207. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.4123.

16. Pernica JM, Harman S, Kam AJ, Carciumaru R, Vanniyasingam T, et al. *Short-course antimicrobial therapy for pediatric community-acquired pneumonia: the SAFER randomized clinical trial*. *JAMA Pediatr*. 2021;175:475-482. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6735.

17. Bielicki JA, Stohr W, Barratt S, Dunn D, Naufal N, et al. *Effect of amoxicillin dose and treatment duration on the need for antibiotic re-treatment in children with community-acquired pneumonia: the CAP-IT randomized clinical trial*. *JAMA*. 2021;326:1713-1724. doi: 10.1001/jama.2021.17843.

18. Kuitunen I, Jaaskelainen J, Korppi M, Renko M. *Antibiotic treatment duration for community-acquired pneumonia in outpatient children in high-income countries — a systematic review and meta-analysis*. *Clin Infect Dis*. 2023;76:e1123-e1128. doi: 10.1093/cid/ciac374.

19. Alcoba G, Keitel K, Maspoli V, et al. *A three-step diagnosis of pediatric pneumonia at the emergency department using clinical predictors, C-reactive protein, and pneumococcal PCR*. *Eur J Pediatr*. 2017;176:815-24. doi: 10.1007/s00431-017-2913-0.

20. Mayor-Ibarguren A, Feito-Rodriguez M, González-Ramos J, et al. *Mucositis secondary to Chlamydia pneumoniae infection: expanding the Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis concept*. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(4):465-472. doi: 10.1111/pde.13140.

21. Biondi E, McCulloh R, Alverson B, Klein A, Dixon A. *Treatment of mycoplasma pneumoniae: a systematic review*. *Pediatrics*. 2014;133:1081-1090. doi: 10.1542/peds.2013-3729.

22. *Dosage recommendations according to the Swiss Database for dosing medicinal products in paediatrics*. Available from: <https://db.swisspeddose.ch>.

23. Huang W, Xu X, Zhao W, Cheng Q. *Refractory Mycoplasma pneumoniae in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Laboratory Features and Predictors*. *J Immunol Res*. 2022 Jun 26;2022:9227838. doi: 10.1155/2022/9227838.

Received 02.07.2024

Revised 12.07.2024

Accepted 22.07.2024 ■

Information about authors

Ilkhamdjan A. Karimdzhonov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: ilkhamdjan.karimdjanov@tma.uz; phone: +998 (90) 351-53-46; <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

Malika Sh. Madaminova, MD, Assistant, Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: ilkhamdjan.karimdjanov@tma.uz; phone: +998 (91) 426-15-01; <https://orcid.org/0009-0002-5969-082X>

Gulshan Kh. Iskanova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: gulshan1972iskanova@gmail.com; phone: +998 (90) 370-64-40; <https://orcid.org/0000-0003-3577-499X>

Aziza S. Gazieva, MD, Assistant, Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: ilkhamdjan.karimdjanov@tma.uz; phone: +998 (90) 961-22-94; <https://orcid.org/0009-0000-6943-1624>

Muhiddin Q. Togaev, MD, Assistant, Department of Children Diseases in Family Medicine, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: ilkhamdjan.karimdjanov@tma.uz; phone: +998 (90) 961-22-94; <https://orcid.org/0000-0001-8297-296X>

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.

Карімджанов І.А., Мадамінова М.Ш., Ісканова Г.Х., Газієва А.С., Тогаєв М.К.

Ташкентська медична академія, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Діагностика та лікування негоспітальної пневмонії в дітей

Резюме. Негоспітальна пневмонія (НП) є одним із найпоширеніших захворювань у дітей. Останніми роками застосування кон'югованих вакцин значно зменшило тягар основних патогенів — *Streptococcus pneumoniae* й *Haemophilus influenzae* типу В. На сьогодні віруси є найбільш часто виявленими збудниками НП у дітей. Нові знання про етіологію та лікування НП у дітей, отримані

останнім часом, вплинули на ведення пацієнтів, що й було метою цієї роботи. Окрім зменшення діагностичної невизначеності, існує потреба зменшити надмірне використання антибіотиків та резистентність до антимікробних препаратів у дітей із НП.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія; антибіотики; вакцина; діагностика; вірус; лікування



Постковідний синдром у педіатричній практиці: дані літератури та клінічний приклад

Резюме. *Актуальність.* Актуальним та проблемним питанням медицини сьогодення, окрім гострого прояву інфекції SARS-CoV-2, є наслідки COVID-19, так званий постковідний синдром (ПКС). На сьогодні провідні медичні науково-дослідні заклади всього світу вивчають причини, частоту та симптоми ПКС як у дорослих, так і у дітей. **Мета** роботи: провести огляд літератури щодо частоти та проявів постковідного синдрому у дітей з метою привертання уваги медичних працівників до проблеми постковідного синдрому та його симптомів з боку різних систем організму. **Матеріали та методи.** Пошук літератури проводився в базі даних PubMed та Google Scholar з використанням наступних ключових слів: SARS-CoV-2 або COVID-19 та post-COVID, Long COVID, Diabetes mellitus та In children. Пошук вітчизняної літератури проводився у базі даних Google Scholar з використанням наступних ключових слів: SARS-CoV-2 або COVID-19 та «пост-COVID», «цукровий діабет» та «у дітей». Авторами статті були переглянуті назви та резюме знайдених статей для вибору релевантних публікацій. **Результати.** У статті наведені дані літератури щодо ПКС у дітей: визначення постковідного синдрому у дітей, частота, можливі причини, патогенез та фактори ризику розвитку ПКС. Також наведені ознаки соматичних, психологічних та ендокринологічних проявів ПКС. Найбільша увага приділена дебюту цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) у дітей після перенесеного COVID-19. Зазначено, що частота ЦД1 в дитячій популяції у післяковідний період зростає майже вдвічі, до 0,043 проти 0,025 %. Глобальний показник нових випадків ЦД1 у дітей у 2020 р. виріс до 32,39 на 100 000 дітей порівняно з 2019 р. — 19,73 на 100 000 дітей. Вірогідними причинами виникнення ЦД після COVID-19 є прямий цитоліз уражених вірусом β-клітин підшлункової залози та автоімунна реакція. Наведено власний клінічний випадок розвитку цукрового діабету у дитини раннього віку як можливий прояв постковідного синдрому. **Висновки.** 1. Проблема ПКС з різноманітними клінічними проявами у дітей є актуальною та досить поширеною. 2. ПКС може розвиватися не тільки у дітей з гострими проявами COVID-19, але й у дітей з безсимптомним перебігом. 3. Поряд з найбільш частими соматичними та психологічними проявами COVID-19 у дітей виникають і ендокринопатії, як-от цукровий діабет.

Ключові слова: огляд; постковідний синдром; діти; цукровий діабет

Вступ

У 2024 році виповнюється 5 років від початку світової пандемії вірусної інфекції SARS-CoV-2, більш відомої як COVID-19.

Незважаючи на те, що циркуляція вірусу SARS-CoV-2 продовжується, виникають його мутації, розвиваються нові гострі випадки захворювання, актуальним та проблемним питанням, яке викликає занепокоєння світової медицини сьогодення, стають наслідки перенесеної інфекції, так званий постковідний синдром.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ, англ. WHO) [1] та науково-дослідницькі центри багатьох країн світу приділяють значну увагу та проводять ретельне вивчення постковідного синдрому, серед них такі провідні установи, як Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), Національний інститут охорони здоров'я США (National Institutes of Health, NIH) [2, 3] та ін.

Саме згідно з їх експертними висновками пропонуються наступні визначення щодо COVID-інфекції [1–3]:

— гострий COVID-19 — ознаки та симптоми хвороби, що тривають упродовж 4 тижнів;

— затяжний COVID-19 — ознаки та симптоми хвороби, що тривають 4–12 тижнів;

— post-COVID-19 — ознаки та симптоми, що розвиваються під час або після інфекції COVID-19, тривають > 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом. Зазвичай пост-COVID-19 являє собою сукупність симптомів, які можуть змінюватися та розвиватися у будь-якій системі організму. Тобто пост-COVID-19 має сукупність симптомів, які можуть коливатися і змінюватися з часом з боку будь-якої системи організму;

— long-COVID-19 — термін, який часто використовується для опису ознак і симптомів, що тривають або розвиваються після гострого COVID-19, та включає обидва поточні симптоматичні стани — COVID-19 (гострий та затяжний) та синдром пост-COVID-19.

ВООЗ у лютому 2023 року було дано визначення стану пост-COVID-19 у дітей та підлітків згідно з консенсусом експертів для клінічного використання [1]. Визначення були такими:

1. Стан пост-COVID-19 «у дітей та підлітків виникає в осіб з підтвердженою або ймовірною інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі, коли спостерігаються симптоми, які тривають принаймні 2 місяці, які виникли протягом 3 місяців після гострого захворювання на COVID-19. Симптоми, як правило, впливають на повсякденне функціонування. Симптоми можуть як виникати знову після початкового одужання після гострого епізоду COVID-19, так і зберігатися після початкової хвороби. Вони також можуть змінюватися або рецидивувати з часом. Обстеження може виявити додаткові діагнози, але це не виключає діагноз стану пост-COVID-19. Це можна застосовувати до дітей будь-якого віку, з урахуванням вікових симптомів і впливу на повсякденні функції» (2/2023).

2. Стан пост-COVID-19 у дітей «виникає у молодих людей з підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 в анамнезі, з принаймні одним постійним фізичним симптомом протягом мінімум 12 тижнів після первинного тестування, що не можна пояснити альтернативним діагнозом. Симптоми впливають на повсякденне функціонування, можуть тривати або розвиватися після інфікування SARS-CoV-2, а також можуть змінюватися або рецидивувати з часом. Позитивний тест на COVID-19, згаданий у цьому визначенні, може бути імунохроматографічним тестом на антиген вірусу, ПЛР-тестом або тестом на антитіла» (7/2022).

Невдовзі після першого опису тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) групою китайських дослідників були наведені докази існування більш легкої клінічної форми SARS-CoV-2-інфекції у більшості дітей, 90 % випадків якої були безсимптомними, легкими або помірними [4]. Поширеність тяжкого COVID-19 у дітей також залишилася низькою після поширення нових варіантів із більшою трансмісивністю, як-от дельта та омікрон [5].

Таку особливість дитячої захворюваності можна пов'язати зі станом імунної системи у дітей: більш інтенсивна продукція інтерферонів на поверхні слизової оболонки, які швидко інформують імунну систему при перших ознаках інфекції [6]; більш швидка вроджена імунна відповідь через переважно непідготовлені Т-клітини, які з більшою ймовірністю реагують на нові віруси; експресія набутих специфічних антитіл або клітин пам'яті через попередній контакт з ендемічними коронавірусами, які зазвичай циркулюють серед дітей [7].

Проте педіатричний постковідний синдром (ПКС) (англ. Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC)) здебільшого проявляється саме після легкого перебігу COVID-19 у дітей і регресує через кілька місяців, при цьому симптоми можуть тривати більше ніж 1 рік і призвести до значної втрати працездатності [8].

Мета роботи: провести огляд літератури щодо частоти та проявів постковідного синдрому у дітей з метою привернення уваги медичних працівників до проблеми постковідного синдрому та його симптомів з боку різних систем організму.

Матеріали та методи

Пошук літератури проводився в базі даних PubMed та Google Scholar з використанням наступних ключових слів: SARS-CoV-2 або COVID-19 та post-COVID, Long COVID, Diabetes mellitus та In children. Пошук вітчизняної літератури проводився у базі даних Google Scholar з використанням наступних ключових слів: SARS-CoV-2 або COVID-19 та «пост-COVID», «цукровий діабет» та «у дітей». Автором статті були переглянуті назви та резюме знайдених статей для вибору релевантних публікацій.

Клінічні симптоми та частота ПКС у дітей

Постковідний синдром проявляється різними неспецифічними симптомами [1] і значною міжіндивідуальною гетерогенністю в будь-якому віці [9].

За даними ВООЗ (2023), найбільш характерними для постковідного стану симптомами є втома, зміна нюху або аносмія. При цьому ВООЗ надає перелік ще 21 симптому, зокрема біль у грудях, когнітивні труднощі, кашель, діарея, запаморочення, задишка, біль у вухах/дзвін у вухах, гарячка, головний біль, безсоння, біль або набряк суглобів, чутливість до світла, втрата апетиту, перепади настрою, міалгія, нудота, серцебиття, постуральні симптоми, висип, біль у животі та біль в очах або горлі [1].

Lopez-Leon et al. (2021) вказують на існування більше ніж 50 довгострокових наслідків COVID-19 [10, 11]. Також Lopez-Leon et al. [11] у 2022 році провели систематичний огляд даних щодо ПКС, який охоплював дітей і підлітків (80 071 особа), та показали поширеність тривалого COVID-19 у педіатричних пацієнтів у 25,24 %. Найчастішими симптомами були зміни настрою (16,50 %), втома (9,66 %), розлади сну (8,42 %), головний біль (7,84 %) та респіраторні симптоми (7,62 %). Зокрема, зазначається, що для дітей та підлітків, як і для дорослих, характерним є «мозковий

туман», який включає різні наслідки когнітивних порушень [12].

О. Дмитришин та Ю. Марушко (2023) зафіксували, що ризик розвитку ПКС у дітей залежить від ступеня тяжкості перенесеного коронавірусного захворювання. Згідно з результатами дослідження ПКС було виявлено у 71,0 % дітей, які перенесли COVID-19 у тяжкій формі, у 20,4 % дітей, які перенесли COVID-19 легко і у 35,0 % — середнього ступеня тяжкості. У дітей з COVID-19 відмічались гірші результати оцінювання за шкалою втоми Чалдера порівняно зі здоровими дітьми. Також спостерігалась тенденція до погіршення оцінки стану здоров'я дітей при порівняльному аналізі фізичної та психологічної/емоційної складових до та після COVID-19 [13].

У 2020 році R. Pellegrino, E. Chiappini, A. Licari et al. (2022) [14] провели великий педіатричний мета-аналіз (22 джерела), результати якого зазначають, що поширеність тривалого COVID (в англійській літературі паралельно з ПКС застосовується термін Long COVID) становить 25 % пацієнтів, що збігається з даними Lopez-Leon et al. [11]. Дані інших дослідників показують варіацію ПКС у дітей від 1,6 [15] до 70,0 % [16]. При цьому I. Roge et al. (2021) відмічають, що 53 % дітей мали два або більше симптоми. Включення в дослідження групи порівняння дозволило визначити, що стійкість симптомів після COVID-19 була більшою, ніж після будь-якої іншої інфекції, не пов'язаної з SARS-CoV-2. Проте зазначили, що кожний постійний симптом важливий для благополуччя дитини під час одужання від COVID-19 [16]. Частота ПКС у негоспіталізованих дітей в період гострого COVID-19 становила 2,0–3,5 % [17].

Інформацію про симптоми ПКС збирають шляхом опитування. R. Pellegrino, E. Chiappini, A. Licari et al. (2022) [14] зазначають, що діти молодшого віку менш ймовірно зможуть постійно повідомляти про релевантні симптоми, і це може призвести до недооцінки поширеності симптомів ПКС у цій віковій категорії.

Патогенез і фактори ризику розвитку ПКС у дітей

До патогенетичних факторів розвитку ПКС можна віднести декілька механізмів: 1) персистенція вірусу та/або вірусних компонентів; 2) спричинене вірусом пошкодження тканин; 3) ендотеліальну дисфункцію; 4) коагулопатію; 5) вегетативну дисфункцію; 6) хронічне запалення; 7) аутоімунні реакції [18–22].

Існують припущення, що у дітей факторами ризику виникнення ПКС можуть бути: підлітковий вік, жіноча стать, наявність проблем з фізичним і психічним здоров'ям (надмірна вага/ожиріння, супутні алергічні захворювання та інші тривалі супутні захворювання) перед виникненням гострого COVID-19 [10, 14, 19, 23–25].

Діагностика ПКС у дітей

На сьогодні немає конкретних біомаркерів для діагностики ПКС, тому його необхідно диференціювати від інших захворювань, які можуть викликати поді-

бні симптоми, включно з іншими постінфекційними станами (ГРВІ, вірус Епштейна — Барр, бактеріальні та ін.). Диференційна діагностика включає широкий спектр соматичних (наприклад, легеневі, серцево-судинні, неврологічні, ревматичні, онкологічні, шлунково-кишкові та метаболічні) і психіатричних розладів (наприклад, депресія, тривога, дефіцит уваги (гіперактивність), соматизація, конверсія, харчова поведінка), а також психічний стрес через соціальне дистанціювання або втрату родичів під час пандемії (тривалий локдаун, постпандемічний синдром) [8, 12, 26–28].

З розвитком пандемії вірусу SARS-CoV-2 почали з'являтися та привертати увагу дані про **підвищення частоти дебюту ендокринопатій у дітей** як під час гострої фази COVID-19, так і у вигляді віддалених ускладнень. Хоча дані про взаємозв'язок між COVID-19 та ендокринологічними захворюваннями у дітей обмежені, вони свідчать про наявність кореляції між інфекцією SARS-CoV-2 та виникненням порушень функцій ендокринних залоз [29, 30]. V. Calcaterra, V.M. Tagi, R. De Santis et al. (2023) [29] наводять приклади дисфункції щитоподібної залози, розвитку еутиреоїду, ураження гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та центрального передчасного статевого дозрівання, які спостерігалися у дітей під час гострої інфекції та/або під час розвитку мульти-системного запального синдрому. Відомо, що SARS-CoV-2 взаємодіє з клітинами-хазяями через свій спайковий білок шляхом зв'язування з мембранним ферментом — ангіотензинперетворювальним ферментом 2 (АПФ2, ACE2). Після того як вірус проникає в клітини, активується шлях STAT3/NF-κB, викликаючи вироблення прозапальних цитокінів і хемокінів, що призводить до системного гіперзапалення, відомого як «цитокіновий шторм» [31]. ACE2 експресується не лише легеневидами клітинами: він є убіквітарним, що пояснює мультиорганні порушення, які зазвичай спостерігаються при COVID-19 [32].

Ендокринні тканини також експресують ACE2, особливо щитоподібна залоза, яєчники та яєчка, що може бути причиною ураження ендокринних залоз під час інфекції SARS-CoV-2 [33, 34]. З початком пандемії спостерігалось збільшення захворюваності на ендокринопатії та тяжкості їх проявів як у дорослих, так і у дітей [35].

Цукровий діабет у дітей як прояв постковідного синдрому

Вивченню зв'язку між інфекцією COVID-19 і дебютом цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) у дітей присвячена велика кількість досліджень останніх трьох років. При тому, що літературні дані є суперечливими, докази потенційної ролі SARS-CoV-2 у виникненні ЦД1 та частоті виникнення діабетичного кетоацидозу (ДКА) при вперше діагностованому та вже існуючому ЦД1 є досить послідовними [29].

У дослідженні E.K. Kendall et al. (2022), проведеному протягом 2020–2021 рр. у популяції педіатричних пацієнтів віком до 18 років, які були розподілені за віком на 2 підгрупи — 0–9 років та 10–18 років,

зафіксували, що через 6 місяців після COVID-19 у 123 (0,043 %) було встановлено діагноз ЦД1 проти 72 (0,025 %) випадків ЦД1 у дітей з ГРВІ, не пов'язаною з COVID-19. Зазначено, що частота виникнення ЦД1 у когорті дітей віком 0–9 років була вищою і прогресувала з часом. Так, частота ЦД1 через 1 місяць після COVID-19 становила 13 випадків проти 10 при ГРВІ, не пов'язаній з COVID-19, через 3 місяці — 25 проти 15, через 6 місяців — 36 проти 22 [36].

Згідно з дослідженнями, за період з березня 2020 року по лютий 2021 року захворюваність на ЦД1 серед пацієнтів віком < 18 років із підтвердженою інфекцією COVID-19 була значно вища, ніж захворюваність на ЦД1 у дітей без COVID-19 (коефіцієнт ризику = 2,66, 95% ДІ = 1,98–3,56) [37, 38].

Відповідно до результатів метааналізу, проведеного M. Rahmati, M. Keshvari, S. Mirnasuri et al. (2022), у 2020 році глобальний показник нових випадків ЦД1 у дітей становив 32,39 на 100 000 дітей, що значно вище порівняно з 2019 роком (19,73 на 100 000 дітей) [38]. У когортному дослідженні в 7 центрах США було зареєстровано ЦД1 у 781 419 дітей і підлітків віком 0–17 років із лабораторно підтвердженим COVID-19 [39].

У систематичному огляді та метааналізі 17 досліджень, які включали 38 149 дітей та підлітків з уперше діагностованим ЦД1, проведених D. D'Souza, J. Empringham, P. Pechlivanoglou et al. (2023) [40], було виявлено, що рівень захворюваності на цукровий діабет 1-го типу був у 1,14 раза вищим у перший рік і в 1,27 раза вищим у другий рік після початку пандемії COVID-19 порівняно з періодом до пандемії. Також було зазначено, що рівень захворюваності на ДКА на момент встановлення діагнозу був у 1,26 раза вищий у перший рік після початку пандемії COVID-19 порівняно з періодом до неї [40]. Масштаб збільшення рівня захворюваності на цукровий діабет 1-го типу, який спостерігався після початку пандемії, був більшим, ніж очікуване щорічне збільшення рівня захворюваності на 3–4 % на основі передпандемічних часових тенденцій у Європі [40].

Відомо, що за пошкодження клітин підшлункової залози вірусами відповідають два основні механізми. Перший — прямий цитоліз уражених вірусом клітин; другий — автоімунна реакція [41]. F. Rubino et al. (2020) [42] припустили, що SARS-CoV-2 може зв'язуватися з клітинними рецепторами ACE2 у β -клітинах підшлункової залози, яких є більшість, що призводить до руйнування β -клітин підшлункової залози. Ще одна теорія, яка могла б пояснити зв'язок між SARS-CoV-2 і розвитком ЦД1, — індукована вірусом аномальна імунна відповідь, яка може атакувати клітини острівців підшлункової залози, імітуючи патогенез інсулінозалежного цукрового діабету [43]. І ще одна нещодавно висунута гіпотеза полягає в тому, що SARS-CoV-2 може викликати T1D через сигнальний шлях латентної рибонуклеази (RNaseL), що активується інтерфероном α [44]. Надмірна активність РНКаз L може призвести до деградації як патогенної РНК, так і РНК хазяїна, що призводить до пошкодження клітин.

Клінічний випадок розвитку цукрового діабету у дитини як можливий прояв постковідного синдрому

На розсуд медичної спільноти пропонуємо клінічний випадок розвитку цукрового діабету у дитини раннього віку як можливий варіант ПКС.

Хлопчик Н., 07.12.2019 року народження. Батьки звернулися до педіатра на прийом у віці дитини 2 роки 9 місяців зі скаргами на те, що у дитини впродовж останніх 2,5–3 місяців спостерігається підвищена спрага (випиває до 1,5 л/добу рідини), часте сечовипускання, сухість шкіри, млявість, швидка втома, втрата маси тіла (до 0,5 кг за останній тиждень).

Із анамнезу захворювання стало відомо, що вся родина 3–4 місяці тому перехворіла на COVID-19, лабораторно підтверджений. У дитини респіраторних проявів COVID-19 не спостерігалось. У родині випадків цукрового діабету немає. Зміни в стані дитини батьки почали помічати та аналізувати як патологію у міру свого одужання від COVID-19.

Із анамнезу життя з'ясовано, що дитина від 1-ї вагітності, 1-х пологів. Перебіг вагітності був фізіологічним. Пологи фізіологічні, без ускладнень, у терміні 36 тижнів. Маса при народженні 2800 г, довжина 47 см (причину настання передчасних пологів мама пояснити не може). Період новонародженості перебігав без ускладнень. Хлопчик знаходився на грудному вигодовуванні до 1 року. Фізичний та психомоторний розвиток до 1 року відбувався згідно з віковими нормами. Щеплення проводилися за індивідуальним графіком через пандемію COVID-19. Отримував вітамін D у фізіологічних дозах. Дитина доглядається мамою, дитячих закладів хлопчик не відвідував. На інфекційні хвороби не хворів. Алергічних реакцій не спостерігалось. Сімейний анамнез не обтяжений. Шкідливі звички батьки заперечують.

Об'єктивний стан: на момент огляду вага дитини 13,2 кг (референтне значення — 13,8 кг), зріст 94,0 см (референтне значення — 94,1 см). Індекс маси тіла 15 (референтне значення — 17), у межах 10 %. Температура тіла 36,6 °C, ЧСС 112/хв, ЧД 22 уд/хв.

Стан дитини відносно задовільний. Поведінка з ознаками гіперактивності. Свідомість збережена. Реакція на огляд адекватна. Будова тіла правильна. Шкірні покриви блідо-рожеві, сухі, видимі слизові оболонки рожеві. Губи сухі. Склери білі. Підшкірно-жирова клітковина розвинена недостатньо. Товщина складки на животі 1,0 см. Тургор тканин знижений. Тонус м'язів достатній. Периферичні лімфовузли не пальпуються. Кістково-м'язова система без особливостей. Дихання носом вільне. Перкуторно над легенями ясний легеневиий звук; аускультативно — дихання везикулярне. Межі серця перкуторно відповідають віковим нормам. Серцеві тони гучні, ритмічні, чисті. АТ 95/60 мм рт.ст. Слизова ротоглотки чиста, рожева. Живіт округлої форми. При пальпації змін не виявлено. Випорожнення регулярні. Ділянка нирок не змінена. Сеча у збільшеній кількості (зі слів батьків), світло-жовтого кольору. Відмічається сечовиділення вночі.

На основі отриманої інформації було запідозрено цукровий діабет. Призначено обстеження дитини.

Таблиця 1. Результати обстеження пацієнта К. віком 2 роки 9 місяців

Показник	Результат у пацієнта К.	Референтні значення (вікова норма)
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	19,7	3,33–5,55
Глікований гемоглобін, %	9,67	4,8–5,9
Лужна фосфатаза, од/л	353	142–335
Відносна щільність сечі, г/мл	1,045	1,002–1,030
Глюкоза сечі, ммоль/мл	111	< 2,8
Кетони сечі, ммоль/л	2,8	< 0,93

Отримані результати обстеження наведені в табл. 1 (наведені показники, які були змінені; обстеження проведено у сертифікованій лабораторії).

За наведеними в табл. 1 даними, у пацієнта К. виявлені гіперглікемія, глюкозурія, кетонурія та високий рівень глікованого гемоглобіну. Визначений рівень глікованого гемоглобіну говорить про тривалість гіперглікемії у дитини більше ніж 3 місяці та явний цукровий діабет. Наявність кетозу свідчить також про тривалу гіперглікемію. Хлопчик направлений до дитячого ендокринолога для подальшого обстеження та лікування.

Аналізуючи таку клінічну ситуацію — розвиток цукрового діабету у дитини раннього віку, без обтяженого спадкового анамнезу та попередніх захворювань, які би могли слугувати причиною розвитку діабету, ми звернули увагу на ковідну інфекцію в родині та час хвороби. Було проведено визначення у пацієнта антитіл до вірусу SARS-CoV-2. Рівень антитіл до S-білка (IgG) був 1674,7 AU/mL (метод кількісного визначення за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу (СМІА). Референтні значення: < 50,0 — негативний, ≥ 50,0 — позитивний).

Таким чином, розвиток цукрового діабету у пацієнта К. можна розглядати в ракурсі ПКС. Імовірно, інфікування дитини вірусом COVID-19 відбулося в період хвороби батьків, але перебігав COVID-19 у хлопчика без респіраторних ознак. Патогенез ураження підшлункової залози міг бути як прямо цитотоксичним, так і імунним, що зазначається в роботах [41–43]. Цей випадок ілюструє вищенаведену інформацію, що хвороби, асоційовані з ковідною інфекцією, можуть виникати у дітей молодшого віку, які не мали клінічної (респіраторні ураження) картини гострого COVID-19 [1, 8, 35], та дані літератури про збільшений ризик дебюту ЦД1 після COVID-19 [36–38].

Висновки

1. Проблема постковідного синдрому з різними клінічними проявами у дітей є актуальною та досить поширеною.

2. Постковідний синдром може розвиватися у дітей не тільки з гострими проявами, але й з безсимптомним COVID-19.

3. Поряд з добре відомими частими соматичними та психологічними проявами пост-COVID-19 у дітей розвиваються й ендокринопатії, як, наприклад, дебют цукрового діабету.

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

Список літератури

1. World Health Organization (WHO) (2023). A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1>.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2020). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19, NICE guideline [NG188]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
3. NIH launches new initiative to study “Long COVID”. National Institutes of Health (NIH) (EN). 23 лютого 2021. Архів оригіналу за 13 травня 2021. Процитовано 6 липня 2021.
4. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, Liu L et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1708-1720. [Google Scholar]
5. Brodin, P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. *Immunity.* 2022;55:201-209. [Google Scholar]
6. Solomon MD, Escobar GJ, Lu Y, Schlessinger D, Steinman JB, Steinman L, Lee C, Liu VX. Risk of severe COVID-19 infection among adults with prior exposure to children. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2022;119:e2204141119. [Google Scholar]
7. Mallapaty S. Kids and covid: Why young immune systems are still on top. *Nature.* 2021;597:166-168. [Google Scholar]
8. Toepfner N, Brinkmann F, Augustin S et al. Long COVID in pediatrics — epidemiology, diagnosis, and management. *Eur J Pediatr.* 2024;183:1543-1553. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05360-y>.
9. Stephenson T, Shafran R, Ladhani ShN. Long COVID in children and adolescents. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2022 Oct;35(5):461-467. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000854.
10. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11:16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>.
11. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. Long-COVID in children and adolescents: A systematic review and meta-analyses. *Sci. Rep.* 2022;12:9950. [Google Scholar]
12. Ha EK, Kim JH, Han MY. Long COVID in children and adolescents: prevalence, clinical manifestations, and management strategies. *Clin Exp Pediatr.* 2023. <https://doi.org/10.3345/cep.2023.00472>.
13. Дмитришин О., Марушко Ю. Пост-COVID-19 та інші зміни в стані здоров'я дітей і підлітків, пов'язані з передачею COVID-19. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2023. 142 (4). 112-120. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.112-120](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.112-120).

14. Pellegrino R, Chiappini E, Licari A et al. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2022;181:3995-4009. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04600-x>.
15. Morand A, Campion J-Y, Lepine A et al. Similar patterns of [¹⁸F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a paediatric case series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05528-4>.
16. Roge I, Smame L, Kivite-Urtane A et al. Comparison of persistent symptoms after COVID-19 and other non-SARS-CoV-2 infections in children. *Front Pediatr*. 2021;9:752385. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.752385>.
17. Nittas V, Gao M, West EA та ін. Довгий COVID через призму громадського здоров'я: загальний огляд. *Public Health Rev*. 2022;43. <https://doi.org/10.3389/phrs.2022.1604501>.
18. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*. 2022;28:911-923. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6>.
19. Morello R, Martino L, Buonsenso D. Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: a moving target. *Curr Opin Pediatr*. 2023;35:184-192. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001221>.
20. Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ et al. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *eLife*. 2023;12. <https://doi.org/10.7554/eLife.86014>.
21. Rojas M, Rodriguez Y, Acosta-Ampudia Y et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med*. 2022;20:129. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03328-4>.
22. Szcwyczkowski C, Mardin C, Lucio M et al. Long COVID: association of functional autoantibodies against G-protein-coupled receptors with an impaired retinal microcirculation. *Int J Mol Sci*. 2022;23:7209. <https://doi.org/10.3390/ijms23137209>.
23. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 2022;84:158-170. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011>.
24. Selvakumar J, Havdal LB, Drevvatne M et al. Prevalence and characteristics associated with post-COVID-19 condition among nonhospitalized adolescents and young adults. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e235763. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.5763>.
25. Nugawela MD, Stephenson T, Shafran R et al. Predictive model for long COVID in children 3 months after a SARS-CoV-2 PCR test. *BMC Med*. 2022;20:465. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02664-y>.
26. Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert J et al. Comparison of mental health outcomes in seropositive and seronegative adolescents during the COVID-19 pandemic. *Sci Rep*. 2022;12:2246. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06166-y>.
27. Kikkenborg Berg S, Dam Nielsen S, Nygaard U et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6:240-248. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00004-9).
28. Stephenson T, Pinto Pereira SM, Nugawela MD et al. Long COVID — six months of prospective follow-up of changes in symptom profiles of non-hospitalised children and young people after SARS-CoV-2 testing: a national matched cohort study (The CLoCk) study. *PLoS ONE*. 2023;18:e0277704. [10.1371/journal.pone.0277704](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277704).
29. Calcaterra V, Tagi VM, De Santis R та ін. Ендокринологічна участь у дітей та підлітків, які постраждали від COVID-19: описовий огляд. *J Clin Med*. 2023;12:5248. <https://doi.org/10.3390/jcm12165248>.
30. Lorman V, Rao S, Jhaveri R et al. Understanding pediatric long COVID using a tree-based scan statistic approach: an EHR-based cohort study from the RECOVER Program. *JAMIA*. 2023;Open 6. <https://doi.org/10.1093/jamiaopen/ooad016>.
31. Ashraf UM, Abokor AA, Edwards JM, Waigi EW, Royfman RS, Hasan SA, Smedlund KB et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiol. Genom*. 2021;53:1-60. [Google Scholar]
32. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty*. 2020;9:45. [Google Scholar]
33. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, Villani L et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: A clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J. Endocrinol. Investig*. 2021;44:1085-1090. [Google Scholar]
34. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020;161:bqaa108. [Google Scholar]
35. Gnocchi M, D'Alvano T, Lattanzi C, Messina G, Petraroli M, Patianna VD, Esposito S, Street ME. Current evidence on the impact of the COVID-19 pandemic on paediatric endocrine conditions. *Front. Endocrinol*. 2022;13:913334. [Google Scholar]
36. Kendall EK, Olaker VR, Kaelber DC, Xu R, Davis PB. Association of SARS-CoV-2 infection with new-onset type 1 diabetes among pediatric patients from 2020 to 2021. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2233014. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33014.
37. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK, Baca S, Alvarez P, Hong K, Hsu J et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents — United States, March 1, 2020—January 31, 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2022;71:993-999. doi: 10.15585/mmwr.mm7131a3. PMID: 35925799.
38. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, Pavkov ME et al. Risk for newly diagnosed diabetes >30 days after SARS-CoV-2 infection among persons aged <18 years — United states, March 1, 2020— PMID: PMC9368731. June 28, 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2022;71:59-65. DOI: 10.15585/mmwr.mm7102e2.
39. Rahmati M, Keshvari M, Mirnasuri S, et al. The global impact of COVID-19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(11):5112-5127. doi: 10.1002/jmv.27996.
40. D'Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, Uleryk EM, Cohen E, Shulman R. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2321281. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.21281.
41. Lammi N, Karvonen M, Tuomilehto J. Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med. Sci. Monit*. 2005;11:63-69. [Google Scholar]
42. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N. Engl. J. Med*. 2020;383:789-790. [Google Scholar]
43. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *J. Med. Virol*. 2021;93:1150-1153. [Google Scholar]
44. Tekin H, Josefsen K, Krogvold L, Dahl-Jørgensen K, Gerling I, Pociot F, Buschard K. PDE12 in type 1 diabetes. *Sci. Rep*. 2022;12:18149. [Google Scholar]

Отримано/Received 07.07.2024

Рецензовано/Revised 17.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.07.2024 ■

Information about authors

Maryana Iskiv, PhD in Medicine, Junior Research Fellow, Department of Clinical Genetics, State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; e-mail: iskivmarjana20@gmail.com; phone: +380 (96) 139-49-80; <https://orcid.org/0000-0002-7991-685X>

Natalia S. Lukyanenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Genetics, State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; e-mail: nslukyanenko@gmail.com; phone: +380 (67) 943-88-34; <https://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

Natalia Kech, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Epidemiology of Congenital and Hereditary Pathology, State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; e-mail: NataliaKech@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7935-4829>

Hanna Chaykovska, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Head of the Scientific and Organization Department, State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; e-mail: Chashalyna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7395-6893>

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.

M.Yu. Iskiv, N.S. Lukyanenko, N.R. Kech, H.S. Chaykovska

State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine

**Post-COVID syndrome in pediatric practice:
data from literature and clinical case**

Abstract. Background. An urgent and problematic issue in medicine today, in addition to the acute manifestation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, are the consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19), the so-called post-COVID syndrome (PCS). Currently, leading medical research institutions around the world are studying the causes, frequency and symptoms of PCS in both adults and children. Aim: to review the literature on the incidence and manifestations of post-COVID syndrome in children in order to draw the attention of medical professionals to the problem of post-COVID syndrome and its symptoms from various body systems. **Materials and methods.** The literature search was conducted in the PubMed and Google Scholar databases using the following keywords: "SARS-CoV-2 or COVID-19" and "post-COVID", "long COVID", "diabetes mellitus" and "in children". Ukrainian literature search was conducted in the Google Scholar database using the following keywords: "SARS-CoV-2 or COVID-19" and "post-COVID", "diabetes mellitus" and "in children". The authors of the article reviewed the titles and abstracts of the found articles to select relevant publications. **Results.** The article provides data from the literature on

PCS in children: definition of post-COVID syndrome in children, incidence, possible causes, pathogenesis and risk factors for the development of PCS. Signs of somatic, psychological and endocrinological manifestations of PCS are also given. The greatest attention is paid to the onset of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children after suffering COVID-19. It is noted that the frequency of T1DM in the pediatric population in the post-COVID period has almost doubled, to 0.043 versus 0.025 %. Global rate of new cases of T1DM in children in 2020 grew to 32.39 per 100,000 children compared to 19.73 per 100,000 children in 2019. Probable causes of diabetes after COVID-19 are direct cytolysis of pancreatic β -cells affected by the virus, and autoimmune reaction. A clinical case of diabetes mellitus in a young child as a possible manifestation of the PCS is provided. **Conclusions.** 1. The problem of PCS with various clinical manifestations in children is relevant and quite common. 2. PCS can develop not only in children with acute manifestations of COVID-19, but also in children with asymptomatic course. 3. Along with the most frequent somatic and psychological manifestations of COVID-19 in children, endocrinopathy may occur, such as diabetes mellitus.

Keywords: review; post-COVID syndrome; children; diabetes

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55