

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я<sup>®</sup>

ДИТИНИ

Том 19, № 6, 2024

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС  
95264  
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY<sup>®</sup>  
Publishing house

Том 19, № 6, 2024

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ





# Бепантен<sup>®</sup> Сенсідерм

## ЗАСПОКОЮЄ ТА ВІДНОВЛЮЄ ШКІРУ

При легкому та помірному ступені atopічного дерматиту та для шкіри, схильної до atopії

- Допомагає відновити порушений шкірний бар'єр<sup>1</sup>
- Заспокоює свербіж вже через 30 хвилин<sup>1</sup>
- Не містить стероїдів
- Для немовлят<sup>1</sup>, дітей та дорослих



1. Stettler H et al. Improved itch relief with new product formulation for topical treatment in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: results from an exploratory trial. Key Opin Med – Dermatol News 2016;11:1-7.

Реклама медичного виробу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Бепантен<sup>®</sup> Сенсідерм. Сертифікат відповідності № 108/24/MD від 28.05.2024. ТОВ «Байер», м. Київ, 04071, вул. Верхній Вал, 4-6. СН-20241022-106



---

Дніпровський державний медичний університет  
Донецький національний медичний університет

---



Здоров'я дитини  
Child's Health

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

**Том 19, № 6, 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, № 6, 2024**

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)  
Передплатний індекс 95264



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

Завідуюча редакцією *Купріненко Н.В.*

**Адреси для звертань**

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

**З питань розміщення реклами та інформації  
про лікарські засоби** v\_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових ви-  
дань України, в яких можуть публікуватися резуль-  
тати дисертаційних робіт на здобуття наукових сту-  
пенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України  
від 23.12.2022 р. № 1166. Категорія А

Рекомендується до друку та до поширення через мережу  
Інтернет рішенням ученої ради Дніпровського державного  
медичного університету від 24.10.2024 р., протокол № 3

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

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 10,57  
Зам. 2024-чн-140. 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)  
**Кривоустов 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, № 6, 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 24.10.2024, Protocol № 3*

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

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 10.57.

Order 2024-ch-140. 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

Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Кузьменко А.Я.,  
Проخورова М.П., Черній О.Ф., Хоменко В.Є.,  
Ємець О.В., Грищенко Н.В., Ковальчук О.Л.,  
Купкіна А.В.

Зміни у стані здоров'я дітей віком до 1 року  
на тлі війни та пандемії COVID-19 в Україні..... 6

Годованець О.С.

Маркери внутрішньоклітинного енергетичного  
забезпечення за умов гіпоксії  
у передчасно народжених дітей..... 17

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

Ефективність застосування спрею  
з наночастинками срібла у лікуванні  
гострого фарингіту..... 27

Бекетова Г.В., Койро О.О., Богданова С.С.,  
Булгакова М.С., Георгіца К.М., Ільків О.Б., Кавка О.Р.,  
Кміть О.З., Кухар О.В., Любецька В.І., Малейко В.В.,  
Матюхіна І.А., Медведська К.О., Павчак Н.Б.,  
Перчеклій К.А., Семенчук В.В., Сотніченко Я.О.,  
Томашук У.М., Цвинда Н.І., Шаліманова М.Є.

Ефективність *Bacillus clausii* UBBC-07  
у профілактиці антибіотик-асоційованої діареї  
в дітей..... 33

## Лікарю, що практикує

Нянковська О.С., Нянковський С.Л.,  
Городиловська М.І., Камуть Н.В.

Значення дисфункції шкірного бар'єра  
при атопічному дерматиті та можливості  
її корекції..... 43

Марушко Ю.В., Дмитришин О.А.,  
Бовкун О.А., Іовіца Т.В., Дмитришин Б.Я.

Актуальні питання етіології, наслідків та лікування  
вторинної лактазної недостатності у дітей:  
огляд літератури і результати власних  
досліджень..... 56

Цимбалюк В.І., Антипкін Ю.Г.,  
Кирилова Л.Г., Мірошникова О.О.

Проблемні питання орфанних захворювань  
нервової системи у дітей в умовах воєнного  
стану..... 65

## Contents

## Original Researches

O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, A.Ya. Kuzmenko,  
M.P. Prokhorova, O.F. Chernii, V.Ye. Khomenko,  
O.V. Iemets, N.V. Gryshchenko, O.L. Kovalchuk,  
A.V. Kupkina

Deterioration of health of infants during  
the war and COVID-19 pandemic in Ukraine ..... 6

O.S. Godovanets

Markers of intracellular energy  
supply under conditions of hypoxia  
in premature babies ..... 17

S.L. Nyankovskyy, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska

Efficacy of the silver nanoparticle  
spray use in the treatment  
of acute pharyngitis ..... 27

H.V. Beketova, O.O. Koiro, S.S. Bohdanova,  
M.S. Bulhakova, K.M. Heorhitsu, O.B. Il'kiv, O.R. Kavka,  
O.Z. Kmit', O.V. Kukhar, V.I. Liubetska, V.V. Maleiko,  
I.A. Matiukhina, K.O. Medvedska, N.B. Pavchak,  
K.A. Percheklii, V.V. Semenchuk, Y.O. Sotnichenko,  
U.M. Tomashiuk, N.I. Tsvynda, M.Y. Shalimanova

Efficacy of *Bacillus clausii* UBBC-07  
in the prevention of antibiotic-associated  
diarrhea in children ..... 33

## Practicing Physician

O.S. Nyankovska, S.L. Nyankovskyy,  
M.I. Horodylovska, N.V. Kamut

Significance of skin barrier  
dysfunction in atopic dermatitis  
and its correction..... 43

Yu. V. Marushko, O. A. Dmytryshyn,  
O. A. Bovkun, T. V. Iovitsa, B. Ya. Dmytryshyn

Topical issues of etiology, consequences,  
and treatment of secondary lactase  
deficiency in children: literature review  
and results of our research..... 56

V.I. Tsybaliuk, Y.G. Antypkin,  
L.G. Kyrylova, O.O. Miroshnykov

Issues of orphan diseases  
of the nervous system  
in children during wartime ..... 65

Міщук В.Р., Литвин Г.О., Приймакова В.О.,  
Іванюшко О.В., Стасів М.В., Кузьмін Ю.Б.  
Постковідні серцево-судинні ускладнення  
у дітей. Опис клінічних випадків..... 72

V.R. Mishchuk, H.O. Lytvyn, V.O. Pryimakova,  
O.V. Ivaniushko, M.V. Stasiv, Yu.B. Kuzminov  
Post-COVID-19 cardiovascular complications  
in children. Description of clinical cases..... 72

Федоренко О.В., Очеретна Ю.С.,  
Тарновська Г.П.  
Ендометріоз у підлітків..... 79

O.V. Fedorenko, Yu.S. Ocheretna,  
H.P. Tarnovska  
Endometriosis in adolescents ..... 79

## Огляд літератури

## Review of Literature

Галаган А.А.  
Діагностика та хірургічне лікування ускладненої  
гострої деструктивної пневмонії в дітей  
(огляд літератури) ..... 85

A.F. Halahan  
Diagnosis and surgical treatment of complicated  
acute necrotizing pneumonia in children  
(literature review) ..... 85



Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Кузьменко А.Я., Прохорова М.П., Черній О.Ф.,  
Хоменко В.Є., Ємець О.В., Грищенко Н.В., Ковальчук О.Л., Купкіна А.В.  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Зміни у стані здоров'я дітей віком до 1 року на тлі війни та пандемії COVID-19 в Україні

**Резюме. Актуальність.** Пандемія COVID-19 і війна суттєво вплинули на стан національних медичних систем і стан здоров'я населення, особливо дітей. **Мета:** проаналізувати вплив війни та наслідків пандемії на стан здоров'я дітей першого року життя в Україні з 2020 по 2023 рік. **Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний аналіз народжуваності й чисельності дітей в Україні, частоти грудного вигодовування, захворюваності дітей першого року життя в Україні з 2020 по 2023 р. за даними ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». Застосовано методи системного підходу й епідеміологічного аналізу. **Результати.** За останні чотири роки в часи війни і пандемії COVID-19 кількість дітей в Україні зменшилась до 5,5 млн — на 19,3 % порівняно з 2020 роком. Кількість дітей першого року життя зменшилась ще більше — на 43,06 %, що обумовлено зниженням народжуваності на 30,5 % порівняно з 2020 роком ( $p < 0,01$ ). Частка дітей, які закінчили грудне вигодовування в 3 місяці, зросла з 2020 до 2023 р. на 11,67 %, а дітей, які закінчили грудне вигодовування в 6 місяців, незначно зменшилась на 3,97 %. Найбільше зростання частки дітей, які закінчили грудне вигодовування у ці строки, спостерігалось у Донецькій, Луганській і Запорізькій областях, де відбуваються найбільш інтенсивні бойові дії. Зростання показника захворюваності дітей першого року життя до 1463,5 ‰ — на 19,9 % більше порівняно з 2020 роком і його повернення до рівнів, що спостерігались у середині минулого десятиріччя, свідчить про негативний вплив прямих і непрямих чинників війни на стан здоров'я дітей першого року життя і, можливо, обмежений доступ до медичної допомоги у тих областях, де тривають бойові дії, і тих, що були деокуповані. Захворювання органів дихання, передусім гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів, пневмонія, грип, окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, хвороби шкіри та підшкірної клітковини, хвороби органів травлення, нервової системи та крові є основними причинами захворюваності дітей першого року життя у 2023 році. **Висновки.** Війна і наслідки пандемії COVID-19 негативно вплинули на народжуваність, чисельність дитячого населення в Україні, зросли показники захворюваності дітей першого року життя, зменшилась частота грудного вигодовування і показники охоплення дітей профілактичними щепленнями.

**Ключові слова:** діти першого року життя; захворюваність; грудне вигодовування; вакцинація; війна; пандемія COVID-19

### Вступ

Пандемія COVID-19 і війни суттєво вплинули на національні медичні системи і стан здоров'я населення, особливо дитячого [1–3]. В умовах військових конфліктів та інфекційних спалахів через низку причин зменшується доступ дітей до медичної допомоги й проведення імунопрофілактики, і, як наслідок, зростає

захворюваність дітей, передусім на інфекційні хвороби [4–6]. Зазначені тенденції спостерігаються і в Україні.

За період пандемії COVID-19 і триваючої російської агресії в Україні значно скоротилась народжуваність, понад 2 млн дітей з батьками виїхали за межі країни. Значна кількість дітей стали біженцями у власній країні. Виникли системні питання щодо надання медичної



допомоги дітям, зокрема новонародженим і дітям першого року життя, через втрату медичної інфраструктури й дефіцит медичних кадрів [7–10].

За даними представника ВООЗ в Україні Ярно Хабіхта, від початку повномасштабного російського вторгнення українська медична система зазнала 1911 атак, із них 40 % здійснені на заклади первинної медичної допомоги, щорічно втрачається приблизно 200 карет «швидкої допомоги», 157 медиків загинули під час надання допомоги пацієнтам. Ці атаки суттєво впливають на роботу медиків, систему охорони здоров'я, ускладнюють доступ людей до медичної допомоги і змушують відкладати звернення до лікарів [11].

Усе зазначене не могло не вплинути на стан здоров'я дітей, зокрема дітей першого року життя. Цей вплив міг бути прямим наслідком війни і незавершеної пандемії, що включає смерть, поранення, ментальну травму, втрату батьків (опікунів), психологічні травми, біженство. Непрямі наслідки пов'язані з великою кількістю факторів, що включають неадекватні й небезпечні умови життя, відсутність нормального харчування, екологічне довкілля, ментальні зрушення в родинях, розлуку з батьками і близькими, ризики для здоров'я дітей, пов'язані з переміщенням. Діти в умовах війни рф проти України стали мішенню для агресорів. Війна стала для українських дітей глобальним токсичним стресом, що вкрай негативно впливає на детермінанту їх здоров'я [7, 8].

Дослідженням стану здоров'я дітей віком до одного року займається низка відомих вітчизняних вчених, зокрема Ю.Г. Антипкін, Т.К. Знаменська, Р.В. Марушко, О.О. Дудіна, Н.Ю. Бондаренко, Т.Л. Марушко, І.Є. Стешенко, І.В. Виходіл та інші.

**Мета дослідження:** проаналізувати вплив війни та пандемії на стан здоров'я дітей першого року життя в Україні з 2020 по 2023 рік.

## Матеріали та методи

Проведений ретроспективний аналіз і оцінка народжуваності та чисельності дітей в Україні, частоти грудного вигодовування, захворюваності дітей першого року життя в Україні з 2020 по 2023 рр. за даними ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» [12]. Застосовано методи системного підходу, епідеміологічного аналізу, графічного зображення. Використовувалися методи статистичного оцінювання, зокрема U-критерій знакових рангів Манна — Уїтні для зіставлення чисельності дітей, частоти грудного вигодовування і показників захворюваності дітей першого року життя з одних і тих же регіонів України у 2020 та 2023 році.

Для встановлення лінійної залежності та визначення кореляції і можливого зв'язку між частотою

грудного вигодовування і захворюваністю дітей першого року життя з різних областей застосовувався ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman's rank correlation coefficient). Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програмного продукту Statistica 6.1 і Microsoft Excel.

## Результати та обговорення

За період пандемії COVID-19 і триваючої російської агресії в Україні значно скоротилась народжуваність — до 187 387 у 2023 році, що на 36,1 % менше порівняно з показником 2020 року, коли народилось 293 400 дітей. Це найбільш значне падіння показника народжуваності з моменту здобуття Україною незалежності в 1991 році [13]. І воно, безумовно, пов'язане з наслідками війни та пандемії COVID-19, що призвели до міграційних процесів і негативно вплинули на соціально-економічний стан у країні та бажання жінок репродуктивного віку в Україні мати дітей у цей складний час.

Загалом зменшення народжуваності в Україні спостерігалось починаючи з 2014 року, коли щороку показник народжуваності зменшувався на 6–7 % [14]. У 2022 році після початку повномасштабного вторгнення рф в Україну кількість новонароджених різко зменшилась до 206 032 дітей, що на 25 % менше, ніж у 2021 році.

Ця тенденція, а також міграційні процеси не могли не вплинути на зменшення чисельності дитячого населення в країні в цілому. Порівняно з 2020 роком, за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, чисельність дитячого населення зменшилась на 19,2 % і досягла найнижчого рівня за всю історію країни — 5,54 млн дітей, з них діти першого року становили лише 2,7 % (149 513) від загальної кількості (у 2020 році — 3,82 % (262 574)). Тобто темп зменшення кількості немовлят в країні за ці чотири роки був ще більшим і становив від'ємні 43,06 % ( $p < 0,01$ ) на тлі триваючої війни і пандемії COVID-19.

Зростання показників захворюваності дітей віком до 1 року в Україні на тлі зменшення цієї вікової когорти дітей, що спостерігається з 2020 року, тільки



**Рисунок 1.** Динаміка захворюваності дітей першого року життя в Україні за 2013–2023 рр. на 1000 дітей відповідного віку за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України

підтверджує цей факт. У 2023 році, за даними Центру громадського здоров'я МОЗ, в Україні спостерігається зростання цього показника до 1463,5 ‰ — на 19,9 % більше порівняно з 2020 роком ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Головними причинами цього є несприятливі соціально-економічні умови сьогодення й забруднене через бойові дії довкілля, проблеми з доступністю медичної допомоги, а також суттєве погіршення стану здоров'я батьків, передусім матерів, і новонароджених.

Захворюваність хлопчиків першого року становила 50,77 % від загального показника (у 2020 році — 50,53 %).

До 2020 року завдяки впровадженню сучасних перинатальних технологій і дотриманню засад санітарної безпеки захворюваність дітей віком до 1 року в Україні поступово зменшувалась і досягла рівня 1219,7 ‰ [12, 15, 16] (рис. 1).

По суті, показники захворюваності дітей першого року життя повернулися на рівень 2014–2015 рр. Паралельно зі зростанням захворюваності дітей віком до 1 року, за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, зросла їх смертність до 7,45 ‰ — на 11,9 % більше порівняно з 2020 роком ( $p > 0,05$ ). Таке синхронне збільшення цих двох важливих показників стану здоров'я дітей першого року життя, можливо, обумовлене з комплексним впливом несприятливих чинників, пов'язаних з війною і наслідками пандемії COVID-19.

Безумовно, зазначене також вплинуло на розвиток негативної тенденції щодо частоти грудного вигодовування загалом в Україні, а саме: частка дітей, які закінчили грудне вигодовування в 3 місяці, зросла з 2020 до 2023 р. на 11,67 %, а частка дітей, які закінчили грудне вигодовування в 6 місяців, незначно зменшилась на 3,97 %, і в 2023 р. вони становили 31,19 і 54,45 % відповідно проти 27,95 і 56,7 % у 2020 році (рис. 2, 3)

( $p > 0,05$ ). Подібна картина негативного впливу наслідків пандемії COVID-19 на частоту грудного вигодовування немовлят спостерігалась і у світі [17].

Як видно з діаграм на рис. 2 і 3, найбільш виражена негативна динаміка збільшення кількості немовлят, які закінчили грудне вигодовування в 3 і 6 місяців, за останні 4 роки спостерігається в Луганській, Донецькій і Запорізькій областях, де відбуваються інтенсивні бойові дії. Подібна тенденція, але менш виражена, спостерігалась і в Харківській і Херсонській областях.

Не підлягає сумніву, що грудне вигодовування є тим фундаментом, що закладає майбутній стан здоров'я дитини [14, 18]. Між показником закінчення немовлятами грудного вигодовування у 6-місячному віці та рівнем захворюваності нами встановлено прямий помірний зв'язок слабкої сили — коефіцієнт кореляції Спірмена становив  $r_s = 0,343$  ( $p > 0,05$ ). Позитивний вплив збільшення тривалості грудного вигодовування дітей на стан їх здоров'я також підтверджується даними інших досліджень щодо необхідності забезпечення підтримки грудного вигодовування [19, 20].

У той же час в Україні нині кожна друга дитина завершує грудне вигодовування у тримісячному віці в Луганській, Одеській і Закарпатській областях, кожна третя дитина — у Донецькій, Львівській, Івано-Франківській, Тернопільській, Вінницькій, Кіровоградській, Миколаївській, Чернівецькій і Рівненській областях, кожна четверта дитина — у Дніпропетровській, Житомирській, Херсонській областях, кожна п'ята дитина — у Чернігівській, Волинській, Запорізькій, Сумській областях. Найвищий рівень прихильності до грудного вигодовування спостерігається в м. Києві, де в тримісячному віці завершило грудне вигодовування тільки кожне шосте немовля (рис. 2).

У Сумській, Черкаській, Запорізькій та Івано-Франківській областях завершили грудне вигодовування в 6 місяців від 65 до 76 % немовлят (рис. 3).

Отже, попри пандемію COVID-19, війну і її наслідки, з урахуванням зростання захворюваності дітей першого року життя необхідні поліпшити й зберегти обсяги охоплення дітей грудним вигодовуванням, передусім у прифронтових областях і на деокупованих територіях.

Ще одним важливим негативним чинником пандемії COVID-19, що вплинув на стан здоров'я дітей першого року у світі, стало зменшення охоплення дитячого населення вакцинацією [21]. В Україні зазначена негативна тенденція була поглиблена наслідками війни. Так, за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, у 2023 році лише 83,4 % дітей віком до року життя отримали три дози щеплення від дифтерії-правця-кашлюку. Щеплення від поліомієліту у 2023 році отримали лише 84,9 %



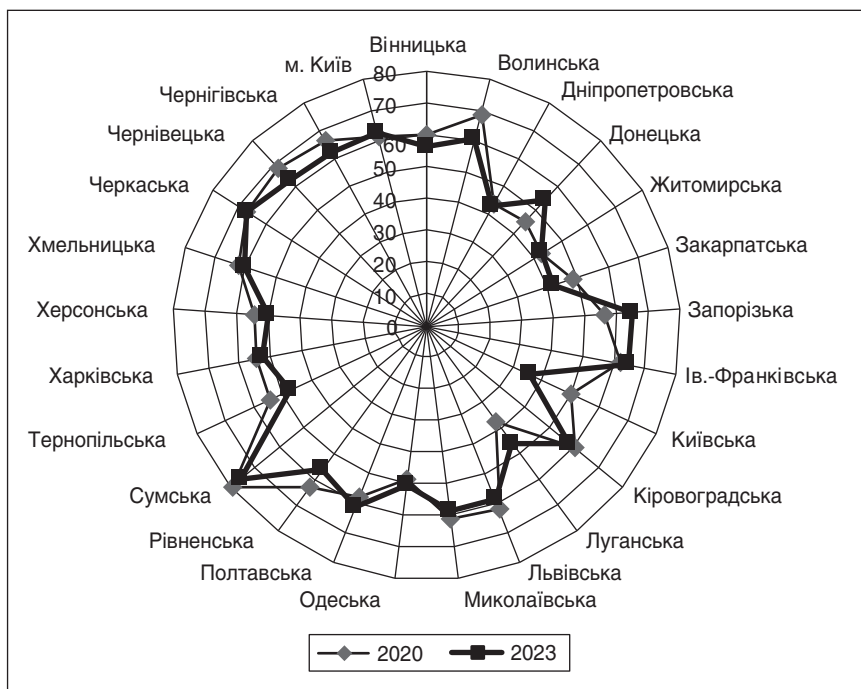
**Рисунок 2. Грудне вигодовування дітей віком до 3 міс. за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України у 2020–2023 рр.**

дітей віком до 1 року життя [22]. Міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко наголосив: «В умовах війни, масового переміщення і скупчення людей ризик розповсюдження інфекцій зростає. Найефективніший спосіб захисту дітей і дорослих від інфекційних хвороб — вакцинація. Для того, щоб сформувати колективний імунітет, 95 % дітей мають бути щеплені всіма вакцинами, що належить у їхньому віці» [22].

За інформацією МОЗ України, нині рівень вакцинації проти дифтерії та правця в Україні на 37 % нижчий, ніж у країнах ЄС. Зокрема, у 2023 році в Україні було вакциновано тільки 151 697 дітей. У зв'язку із цим МОЗ України запланувало у рамках додаткової вакцинальної кампанії у 2024 році у цілому вакцинувати від дифтерії та правця понад 1 млн українців, зокрема близько 400 тис. дітей [23]. Окрема увага буде приділена тимчасово переміщеним особам, зокрема дітям, у зв'язку з високим ризиком інфекційних спалахів у місцях їх скупчення. Це особливо актуально, оскільки в динаміці за роки війни та пандемії в дітей першого року життя вірогідно зросла саме захворюваність на інфекційні та паразитарні інфекції з 22,64 до 31,68 % ( $p < 0,05$ ).

Дані щодо захворюваності дітей першого року життя в Україні за класами хвороб та окремими нозологіями у 2020–2023 рр. подані в табл. 1 і на рис. 4.

У динаміці за останні 4 роки в Україні суттєво зросла захворюваність дітей першого року життя на розлади психіки і поведінки, дитячий церебральний параліч, хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини, інфекційні та паразитарні хвороби, хвороби системи кровообігу, хвороби вуха та соскоподібного відростка, уроджені аномалії (вади розвитку), деформації та хромосомні порушення, зокрема уроджені вади розвитку системи кровообігу, хвороби нервової системи та розлади психіки і поведінки, що може бути наслідком синергічного впливу прямих та опосередкованих факторів війни і пандемії COVID-19.



**Рисунок 3. Грудне вигодування дітей віком до 6 міс. за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України у 2020–2023 рр.**



**Рисунок 4. Зміни в структурі захворюваності дітей віком до 1 року в Україні за класами хвороб і окремими нозологіями у 2020–2023 рр. за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України (у відсотках)**

Статистично значимого збільшення, окрім показника захворюваності на інфекційні та паразитарні інфекції, досягли показники захворюваності дітей віком до одного року на вроджені вади серця та хвороби кістково-м'язової системи й сполучної тканини ( $p < 0,05$ ).

Отже, негативна тенденція щодо зростання загальної захворюваності дітей на першому році життя за час війни і пандемії передусім виникла за рахунок значного приросту хвороб шкіри та підшкірної клітковини (+29,52 %), хвороб нервової системи (+31,84 %), хвороб органів травлення (+38,4 %), інфекційних і пара-

**Таблиця 1. Захворюваність дітей першого року життя в Україні за класами хвороб і окремими нозологіями у 2020–2023 рр. за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України**

Найменування класів хвороб	Захворюваність дітей до року				Динаміка 2020–2023 рр. (%)	p
	2020		2023			
	Зареєстровано хворих	На 1000 дітей	Зареєстровано хворих	На 1000 дітей		
<b>Усього</b>	<b>331 637</b>	<b>1219,70</b>	<b>239 134</b>	<b>1463,55</b>	<b>+19,9 %</b>	<b>p &gt; 0,05</b>
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	6157	22,64	5176	31,68	<b>+39,9 %</b>	p < 0,05
Кишкові інфекції	2777	10,21	1602	9,8	-4,01 %	p > 0,05
Новоутворення	2541	9,35	1802	11,03	<b>+17,97 %</b>	p > 0,05
Злоякісні новоутворення	57	0,21	19	0,12	-42,9 %	p > 0,05
Хвороби крові	15 084	55,48	9072	55,52	+0,7 %	p > 0,05
Анемії	14 476	53,24	8500	52,02	-2,29 %	p > 0,05
Хвороби ендокринної системи, розлади харчування	6541	24,06	3073	18,81	-21,82 %	p > 0,05
Розлади психіки і поведінки	12	0,04	32	<b>0,20</b>	<b>+400 %</b>	p > 0,05
Хвороби нервової системи	14 037	51,63	11 122	68,07	+31,84 %	p > 0,05
Дитячий церебральний параліч	40	0,15	55	0,34	<b>+266,67 %</b>	p > 0,05
Хвороби ока та придаткового апарату	11 265	41,43	8009	49,02	+18,32 %	p > 0,05
Хвороби вуха та соскоподібного відростка	6236	22,93	5388	32,98	<b>+43,83 %</b>	p > 0,05
Хвороби системи кровообігу	1095	4,03	1228	7,52	<b>+86,60 %</b>	p > 0,05
Хвороби органів дихання	188 268	692,42	131 517	804,91	+16,25 %	p > 0,05
Гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів, пневмонія, грип	179 869	661,53	122 195	747,86	+13,05 %	p > 0,05
Хвороби органів травлення	14 170	52,11	11 784	72,12	<b>+38,4 %</b>	p > 0,05
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	15 697	57,73	12 217	74,77	<b>+29,52 %</b>	p > 0,05
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	2396	8,81	2873	17,58	<b>+99,55 %</b>	p ≤ 0,05
Хвороби сечостатевої системи	3334	12,26	2705	16,56	<b>+35,07 %</b>	p > 0,05
Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді	32 446	119,33	22 936	140,37	+17,63 %	p > 0,05
Уроджені аномалії (вади розвитку), деформації та хромосомні порушення	9812	36,09	8276	50,65	<b>+40,34 %</b>	p > 0,05
Уроджені вади розвитку системи кровообігу	2804	10,31	2761	16,9	<b>+63,92 %</b>	p ≤ 0,05
Симптоми, ознаки та неточно визначені стани	1571	5,78	1255	7,68	<b>+32,87 %</b>	p > 0,05
Травми, отруєння, нещасні випадки	975	3,59	669	4,09	+13,93 %	p > 0,05



зитарних хвороб (+39,9 %), уроджених вад розвитку (+40,34 %), хвороб вуха та соскоподібного відростка (+43,83 %), хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини (+99,55 %), хвороб системи кровообігу (+86,6 %), але меншою мірою — за рахунок приросту хвороб органів дихання (+12,65 %), окремих станів, що виникають у перинатальному періоді (+17,63 %), і хвороб крові та кровотворних органів (+0,7 %).

Необхідно зазначити, що, за даними Ю.Г. Антипкіна і співавт. (2022), тенденція до зростання захворюваності немовлят на хвороби нервової системи, хвороби кістково-м'язової системи і сполучної тканини спостерігалась вже у 2021 році [18].

Негативний тренд щодо зростання захворюваності дітей першого року життя зумовлений її збільшенням при переважній більшості класів хвороб, за винятком злоякісних новоутворень і хвороб ендокринної системи, розладів харчування. Таке зменшення за останні роки захворюваності дітей першого року життя можна розцінити як гіподіагностику цих станів в умовах кадрового дефіциту в спеціалізованих педіатричних службах, де на початок 2024 року, за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, спостерігалось 1237 вакансій, зокрема в прифронтових областях і на деокупованих територіях [24].

За даними Р.В. Марушка та співавт. (2020), у допандемічний період ключовими причинами захворюваності дітей першого року життя були хвороби органів дихання — 810,2 на 1000 дітей першого року життя і 58,15 % у структурі захворюваності в цілому, окремі стани, що виникають у перинатальному періоді, — 126,7 ‰ і 9,06 %, хвороби шкіри і підшкірної клітковини — 63,9 ‰ і 4,59 %, хвороби крові й кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму — 63,0 ‰ і 4,52 % відповідно [16].

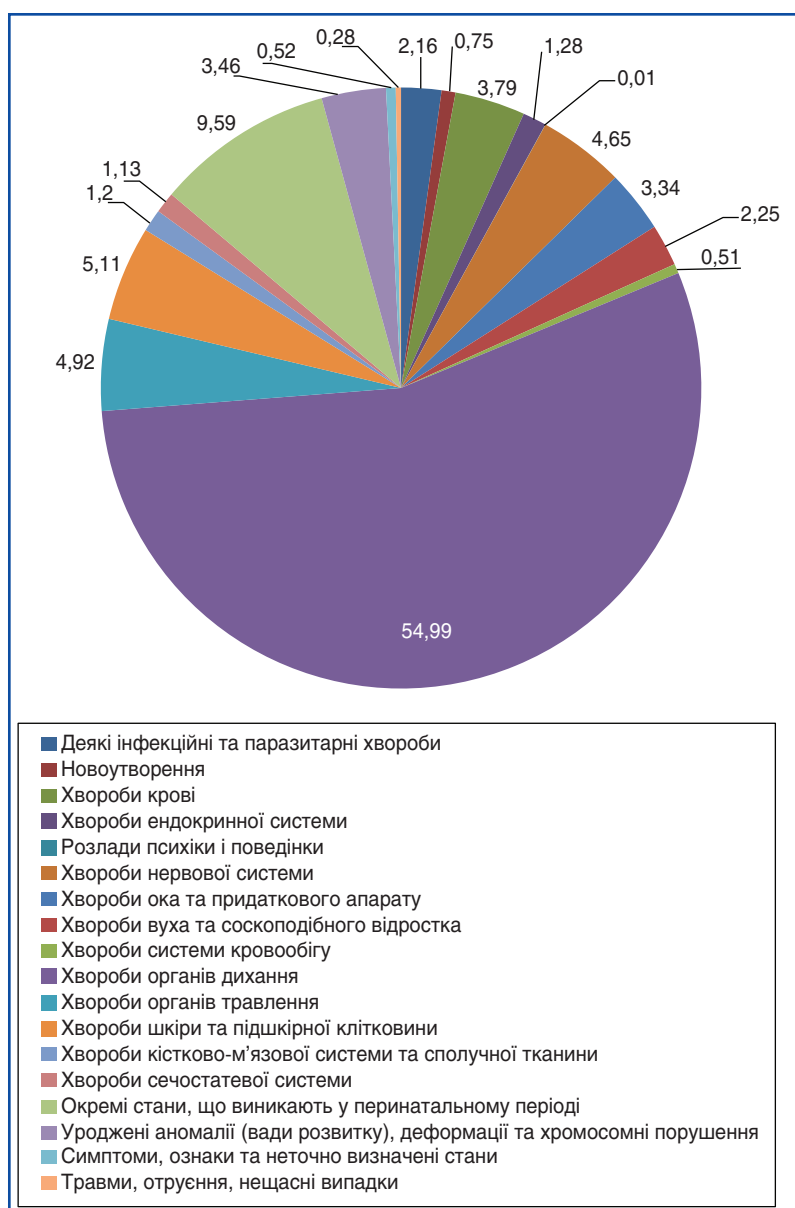
Тобто за 4 роки пандемії та війни хвороби органів дихання (захворюваність — 804,91 ‰, або 54,99 % у структурі захворюваності у цілому), окремі стани, що виникають у перинатальному періоді (140,37 ‰, або 9,59 %), і хвороби шкіри та підшкірної клітковини (74,77 ‰, або 5,11 %) зберегли свої лідируючі позиції серед провідних причин захворюваності дітей першого року життя, хоча питома вага хвороб органів дихання в структурі захворюваності дещо зменшилась порівняно з 2020 роком (рис. 5).

Натомість у 2023 році, за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, у п'ятірку лідерів щодо захворюваності дітей віком до року на додаток до хвороб органів дихання, окремих станів, що ви-

никають у перинатальному періоді, і хвороб шкіри та підшкірної клітковини увійшли хвороби органів травлення (72,12 ‰, або 4,91 % їх питомої ваги в структурі) та хвороби нервової системи (68,07 ‰, або 4,65 %). А от хвороби крові і кровотворних органів нині знаходяться у структурі захворюваності дітей першого року життя лише на 6-му місці (55,52 ‰, або 3,79 %).

Вочевидь, такі зміни у структурі захворюваності дітей першого року життя, на нашу думку, відображують синергичний негативний вплив війни і наслідків пандемії COVID-19.

Особливо це помітно, якщо розглянути зміни показників захворюваності на хвороби нервової системи саме в регіональному аспекті, адже максимальні рівні захворюваності на цю патологію в немовлят виявлялись саме в прифронтових областях (у Запорізькій — 487,09 ‰, Одеській — 124,77 ‰, Доне-



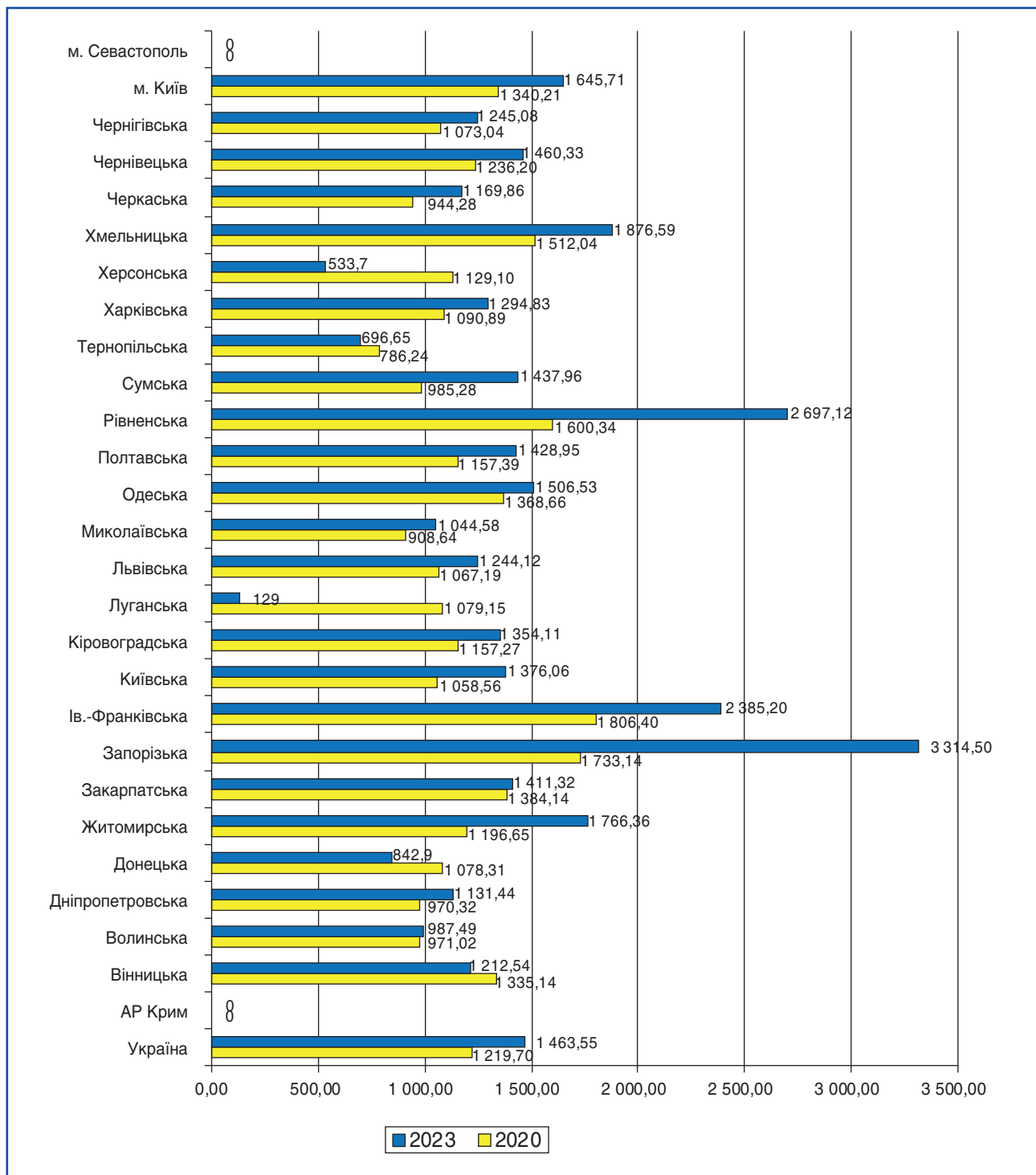
**Рисунок 5. Структура захворюваності дітей віком до 1 року у 2023 році за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України (у відсотках)**

цькій — 109,13 ‰, Сумській — 61,88 ‰). Також високі показники захворюваності спостерігались у Житомирській області — понад 220 ‰ проти загальнодержавного показника у 72,12 ‰.

Екстремально низькі показники захворюваності на хвороби нервової системи в Херсонській і Луганській областях (10,16–10,26 ‰) можна пояснити тільки одним — недостатністю або відсутністю обліку хвороб через дефіцит кваліфікованих дитячих неврологів і педіатрів у цих регіонах, де точаться бойові дії, адже до війни відповідні регіональні показники захворюваності на цю патологію стабільно перевищували загальнодержавний рівень.

Показово, що прифронтна Донецька область також лідує в країні за показниками захворюваності немовлят на розлади психіки і поведінки — 2,26 ‰ при загальнодержавному показнику 0,2 ‰, що зріс за останні чотири роки у 2 рази.

Показово, що прифронтна Донецька область також лідує в країні за показниками захворюваності немовлят на розлади психіки і поведінки — 2,26 ‰ при загальнодержавному показнику 0,2 ‰, що зріс за останні чотири роки у 2 рази.



**Рисунок 6. Зміни захворюваності дітей першого року життя в областях України у період з 2020 по 2023 рік на 1000 дітей за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України**

У той же час щодо показника захворюваності на хвороби органів травлення в дітей першого року життя спостерігається зовсім інша закономірність — в усіх західних областях країни він перевищував загальнодержавний рівень у 72,12 %. Так, у Рівненській області він становив 164,3 %, в Івано-Франківській області — 139,18 %, у Закарпатській області — 112,8 %, у Чернівецькій області — 101,43 %, у Хмельницькій області — 91,18 %. Із прифронтових областей високий рівень захворюваності немовлят на хвороби органів травлення спостерігався тільки в Запорізькій області — 109,11 %. Привертає увагу наднизький показник — 1,88 % — у Луганській області, що можна пояснити неможливістю проведення обліку захворюваності немовлят внаслідок війни.

Подібним буде й пояснення надзвичайно низького показника захворюваності немовлят у цій же області на хвороби органів дихання — тільки 54,61 %, що в 15 разів нижче від загальнодержавного рівня у 804,91 %. Так само і в Херсонській області — 240,07 %, тобто у три рази нижче, ніж у країні в цілому, за відсутності випадків смерті дітей віком до 1 року від респіраторної патології.

Вищою за загальнодержавний рівень (804,91 %) була захворюваність на хвороби органів дихання в дітей віком до 1 року в Рівненській (1626,02 %), Запорізькій (1476,86 %), Івано-Франківській (1350,94 %), Хмельницькій (1203,52 %) областях і м. Києві (1011,59 %).

Як і до війни та пандемії COVID-19, високі рівні захворюваності дітей до року на хвороби органів дихання спостерігались у Рівненській, Запорізькій, Івано-Франківській, Хмельницькій областях і м. Києві.

Вищим за загальнодержавний рівень (0,34 %) був показник смертності внаслідок хвороб органів дихання в дітей віком до 1 року в Закарпатській (1,45 %), Волинській (0,63 %), Чернівецькій (0,55 %), Чернігівській (0,54 %), Одеській (0,51 %), Миколаївській (0,48 %) і Київській (0,42 %) областях. Варто зазначити, що високі показники смертності дітей віком до 1 року від хвороб органів дихання в Закарпатській, Одеській, Київській і Чернігівській областях спостерігались і в допандемічний період.

Сполучення низької виявляемості хвороб органів дихання, що на 96 % складались з інфекцій верхніх дихальних шляхів, грипу та пневмонії, і високого показника смертності від цієї патології, що спостерігався у Закарпатській, Волинській, Миколаївській і Одеській областях, свідчить про необхідність посилення уваги відповідних регіональних педіатричної служб і поліпшення їх забезпеченості кадрами й необхідним лікувально-діагностичним оснащенням.

Важливу роль повинна відігравати й просвітницька робота з населенням задля профілактики найбільш поширеної серед немовлят респіраторної патології. У цьому питанні має велике значення не тільки дотримання норм санітарної безпеки та гігієни приміщення, контроль стану його повітря при опаленні дровами і вугіллям, але й боротьба з тютюнопалінням батьків.

Ефективною в умовах війни можна визнати роботу дитячих лікарів Черкащини, Вінниччини, Полтавщини, Сумщини, Львівщини, Дніпропетровщини та м. Києва, де достатня виявляемість хвороб органів дихання спостерігалась на тлі низьких рівнів смертності або її відсутності, як це мало місце в Сумській, Вінницькій і Черкаській областях.

Оцінка динаміки загальної захворюваності дітей першого року життя за останні 4 роки засвідчила стале її зростання практично в усіх регіонах на відміну від показників 2015–2020 років, коли спостерігалось стале щорічне зменшення захворюваності немовлят (рис. 1) [14, 16].

Як видно з рис. 6, у регіональному аспекті найвищий приріст порівняно з 2020 роком і найбільші показники загальної захворюваності дітей першого року життя спостерігались у Запорізькій (3314,5 %), Рівненській (2697,12 %), Івано-Франківській (2385,2 %), Хмельницькій (1876,59 %), Житомирській (1766,36 %) областях і м. Києві (1645,71 %), що може свідчити не тільки про регіональні особливості захворюваності немовлят, але й про належну увагу педіатричної служби цих регіонів до стану здоров'я дітей першого року життя, що спостерігалось і в допандемічний і довоєнний період.

Найнижчі рівні захворюваності немовлят спостерігались у Луганській, Херсонській і Донецькій областях, де облік показників захворюваності дітей першого року життя не може бути проведений у повному обсязі через значні кадрові втрати та знищення агресорами медичної інфраструктури. Зменшення захворюваності дітей першого року життя у Вінницькій і Тернопільській області порівняно з показниками 2020 року свідчить про необхідність відповідного посилення роботи й ресурсів педіатричних служб щодо профілактичної діяльності та своєчасної діагностики хвороб у немовлят в умовах сучасних викликів.

## Висновки

1. За останні чотири роки в часи війни та пандемії COVID-19 кількість дітей в Україні зменшилась до 5,5 млн — на 19,3 % порівняно з 2020 роком. Кількість дітей першого року життя зменшилась ще більше — на 43,06 %, що обумовлено зменшенням народжуваності на 30,5 % порівняно з 2020 роком.

2. Частка дітей, які закінчили грудне вигодовування у 3 місяці, зросла з 2020 до 2023 р. на 11,67 %, а дітей, які закінчили грудне вигодовування в 6 місяців, незначно зменшилась на 3,97 %. Найбільше зростання частки дітей, які закінчили грудне вигодовування в ці терміни, спостерігалось у прифронтових Донецькій, Луганській і Запорізькій областях, що негативно вплинуло на стан їхнього здоров'я.

3. Зростання показника захворюваності дітей першого року життя до 1463,5 % — на 19,9 % більше порівняно з 2020 роком і його повернення до рівнів, що спостерігались у середині минулого десятиріччя, свідчить про негативний вплив прямих і непрямих чинників війни на стан здоров'я дітей першого року життя і, можливо, обмежений доступ до медичної допомоги в

тих областях, де тривають бойові дії, і тих, що були декуповані.

4. Захворювання органів дихання, передусім інфекції верхніх дихальних шляхів, пневмонія, грип; окремі стани, що виникають у перинатальному періоді; хвороби шкіри й підшкірної клітковини; хвороби органів травлення, нервової системи та крові є основними причинами захворюваності дітей першого року життя у 2023 році.

5. У динаміці за останні 4 роки в Україні суттєво зросла захворюваність дітей першого року життя на розлади психіки і поведінки, дитячий церебральний параліч, хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини, інфекційні та паразитарні хвороби, хвороби системи кровообігу, хвороби вуха та соскоподібного відростка, уроджені аномалії (вади розвитку), деформації та хромосомні порушення, зокрема уроджені вади розвитку системи кровообігу, хвороби нервової системи, що може бути наслідком синергічного впливу прямих та опосередкованих факторів війни і пандемії COVID-19.

6. Зменшення за останні роки захворюваності дітей першого року життя на злякисні новоутворення, хвороби ендокринної системи, розлади харчування можна розцінити як гіподіагностику цих станів в умовах кадрового дефіциту в педіатричних спеціалізованих службах у країні, де в цілому спостерігається 1237 вакансій дитячих лікарів.

7. Найвищі показники захворюваності дітей першого року життя спостерігались у Запорізькій (3314,5 %), Рівненській (2697,12 %), Івано-Франківській (2385,2 %), Хмельницькій (1876,59 %), Житомирській (1766,36 %) областях і м. Києві (1645,71 %), що свідчить про регіональні особливості й належну увагу педіатричної служби цих областей щодо стану здоров'я дітей першого року життя.

8. Найнижчі рівні захворюваності спостерігались у Луганській, Херсонській і Донецькій областях, де облік показників захворюваності дітей першого року життя не може бути проведений у повному обсязі через значні кадрові втрати та знищення агресорами медичної інфраструктури.

## Перспективи подальших досліджень

Аналіз стану захворюваності дітей віком до 1 року повинен постійно моніторуватися в майбутньому задля розробки відповідних управлінських рішень на державному й місцевих рівнях щодо забезпечення якісної і доступної медичної допомоги дітям в умовах сучасних викликів, особливо на прифронтових і декупованих територіях.

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

**Інформація про фінансування.** Зазначене дослідження виконувалося без грантової підтримки. Фінансування дослідження проводилося коштом НДР кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Код державної реєстрації 0120U100804.

**Внесок авторів.** Волосовець О.П. — концепція та дизайн, збір матеріалу та аналіз, написання тексту, редагування; Кривоустов С.П. — концепція та дизайн, редагування; Кузьменко А.Я. — збір матеріалу, написання тексту; Прохорова М.П. — аналіз отриманих даних, редагування; Черній О.Ф. — аналіз отриманих даних, редагування; Хоменко В.Є. — аналіз отриманих даних; Ємець О.В., Грищенко Н.В., Ковальчук О.Л. — збір матеріалу та аналіз отриманих даних; Купкіна А.В. — збір матеріалу.

## Список літератури

1. Kadir A, Shenoda S, Goldhagen J, Pitterman S; Section on International Child Health. The Effects of Armed Conflict on Children. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182586. doi: 10.1542/peds.2018-2586.
2. Calam R. Public health implications and risks for children and families resettled after exposure to armed conflict and displacement. *Scand J Public Health*. 2017;45(3):209-211. doi: 10.1177/1403494816675776.
3. Barbieri V, Wiedermann CJ, Kaman A, Erhart M, Piccoliori G, Plagg B et al. Quality of Life and Mental Health in Children and Adolescents after the First Year of the COVID-19 Pandemic: A Large Population-Based Survey in South Tyrol, Italy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(9):5220. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095220>.
4. Mezen MK, Lemlem GA, Biru YB, Yimer AM. Association of War With Vaccination Dropout Among Children Younger Than 2 Years in the North Wollo Zone, Ethiopia. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e2255098. Published 2023 Feb 1. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.55098.
5. Cong B, Koç U, Bandeira T, Bassat Q, Bont L, Chakhunashvili G et al.; PROMISE investigators. Changes in the global hospitalisation burden of respiratory syncytial virus in young children during the COVID-19 pandemic: a systematic analysis. *The Lancet. Infectious diseases*. 2024;24(4):361-374. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00630-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00630-8).
6. Panter-Brick C, Wiley K, Sancilio A, Dajani R, Hadfield K. C-reactive protein, Epstein-Barr virus, and cortisol trajectories in refugee and non-refugee youth: Links with stress, mental health, and cognitive function during a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*. 2020;87:207-217. doi: 10.1016/j.bbi.2019.02.015.
7. Volosovets O, Vyhovska O, Kryvopustov S, Mozyska O, Yemets O, Volosovets A, Feleszko W. Problems of providing medical care to children of Ukraine as a result of russian aggression. *Child's Health*. 2023;18(3):157-161. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1578>.
8. Дибайло В.Д., Терещенко А.В., Кияниця З.П., Тимошенко Н.В., Лаушник О.І., Чорна О.В. Діти та війна в Україні. Стан та потреби дітей, які перебувають у будинках дитини. Партнерство «Кожній дитині» для виконання завдань проекту «Моніторинг потреб та підтримки дітей в умовах війни». Київ, 2022. 54 с.
9. Volosovets OP, Lurin IA, Naumenko OM, Volosovets AO, Kryvopustov SP. Current challenges for the health care system due to the lack of medical staff and the continuous professional development of doctors. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;LXXV(5):1135-1138. doi: 10.36740/WLek202205115.
10. Волосовець О.П., Цемашко С.В., Логінова І.О., Кривоустов С.П., Шевцова Т.І., Ільїн О.В. та ін. Аналіз показників на-



роджуваності, неонатальної захворюваності та смертності під час пандемії COVID-19 і воєнного стану в Україні. *Здоров'я дитини*. 2023. Т. 18. № 4. С. 249–254. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.4.2023.1595>.

11. Хаабіхт Ярно. Із початку повномасштабної війни 40 % атак на медзаклади припали на первинну ланку. <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3890601-za-cas-vijni-atak-rf-zaznali-40-medzakladiv-pervinnoi-lanki-vooz.html> (in Ukrainian).

12. Гайдар С. Надання медичної допомоги дітям у віці до 1 року у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України 2015–2020–2023 рр. *МОЗ України*. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Київ. 2024. 56 с.

13. Volosovets OP, Abaturon AE, Beketova GV, Zabolotko VM, Rudenko NG, Kryvopustov SP, Volosovets AO, Loginova IO, Korkh LM. Birth rate, perinatal mortality and infant mortality in Ukraine: evolution from 1991 to 2021 and current risks. *Child's Health*. 2022;17(7):6–16. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.7.2022.1535>.

14. Антупкін Ю.Г., Волосовець О.П., Майданник В.Г., Березенко В.С., Моїсєнко Р.О. та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина I). *Здоров'я дитини*. 2018. Т. 13. № 1. С. 1–15. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059> (in Ukrainian).

15. Знаменська Т., Марушко Р., Дудіна О., Воробйова О., Полянська Л. Аналіз інтегральної ефективності медичної допомоги новонародженим України. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2024. Т. 14. № 1(51). С. 5–11. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.1

16. Марушко Р.В., Дудіна О.О., Марушко Т.Л. Аналіз стану здоров'я дітей першого року життя. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2020. Т. 5. № 109. С. 24–32. doi: 10.15574/SP.2020.109.24.

17. Walzer L, Presley N, Amoo-Achampong MK, Glassman M, Kyle M. *et al.* Effect of the COVID-19 pandemic and maternal SARS-

CoV-2 status on breastfeeding practices in the COMBO cohort. *medRxiv*. 2024.07.14. 24309868. doi: 10.1101/2024.07.14.24309868.

18. Антупкін Ю.Г., Марушко Р.В., Дудіна О.О., Бондаренко Н.Ю. Сучасні особливості захворюваності дітей першого року життя: регіональні аспекти. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2022;5(125):50–59. doi: 10.15574/SP.2022.125.50.

19. Santiago-Cruz RM, Alvarado-de Luzuriaga E, Monroy-Azuara MG, *et al.* Lactancia materna y alimentación infantil en el primer nivel de atención [Breastfeeding and infant feeding in the first level of attention]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57(6):387–394. Published 2019 Dec 30.

20. Li Q, Tian J, Xu F, Binns C. Breastfeeding in China: A Review of Changes in the Past Decade. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8234. Published 2020 Nov 7. doi: 10.3390/ijerph17218234.

21. Bechini A, Boccacini S, Ninci A, *et al.* Childhood vaccination coverage in Europe: impact of different public health policies. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(7):693–701. doi: 10.1080/14760584.2019.1639502.

22. «Любиш? Вакцину!»: ЮНІСЕФ і МОЗ закликають батьків вакцинувати дітей. Київ, 2024. <https://www.unicef.org/ukraine/press-releases/show-your-love-vaccinate>.

23. В Україні стартує кампанія з вакцинації проти кашлюку, дифтерії та правця — МОЗ. Київ, 2024. <https://interfax.com.ua/news/pharmacy/1004137.html>.

24. Стешенко І.Є., Виходіл І.В. Медичні кадри та мережа закладів охорони здоров'я системи МОЗ України за 2022–2023 роки. *МОЗ України, Державна установа «Центр громадського здоров'я МОЗ України»* 2024. 50 с. <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXXIII.html>.

Отримано/Received 01.08.2024

Рецензовано/Revised 12.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.08.2024 ■

#### Information about authors

Oleksandr P. Volosovets, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: avolosovets@gmail.com; phone: +380 (50) 900-49-56; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

Sergii Kryvopustov, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>

Anatolii Kuzmenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kuzmatolja@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4029-4010>

Maria Prokhorova, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mariya29@ukr.net; tel.: +380 (97) 717-89-95; <https://orcid.org/0000-0003-2731-8230>

Olena Chernii, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: olenachernii@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2034-2115>

Victoria Khomenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: victoria.khomenko2@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7348-7495>

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

Natalia Gryshchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: natgrishchenko5@gmail.com; phone: +380 (50) 534-01-15; <https://orcid.org/0000-0003-4814-3919>

Olga Kovalchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Pediatrics2@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1393-0090>

Anna V. Kupkina, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kupkina@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7443-6929>

**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 was carried out without grant support. The study was financed by the National Development Fund of the Department of Pediatrics No. 2 of the National Medical University named after O.O. Bogomolets State registration code 0120U100804.

**Authors' contribution.** O.P. Volosovets — concept and design, material collection and analysis, writing, editing; S.P. Kryvopustov — concept and design, editing; A.Ya. Kuzmenko — collection of material, writing the text; M.P. Prokhorova — analysis of received data, editing; O.F. Chernii — analysis of received data, editing; V.E. Khomenko — analysis of the received data; O.V. Iemets, N.V. Hryshchenko, O.L. Kovalchuk — material collection and data analysis; A.V. Kupkina — collection of material.

O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, A.Ya. Kuzmenko, M.P. Prokhorova, O.F. Chernii, V.Ye. Khomenko, O.V. Iemets, N.V. Gryshchenko, O.L. Kovalchuk, A.V. Kupkina  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Deterioration of health of infants during the war and COVID-19 pandemic in Ukraine

**Abstract. Background.** The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and the war have significantly affected the state of national medical systems and the health of the population, especially children. The purpose of the study is to analyze the impact of the war and pandemic consequences on the health status of children in the first year of life from 2020 to 2023 in Ukraine.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the birth rate and the number of children in Ukraine, the frequency of breastfeeding, and the morbidity of children in the first year of life in Ukraine from 2020 to 2023 was conducted according to the data of the Public Health Centre of the Ministry of Health of Ukraine. Methods of systematic approach and epidemiological analysis were used.

**Results.** In the last four years during the war and the COVID-19 pandemic, the number of children in Ukraine decreased to 5.5 million, or by 19.3 %, compared to 2020. The number of infants decreased even more, by 43.06 %, due to a 30.5 % decrease in the birth rate compared to 2020 ( $p < 0.01$ ). The proportion of children who stopped breastfeeding at 3 months increased by 11.67 % between 2020 and 2023, while the number of those who stopped breastfeeding at 6 months decreased slightly, by 3.97 %. The largest

increase in the proportion of children who stopped breastfeeding at these ages was observed in the Donetsk, Luhansk and Zaporizhzhia regions, where the most intense hostilities are taking place. An increase in the morbidity rate among children in the first year of life to 1463.5 ‰, or by 19.9 % compared to 2020, and its return to the levels observed in the middle of the last decade indicate the negative impact of direct and indirect war-related factors on the health status of children in the first year of life, and, probably, a limited access to health care in areas where hostilities continue and those been de-occupied. Respiratory diseases, especially acute upper respiratory diseases, pneumonia, influenza, certain perinatal conditions, diseases of the skin and subcutaneous tissues, digestive disorders, nervous system and blood diseases are the main causes of morbidity among children in the first year of life. **Conclusions.** The war and the consequences of the COVID-19 pandemic have had a negative impact on the birth rate, the number of the child population in Ukraine. Morbidity rates among infants have increased, and breastfeeding rates and vaccination coverage have decreased.

**Keywords:** infants; morbidity; breastfeeding; vaccination; war; COVID-19 pandemic

## Маркери внутрішньоклітинного енергетичного забезпечення за умов гіпоксії у передчасно народжених дітей

**Резюме. Актуальність.** Передчасне народження є основною причиною захворюваності та смертності в неонатальному періоді, має довгострокові наслідки для подальшого психофізичного розвитку та здоров'я дітей. З огляду на об'єктивне погіршення економічної складової та соціальну нестабільність під час воєнних дій в Україні, прогнозованого підвищення показників народжуваності найближчими роками не очікується, тому важливим є збереження життя та здоров'я кожної новонародженої дитини. Благополуччя внутрішньоутробного середовища та пологів, морфофункціональна зрілість при народженні є основою постнатальної адаптації дитини. Умови перинатальної гіпоксії є предиктором розвитку суттєвих метаболічних порушень на субклітинному, клітинному, органному та системному рівнях, наслідком чого є порушення адаптації в неонатальному періоді, високий ризик в подальшому розвитку функціональної та хронічної патології. **Мета:** вивчити особливості показників внутрішньоклітинного енергетичного обміну при перинатальній патології у передчасно народжених дітей для дослідження патофізіологічних механізмів формування тяжких форм захворювань та обґрунтування впровадження у практичну неонатологію додаткових лабораторних маркерів гіпоксичного запалення. **Матеріали та методи.** Проведено клініко-лабораторне обстеження 68 передчасно народжених дітей гестаційним віком 32–33/6 тижнів з тяжкими формами перинатальної патології. Групу порівняння становили 27 умовно здорових дітей, які мали гестаційний вік при народженні 34–36/6 тижнів. Критеріями включення у дослідження були: гестаційний вік дітей при народженні 32–33/6 тижнів, тяжкий перебіг перинатальної патології. Критерії виключення: термін гестації при народженні < 32 та ≥ 37 тижнів, вроджені вади розвитку, неонатальний сепсис. Окрім загальноприйнятих методів клініко-лабораторного обстеження новонароджених було визначено показники внутрішньоклітинного енергетичного обміну: у лімфоцитах крові — рівень гліцерол-3-фосфатдегідрогенази (КФ 1.1.99.5), сукцинатдегідрогенази (КФ 1.3.99.1) та НАДН-дегідрогенази (КФ 1.6.5.3); у сироватці крові — рівень лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват. З використанням показників СДГ, ГФДГ і НАДНД було розраховано коефіцієнт аеробного дихання (АД) та коефіцієнт електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ). Статистичну обробку результатів дослідження проведено за допомогою програмного забезпечення STATISTICA (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом здійснювалося з використанням t-критерію Стьюдента ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ). Оцінку якісних відмінностей між показниками груп порівняння здійснено з використанням програми MedCalc Software (Statistical Software package for biomedical research, 2023, Version 16.1). **Результати.** Результати проведеного дослідження виявили за умов гіпоксії при тяжких формах перинатальної патології у передчасно народжених дітей значні зміни показників енергетичного обміну. Зокрема, зменшення рівня пірувату при зростанні співвідношення лактат/піруват, що свідчить про недостатність енергетичного обміну та домінування анаеробного гліколізу; зміни активності ферментів мітохондріального дихання, зокрема зниження ГФДГ, підвищення СДГ, зменшення НАДНД, а також зменшення коефіцієнта АД при зростанні коефіцієнта ЕТЛ. Статистичний ROC-аналіз кривих лабораторних показників енергетичного обміну показав достатній

рівень чутливості та специфічності зазначених показників, що свідчить про доцільність їх використання при перинатальній патології у передчасно народжених дітей. **Висновки.** Використання лабораторних показників енергетичного обміну, поряд із загальноприйнятими методами додаткового параклінічного обстеження, надасть змогу своєчасної корекції лікувальних заходів для підвищення ефективності медичної допомоги передчасно народженим дітям шляхом корекції заходів оксигенотерапії на етапі інтенсивної терапії, а також свідчить про доцільність наукового пошуку фармакотерапевтичних засобів для корекції порушень мітохондріального дихання за умов гіпоксичного ураження організму.

**Ключові слова:** новонароджені; передчасне народження; недоношені діти; гіпоксія; мітохондріальне дихання; енергетичний обмін

## Вступ

Однією з важливих проблем в неонатології є збереження світової тенденції до значної частоти передчасних пологів. Передчасне народження є основною причиною захворюваності та смертності, має довгострокові наслідки для здоров'я та психофізичного розвитку дітей. Кількість передчасно народжених дітей (ПНД) у світі, за даними різних авторів, сягає 10–16 % [1, 2]. З огляду на об'єктивне погіршення економічної складової та соціальну нестабільність під час воєнних дій в Україні, прогнозованого підвищення показників народжуваності найближчими роками не очікується, тому важливим є збереження життя та здоров'я кожної новонародженої дитини.

Особливості постнатальної адаптації дитини багато в чому залежать від благополуччя внутрішньоутробного середовища та морфофункціональної зрілості при народженні [2, 3]. Умови перенесеної антенатальної та перинатальної гіпоксії погіршують можливості адаптації організму при передчасному народженні, викликаючи суттєві дисметаболичні зміни на субклітинному, клітинному, органному та системному рівнях, що призводить до розвитку тяжких захворювань в неонатальному періоді, наслідком яких є формування функціональної й органічної патології [4–6].

Наслідком гіпоксичного пошкодження є розвиток гіпоксично-ішемічного ураження (ГІУ) організму, одним із важливих проявів якого є неонатальна енцефалопатія (НЕ). У країнах з низьким і середнім рівнем доходу населення частота НЕ становить 10–20 на 1000 живонароджених дітей [3, 6]. Тяжкі форми НЕ залишаються провідними причинами смертності в неонатальному періоді, є предикторами розвитку тяжких психоневрологічних захворювань, які призводять до інвалідності у подальші роки життя [7–9].

Молекулярні механізми формування ГІУ у новонароджених (зокрема, при передчасному народженні) активно обговорюються у сучасних наукових джерелах [4–8, 10]. Порушення внутрішньоклітинного обміну, які виникають на тлі гіпоксичного ураження, недостатності регулюючих систем організму та кровообігу, спричиняють розвиток тяжких форм перинатальної патології, що потребує проведення наукових досліджень для удосконалення медичної допомоги новонародженим. Літературні дані свідчать, зокрема, про суттєві порушення внутрішньоклітинного енергетичного обміну, наслідком чого є розвиток мітохондріальної дисфункції, апоптоз та некроз клітин [5, 6, 10–12].

Актуальним на етапі сьогодення є уточнення особливостей внутрішньоклітинного метаболізму за умов гіпоксії у передчасно народжених дітей. Отримані результати дозволять удосконалити методи клініко-лабораторної діагностики, розробити рекомендації для підвищення ефективності лікування в неонатальному періоді для запобігання розвитку віддалених наслідків перинатальної патології.

**Мета дослідження:** вивчити особливості показників внутрішньоклітинного енергетичного обміну при перинатальній патології у передчасно народжених дітей для дослідження патофізіологічних механізмів формування тяжких форм захворювань та обґрунтування впровадження у практичну неонатологію додаткових лабораторних маркерів гіпоксичного запалення.

## Матеріали та методи

Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 68 передчасно народжених дітей гестаційним віком 32–33/6 тижнів з тяжкими формами перинатальної патології. Групу порівняння становили 27 умовно здорових дітей, які мали гестаційний вік при народженні 34–36/6 тижнів. Критеріями включення у дослідження були: гестаційний вік дітей при народженні 32–33/6 тижнів, тяжкий перебіг перинатальної патології. Критерії виключення: термін гестації при народженні < 32 та ≥ 37 тижнів, вроджені вади розвитку, неонатальний сепсис. Діагнози визначалися згідно з Міжнародною класифікацією хвороб Х перегляду.

Окрім загальноприйнятих стандартних методів клініко-лабораторного обстеження новонародженим було визначено стан внутрішньоклітинного енергетичного обміну [13]. Перелік показників охоплював: у лімфоцитах крові — рівень гліцерол-3-фосфатдегідрогенази (ГФДГ) (КФ 1.1.99.5), сукцинатдегідрогенази (СДГ) (КФ 1.3.99.1) та НАДН-дегідрогенази (НАДНД) (КФ 1.6.5.3); у сироватці крові — рівень лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват. З використанням показників СДГ, ГФДГ і НАДНД було розраховано коефіцієнт аеробного дихання (АД) та коефіцієнт електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ). Лабораторні дослідження проводилися за допомогою мікрометодик з використанням пуповинної та периферичної крові в об'ємі 1,0 мл, до якої додавали 0,1 мл (500 Од) гепарину, розведеного 0,4 мл 0,9% NaCl у співвідношенні 1 : 4. Шляхом центрифугування гепаринізованої крові при 3 тис. об/хв відокремлювали плазму, яку заморожували у пробірках за температури –12 °С.



Наукові дослідження виконувалися з дотриманням положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.). Протокол наукового дослідження Комісії з питань біомедичної етики БДМУ від 12.09.2015 року. Перед початком дослідження була отримана інформована письмова згода батьків із роз'ясненням мети, завдань та методів лабораторного дослідження.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено за допомогою програмного забезпечення STATISTICA (StatSoft Inc., USA, Version 10). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом здійснювалося з використанням t-критерію Стьюдента ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ). Оцінку якісних відмінностей між показниками груп порівняння здійснено з використанням програми MedCalc Software (Statistical Software package for biomedical research, 2023, Version 16.1).

## Результати

При виконанні наукових досліджень було проаналізовано особливості адаптації 68 передчасно народжених дітей гестаційного віку 32–33/6 тижні, які мали клінічні ознаки тяжкої перинатальної патології. Вивчено клінічні особливості перебігу ранньої неонатальної адаптації й, окрім загальноприйнятих показників, деякі додаткові лабораторні маркери, які характеризують стан енергетичного обміну організму. Рівень показників внутрішньоклітинного енергетичного обміну порівнювали з результатами обстеження 27 умовно здорових дітей, які народилися у термін гестації 34–36/6 тижнів.

Порівняльний аналіз антропометричних показників новонароджених основної групи: маса тіла —  $1547,83 \pm 141,48$  г, довжина тіла —  $35,96 \pm 1,24$  см, обвід голови —  $30,43 \pm 1,92$  см, обвід огруддя —  $27,90 \pm 2,07$  см; дітей групи порівняння: маса тіла —  $2243,00 \pm 39,55$  см, довжина —  $43,90 \pm 0,07$  см, обвід голови —  $30,60 \pm 0,25$  см, обвід огруддя —  $29,90 \pm 0,22$  см.

Перелік захворювань і патологічних синдромів у новонароджених основної групи дослідження: респіраторний дистрес-синдром (РДС) — 68 дітей (100,0 %), ГПУ центральної нервової системи (ЦНС) — 68 випадків (100,0 %); у 17 випадках (25,0 %) було діагностовано гостру асфіксію; у 18 випадках (26,47 %) — антена-

тальне ураження плода. Спостереження показали, що у 28 дітей (41,18 %) переважав синдром збудження, у 40 дітей (58,82 %) — синдром пригнічення; у 3 новонароджених (4,41 %) було діагностовано гідроцефальний синдром. Деякі передчасно народжені діти мали ознаки геморагічного ураження ЦНС, зокрема, у 35 випадках (51,47 %) за результатами нейросонографії було підтверджено субепендимальний крововилив I–II ст., у 12 випадках (17,67 %) — внутрішньошлуночковий крововилив. Тяжкість стану новонароджених була обумовлена також синдромом вегетовісцеральної дисфункції на тлі морфофункціональної незрілості організму. У 23 новонароджених (33,82 %) було визначено синдром поліорганної недостатності, у 12 дітей (17,65 %) діагностовано набряк головного мозку. Із загальної кількості новонароджених основної групи у 37 випадках (54,41 %) була необхідність проведення тривалої штучної вентиляції легенів (ШВЛ), що зумовлено дихальною недостатністю тяжкого ступеня. У 36 дітей (52,94 %) була загроза реалізації внутрішньоутробного інфікування з огляду на анамнез вагітності та пологів у матері. Новонароджені групи порівняння мали задовільний перебіг ранньої неонатальної адаптації, незважаючи на наявність деяких несприятливих факторів ризику під час вагітності у матері. Діти виходжувалися у палатах спільно з матір'ю, отримували тільки грудне вигодовування.

Дослідження процесів мітохондріального окиснення та їх порушень є важливим для розуміння розвитку патологічних процесів в організмі за умов гіпоксії. Мітохондрії є внутрішньоклітинними органелами, основна функція яких — забезпечення клітин енергією у вигляді АТФ, що продукується дихальним ланцюгом, який локалізується на внутрішній мітохондріальній мембрані.

Під час виконання наукових досліджень визначені показники енергетичного обміну організму у ПНД з тяжкими формами перинатальної патології. Результати порівнювалися з контрольними показниками у дітей, які не мали проблем адаптації після народження. Отримані дані наведені у табл. 1.

Результати дослідження показали деяке підвищення рівня лактату сироватки крові у новонароджених основної групи дослідження, однак суттєвої відмінності від показників контрольної групи не відмічалось. Значущість дослідження цього показника засвідчено результатами наукових досліджень та практичним досвідом роботи. Вважається, що рівень лактату у пуповинній крові  $< 3$  ммоль/л при народженні вказує на сприятливий перебіг процесів постнатальної адапта-

**Таблиця 1. Рівень лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват у сироватці крові ПНД порівняно з контрольною групою ( $M \pm m$ )**

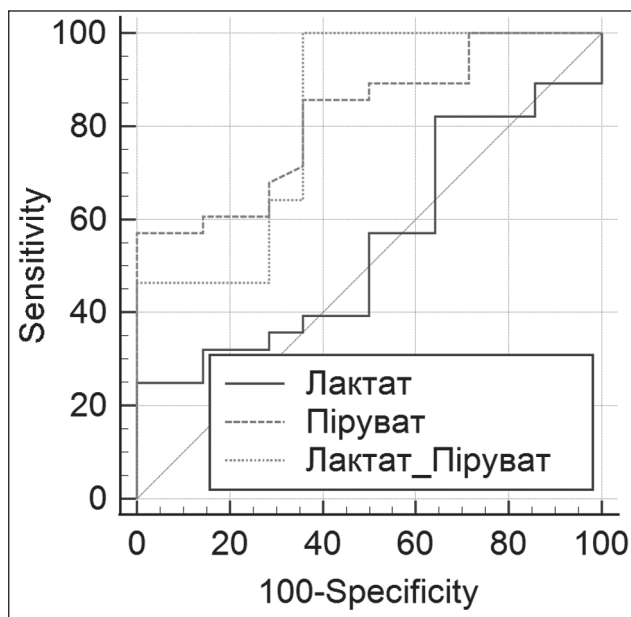
Показники	Контрольна група (n = 28)	Основна група (n = 28)	p
Лактат (ммоль/л)	$7,22 \pm 0,45$	$7,31 \pm 0,75$	$p = 0,5883$
Піруват (ммоль/л)	$4,58 \pm 0,31$	$0,42 \pm 0,07^*$	$p < 0,0001$
Лактат/піруват	$9,64 \pm 1,60$	$29,58 \pm 4,55^*$	$p < 0,0001$

**Примітка:** \* — вірогідна відмінність показників основної групи порівняно з контролем,  $p < 0,0001$ .

ції, рівень лактату  $> 9$  ммоль/л асоціюється у дітей з високим ризиком розвитку віддалених неврологічних наслідків через гіпоксичне ураження організму. Відсутність суттєвих відхилень рівня лактату сироватки крові, на нашу думку, свідчить про відповідне кисневе забезпечення новонароджених при проведенні інтенсивної терапії, оскільки цей показник вважається одним з основних, який підлягає постійному контролю.

Водночас у дітей основної групи було виявлено значне зниження рівня пірувату —  $0,42 \pm 0,07$  ммоль/л порівняно з контролем —  $4,58 \pm 0,31$  ммоль/л ( $p < 0,0001$ ), при зростанні співвідношення лактат/піруват, що становило у дітей основної групи  $29,58 \pm 4,55$  ммоль/л, у дітей контрольної групи  $9,64 \pm 1,60$  ммоль/л ( $p < 0,0001$ ). Піруват є речовиною, яка утворюється при переробці вуглеводів і білків і служить джерелом енергії для клітин. Він вважається ключовим метаболітом вуглеводного обміну, який задіяний у циклі Кребса — процесі, в ході якого клітини виробляють енергію у вигляді АТФ. Співвідношення концентрацій лактату й пірувату у сироватці крові вважається загальним параметром вимірювання аеробних або анаеробних метаболічних процесів. Підвищення співвідношення лактат/піруват є показником недостатності енергопостачання клітин та свідчить про домінування анаеробного метаболізму.

Результати ROC-аналізу показників лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват наведені на рис. 1 та у табл. 2.



**Рисунок 1.** Аналіз ROC-кривих показників лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват у сироватці крові ПНД груп порівняння

**Таблиця 2.** Аналіз ROC-кривих показників лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват у сироватці крові ПНД груп порівняння

Показник	AUC	Стандартна похибка	p	95% ДІ	Індекс Юдена	ЧТ, %	СП, %
Лактат (ммоль/л)	0,548	0,0934	= 0,6038	0,388–0,702	0,2500	25,00	100,00
Піруват (ммоль/л)	0,818	0,0652	< 0,0001	0,668–0,920	0,5714	57,14	100,00
Лактат/піруват	0,821	0,0748	< 0,0001	0,673–0,922	0,6429	100,00	64,29

Отримані результати ROC-аналізу зазначених вище показників засвідчили, що для визначення глибини порушень клітинного кисневого забезпечення більш коректним є використання, з урахуванням 100% чутливості тесту, співвідношення лактат/піруват та з огляду на 100% специфічність тесту — рівня пірувату у сироватці крові новонароджених.

Дані досліджень деяких ферментативних систем мітохондріального дихання, зокрема показників енергетичного обміну, наведені у табл. 3.

Отримані результати досліджень засвідчили зниження у лімфоцитах, порівняно з контролем, показника ГФДГ —  $1,69 \pm 0,16$  та  $5,78 \pm 0,55$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) та підвищення показника СДГ —  $6,59 \pm 0,63$  та  $3,76 \pm 0,35$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Вірогідні відмінності результатів обстеження з огляду на тяжкість стану новонароджених вказують на значний дисбаланс ланок мітохондріального окиснення за умов гіпоксії в організмі ПНД. Порушення активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій обумовлює, на нашу думку, доцільність проведення поглиблених наукових досліджень для вивчення можливостей відповідної фармакологічної корекції традиційних підходів до кисневого забезпечення в умовах інтенсивної терапії.

При тяжкому стані новонароджених виявлено також суттєве зниження показника НАДНД —  $9,36 \pm 0,85$  та  $22,70 \pm 1,77$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) відповідно. Результати огляду літератури щодо змін показника НАДНД показали дві експериментально відмінні та незалежні функції цього ферменту. Відзначається, що цей білок, з одного боку, може сприяти активації мітохондріального дихання, спрямовуючи електрони до дихального ланцюга, а з іншого боку, підвищена активація НАДНД може призвести до активації проапоптичних механізмів у мітохондріях та спричинити загибель клітин шляхом апоптозу [14]. На нашу думку, вірогідне зниження цього показника у ПНД може свідчити про недостатність цієї ланки мітохондріального окиснення й потребує певної уваги з огляду на можливу незбалансовану реакцію при гіпоксичному ураженні організму за умов морфофункціональної незрілості.

Результати ROC-аналізу показників енергетичного обміну у новонароджених груп порівняння наведені на рис. 2 та у табл. 4.

Результати ROC-аналізу свідчать, що ці лабораторні показники також підтверджують свою значущість, з огляду на рівень чутливості та специфічності, для оцінки ферментативної активності ланок мітохондріального дихання при гіпоксичному ураженні організму у ПНД. Зокрема, показник НАДНД показав серед усіх найвищий рівень для підтвердження порушень при по-

зитивному тесті (96,43 %) та достатньо високий рівень (85,71 %) при негативному тесті щодо відсутності патології. Показники ГФДГ та СДГ засвідчили достатньо високий рівень чутливості — 89,29 та 78,57 % відповідно при рівні специфічності 100 %.

Важливим для діагностики порушень мітохондріального дихання виявився розрахунок коефіцієнта аеробного дихання (АД) =  $(\text{СДГ} - \text{ГФДГ} + \text{НАДНД})/\text{ГФДГ}$  та коефіцієнта електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ) =  $(\text{СДГ} - \text{ГФДГ} + \text{НАДНД})$ . За нашими даними, у групі ПНД з тяжкими формами перинатальної патології, порівняно з контролем, спостерігалось вірогідне зменшення коефіцієнта АД —  $6,27 \pm 0,69$  та  $7,22 \pm 0,45$  у.о. ( $p < 0,0001$ ) при збільшеному коефіцієнті ЕТЛ — до  $11,79 \pm 1,02$  у.о., що було втричі вищим за показник контрольної групи —  $4,58 \pm 0,31$  у.о. ( $p < 0,0001$ ). Мабуть, це вказує на недостатність функції аеробного ди-

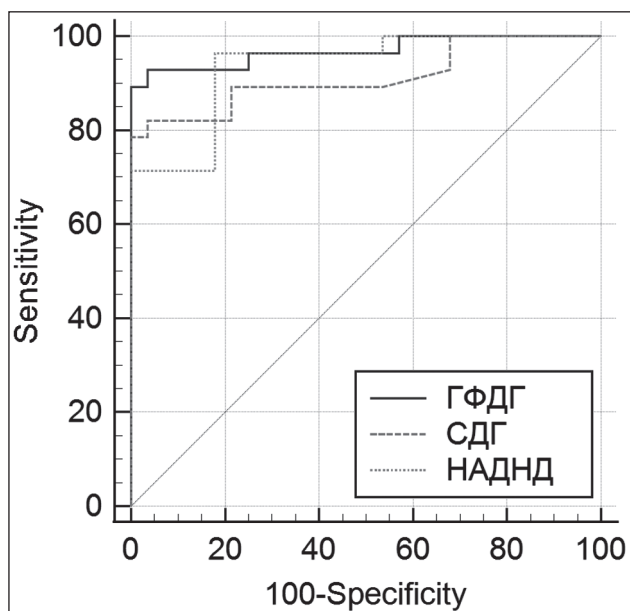
хання при тяжкому стані новонароджених, незважаючи на високу напругу механізмів електронно-транспортного ланцюга, що потребує уваги стосовно необхідності пошуку додаткових методів фармакологічної корекції.

Результати аналізу ROC-кривих коефіцієнта АД та коефіцієнта ЕТЛ наведені на рис. 3 та у табл. 5.

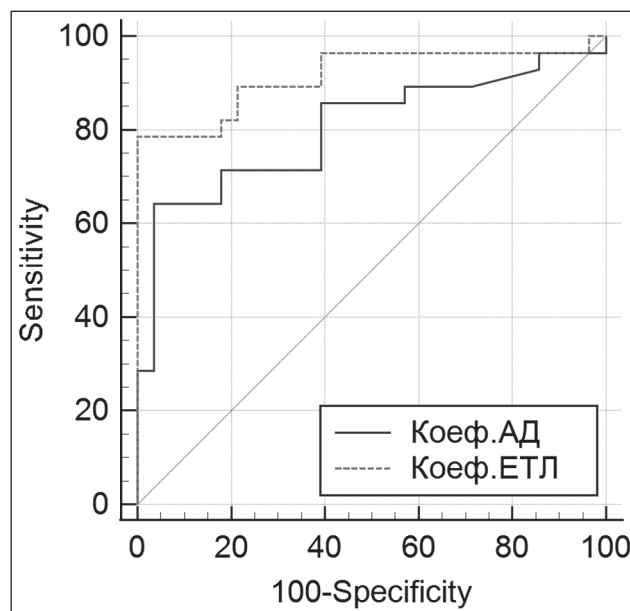
Результати ROC-аналізу зазначених розрахункових величин показали достатньо високий рівень чутливості: коефіцієнта АД — 64,29 %, коефіцієнта ЕТЛ — 78,57 %, що підтверджує достатній рівень діагностики порушень при позитивному тесті, з високою значущістю підтвердження відсутності патології з урахуванням показників специфічності — 92,86 та 100 % відповідно.

## Обговорення

Тяжкі форми гіпоксичного ураження у перинатальному періоді за умов морфофункціональної незрілості при народженні є предиктором розвитку клінічних



**Рисунок 2.** Аналіз ROC-кривих показників активності ферментів мітохондріального окиснення у сироватці крові новонароджених груп порівняння



**Рисунок 3.** Аналіз ROC-кривих коефіцієнта АД та коефіцієнта ЕТЛ у новонароджених груп порівняння

**Таблиця 3.** Показники ферментативної активності енергетичного обміну у ПНД порівняно з контрольною групою ( $M \pm m$ )

Показники	Контрольна група (n = 28)	Основна група (n = 28)	p
ГФДГ (мкм <sup>2</sup> )	5,78 ± 0,55	1,69 ± 0,16*	p < 0,0001
СДГ (мкм <sup>2</sup> )	3,76 ± 0,35	6,59 ± 0,63*	p < 0,0001
НАДНД (мкм <sup>2</sup> )	22,70 ± 1,77	9,36 ± 0,85*	p < 0,0001

Примітка: \* — вірогідна відмінність показників основної групи порівняно з контролем, p < 0,0001.

**Таблиця 4.** Аналіз ROC-кривих показників активності ферментів мітохондріального окиснення у сироватці крові новонароджених груп порівняння

Показник	AUC	Стандартна похибка	p	95% ДІ	Індекс Юдена	ЧТ, %	СП, %
ГФДГ (мкм <sup>2</sup> )	0,967	0,0244	< 0,0001	0,860–0,998	0,8929	89,29	100,00
СДГ (мкм <sup>2</sup> )	0,916	0,0423	< 0,0001	0,788–0,979	0,7857	78,57	100,00
НАДНД (мкм <sup>2</sup> )	0,946	0,0335	< 0,0001	0,830–0,992	0,8214	96,43	85,71

Таблиця 5. Аналіз ROC-кривих коефіцієнта АД та коефіцієнта ЕТЛ у новонароджених груп порівняння

Показник	AUC	Стандартна похибка	p	95% ДІ	Індекс Юдена	ЧТ, %	СП, %
Коефіцієнт АД (у.о.)	0,783	0,0731	< 0,0001	0,629–0,895	0,5714	64,29	92,86
Коефіцієнт ЕТЛ (у.о.)	0,921	0,0421	< 0,0001	0,795–0,982	0,7857	78,57	100,00

синдромів дезадаптації у новонароджених та формування віддалених наслідків патології, сприяючи негативному впливу на якість життя у подальші роки. Адаптація організму новонароджених при переході до позаутробного існування передбачає включення фізіологічних механізмів за участі стресреалізуючих та стреслімітуючих систем, що сприяє становленню самостійного дихання та відповідній перебудові кровообігу [1, 2, 9–12]. Дефіцит кисню є предиктором порушень внутрішньоклітинного обміну, спричиняючи розвиток тканинної, органної та системної дисфункції, наслідком чого є формування порушень функціонального стану систем органів з розвитком соматичної патології. Основою розвитку системних порушень є загальний енергетичний дистрес — синдром, вивчення основних ланок якого у клінічних і експериментальних умовах проводиться у багатьох світових наукових центрах [13–16]. Незважаючи на прогрес напрямків інтенсивної терапії при перинатальній патології, у подальшому в дітей залишається високий ризик розвитку психоневрологічних та опорно-рухових порушень, які призводять до зниження якості життя.

Основними етапами клітинного дихання, які активно обговорюються у сучасній науковій літературі, є: цикл Кребса (цикл трикарбонових кислот), окиснення пірувату, гліколіз і окиснювальне фосфорилування. Найважливішим фактором, що негативно впливає на функціонування мітохондрій за умов перинатальної гіпоксії, є окиснювальний стрес — стан, що обумовлений високою активністю вільнорадикального окиснення (ВРО) при недостатності системи АОЗ організму [17–19]. Первинна енергетична недостатність спричиняє суттєве зменшення продукції АТФ та збільшення рівня лактату. Інактивація АТФ-залежних насосів викає надмірний приплив іонів натрію в цитоплазму, що обумовлює клітинний набряк. При цьому відмічається зростання рівня внутрішньоклітинного кальцію, що також має значні негативні наслідки, посилюючи ішемію, набряк, спричиняючи мікросудинні пошкодження та некроз. Вторинна енергетична недостатність, фаза якої розпочинається через 6–48 годин після початкової гіпоксичної травми, характеризується зростанням активності ОС, унаслідок чого розвивається ексайтотоксичність, запалення та порушення функцій мітохондрій. Порушення процесів фосфорилування за умов стресової ситуації при гіпоксичному ураженні організму за умов передчасного народження, поєднання ішемії та реперфузії спричиняють пригнічення клітинного дихання, змінюючи проміжні потенціали мітохондріальної мембрани, зменшуючи активність ланок мітохондріального дихання, що провокує надмірне утворення активних форм кисню (АФК). Дисбаланс механізмів антиоксидантного захисту при підвище-

ній активації ВРО є причиною підвищення клітинного апоптозу та некрозу, сприяючи розвитку тяжких форм перинатальної патології та її віддалених наслідків [19–22]. Результати наукових досліджень засвідчують, що ПНД, на відміну від доношених новонароджених, мають недостатність клітинного енергетичного забезпечення та знижену активність системи АОЗ, що при підвищеному рівні продуктів ВРО активніше провокує розвиток цитолітичного синдрому [23, 24]. Тому вважається, що ОС є особливо шкідливим для мозку новонароджених [25–27].

Результати наукових досліджень, наведені у роботі, вказують на необхідність проведення комплексних наукових досліджень для визначення критеріїв оцінки показників енергетичного обміну у ПНД для удосконалення методів діагностики та лікування у гострому періоді захворювань для профілактики розвитку тяжких віддалених наслідків гіпоксичного ураження організму.

## Висновки

Результати проведеного обстеження передчасно народжених дітей з тяжкими формами перинатальної патології виявили суттєві зміни показників енергетичного обміну за умов гіпоксичного ураження організму. Переліком рекомендованих для використання у практиці лабораторних маркерів, з огляду на критичний рівень показників, визначену чутливість та специфічність, є:

1. Зменшення рівня пірувату та зростання співвідношення лактат/піруват, що свідчить про недостатність енергетичного обміну та домінування анаеробного гліколізу. Лабораторними маркерами зазначених порушень є: зниження рівня пірувату (при пороговому значенні < 0,49 ммоль/л, AUROC 0,818 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 57,14 %, СП 100,00 %); зростання співвідношення лактат/піруват (при пороговому значенні > 25,03, AUROC 0,821 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 100,00 %, СП 64,29 %).

2. Порушення активності ферментів ланок мітохондріального дихання, зокрема зниження показника ГФДГ (при пороговому значенні < 1,85 мкм<sup>2</sup>, AUROC 0,967 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 89,29 %, СП 100,00 %); підвищення СДГ (при пороговому значенні > 5,96 мкм<sup>2</sup>, AUROC 0,916 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 78,57 %, СП 100,00 %) та зниження показника НАДНД (при пороговому значенні < 10,21 мкм<sup>2</sup>, AUROC 0,946 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 96,43 %, СП 85,71 %).

3. Зниження коефіцієнта АД (при пороговому значенні < 6,96 у.о., AUROC 0,783 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 64,29 %, СП 92,86 %) та зростання коефіцієнта ЕТЛ (при пороговому значенні > 10,77 у.о., AUROC 0,921 при  $p < 0,0001$ ; ЧТ 78,57 %, СП 100,00 %).

Впровадження методів лабораторної діагностики з визначенням показників енергетичного обміну при перинатальній патології у передчасно народжених дітей



надасть змогу своєчасної корекції лікувальних заходів для підвищення ефективності медичної допомоги за рахунок корекції заходів оксигенотерапії на етапі інтенсивної терапії; а також свідчить про доцільність наукового пошуку фармакотерапевтичних препаратів для корекції порушень мітохондріального дихання за умов гіпоксичного ураження.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення показників системи вільнорадикального окиснення й антиоксидантної системи захисту для визначення їх критичних значень як критеріїв мітохондріального окиснення при гіпоксичному ураженні у передчасно народжених дітей.

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

**Інформація про фінансування.** Самофінансування.

## Список літератури

- Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhaateb L, Lewin A, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00878-4).
- Яблонь О.С., Саврун Т.І., Назарчук Н.М., Сергета Д.П., Холод Л.П., та ін. Особливості перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з масою тіла < 1500 г залежно від стану плаценти. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020;2(36):37-44. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.4>.
- Baburamani AA, Ek CJ, Walker DW, Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? *Front Physiol* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jan 12];3:424. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2012.00424/full> DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00424>.
- Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017 [cited 2024 Jan 17];11:78. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2017.00078/full>. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00078>.
- Godovanets OS. Some features of cellular energy supply of the body in premature infants with severe forms of perinatal pathology. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2024;14(1):17-23. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.3>.
- Samaiya PK, Krishnamurthy S, Kumar A. Mitochondrial dysfunction in perinatal asphyxia: role in pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(12):4421-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04253-8>.
- He L, Tronstad KJ, Maheshwari A. Mitochondrial Dynamics during Development. *Newborn (Clarksville)*. 2023;2(1):19-44. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0053>.
- Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(2):277-88. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01308-3>.
- Piešová M, Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiological research*. 2020;69(2):199-213. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934198>.
- Bale G, Mitra S, de Roever I, Sokolska M, Price D, Bainbridge A, et al. Oxygen dependency of mitochondrial metabolism indicates outcome of newborn brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(10):2035-47. DOI: <https://doi.org/10.1177/0271678x18777928>.
- Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med*. 2019;142:61-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035>.
- Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 8];10(11):1672. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/11/1672>. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10111672>.
- Гонський Я.І., Саюк Н.П., Рубіна Л.М., Гонський Я.І., редактор. *Біологічна хімія: лабораторний практикум*. Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. 288 с.
- Herrmann JM, Riemer J. Apoptosis inducing factor and mitochondrial NADH dehydrogenases: redox-controlled gear boxes to switch between mitochondrial biogenesis and cell death. *Biol Chem*. 2020;402(3):289-97. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2020-0254>.
- Rai M, Carter SM, Shefali SA, Mahmoudzadeh NH, Pepin R, Tennesen JM. The *Drosophila melanogaster* enzyme glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 is required for oogenesis, embryonic development, and amino acid homeostasis. *G3* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 9];12(8):jkac115. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9339270/> DOI: <https://doi.org/10.1093/g3journal/jkac115>.
- Rousset CI, Baburamani AA, Thornton C, Hagberg H. Mitochondria and perinatal brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(Suppl 1):35-8. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.666398>.
- Shah PS, Barrett J, Claveau M, Cieslak Z, Makary H, Monterrosa L, et al. Association of umbilical cord blood gas values with mortality and severe neurologic injury in preterm neonates <29 weeks' gestation: a national cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 4];227(1):85.e1-85.e10. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(22\)00003-5/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(22)00003-5/abstract). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.01.001>.
- Yilmaz A, Cebi MN, Yilmaz G, Karacaoglu G, Aydin SN, Perk Y, et al. Long-term neurodevelopmental effects of exclusively high cord lactate levels in term newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(2):2284115. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2284115>.
- Kalpage HA, Wan J, Morse PT, Zurek MP, Turner AA, Khorbeir A, et al. Cytochrome c phosphorylation: Control of mitochondrial electron transport chain flux and apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 4];121:105704. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357-2725\(20\)30021-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357-2725(20)30021-2). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105704>.
- Saugstad OD. Oxygenation of the newborn. The impact of one molecule on newborn lives. *J Perinat Med*. 2022;51(1):20-6. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0259>.
- Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 19];22(22):12504. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12504>. DOI: [10.3390/ijms222212504](https://doi.org/10.3390/ijms222212504).
- de Almeida VO, Pereira RA, Amantéa SL, Rhoden CR, Colvero MO. Neonatal diseases and oxidative stress in premature infants: an

integrative review. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(5):455-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.11.008>

23. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Oxidative stress biomarkers in the perinatal period: Diagnostic and prognostic value. *Semin Fetal Neonatal Med [Internet]*. 2020 [cited 2024 Jan 9];25(2):101087. Available from: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(20\)30012-3/abstract](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(20)30012-3/abstract). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101087>.

24. Graziosi A, Perrotta M, Russo D, Gasparroni G, D'Egidio C, Marinelli B, Di et al. Oxidative Stress Markers and the Retinopathy of Prematurity. *J Clin Med [Internet]*. 2020 [cited 2024 May 3];9(9):2711. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/9/2711>. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9092711>.

25. González-Candia A, Arias PV, Aguilar SA, Figueroa EG, Reyes RV, Ebensperger G, et al. Melatonin Reduces Oxidative Stress in the Right Ventricle of Newborn Sheep Gestated under Chronic Hypoxia. *Antioxidants (Basel) [Internet]*. 2021 [cited 2024 Mar 27];10(11):1658. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/11/1658>. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10111658>.

26. Dantas GN, Santarosa BP, Santos VH, Hooper HB, Micai RA, Sinzato YK, et al. Oxidative stress biomarkers in newborn calves: Comparison among artificial insemination, in vitro fertilization and cloning. *Anim Reprod Sci [Internet]*. 2020 [cited 2024 Mar 7];219:106538. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378432020304103?via%3Dihub>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106538>.

27. Moore TA, Ahmad IM, Zimmerman MC. Oxidative Stress and Preterm Birth: An Integrative Review. *Biol Res Nurs*. 2018;20(5):497-512. DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800418791028>.

Отримано/Received 03.08.2024

Рецензовано/Revised 14.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.08.2024 ■

#### Information about author

Oleksii Godovanets, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: [godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua](mailto:godovanec.oleksij@bsmu.edu.ua); fax: +380 (372) 55-37-54; phone: +380 (50) 560-61-38; <http://orcid.org/0000-0003-1474-7642>

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

**Information about funding.** Self-financing.

O.S. Godovanets

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### Markers of intracellular energy supply under conditions of hypoxia in premature babies

**Abstract. Background.** Premature birth is the main cause of morbidity and mortality in the neonatal period, with long-term consequences for the child's further psycho-physical development and health. Given the objective deterioration of the economic component and social instability during the hostilities in Ukraine, the birth rate is not expected to increase in the coming years. So, it is important to preserve the life and health of every newborn child. The well-being of the intrauterine environment and birth, morphological and functional maturity at birth are the basis for the child's postnatal adaptation. Perinatal hypoxia is a predictor of significant metabolic disorders at the subcellular, cellular, organ and systemic levels. This results in impaired adaptation in the neonatal period and a high risk of developing functional and chronic pathology in the future. The purpose of the study is to examine the features of intracellular energy exchange in perinatal pathology in preterm infants. This will facilitate the investigation of the underlying pathophysiological mechanisms of severe forms of diseases and provide justification for the introduction of additional laboratory markers of hypoxic inflammation in practical neonatology. **Materials and methods.** A clinical and laboratory examination was conducted on 68 preterm infants with a gestational age of 32–33/6 weeks who exhibited severe forms of perinatal pathology. The comparison group comprised 27 conditionally healthy children with a gestational age at birth of 34–36/6 weeks. The inclusion criteria were a gestational age at birth of 32–33/6 weeks and severe perinatal pathology. The exclusion criteria were as follows: a gestational age at birth of less than 32 weeks or above 37 weeks, congenital malformations, and neonatal sepsis. In addition to the conventional methods of clinical and laboratory examination of newborns, indicators of intracellular energy exchange were determined: glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH) (EC 1.1.99.5), succinate dehydrogenase (SDH) (EC 1.3.99.1) and NADH (nicotinamide adenine dinucleotide, reduced form) dehydrogenase (EC 1.6.5.3) in lymphocytes, lactate, pyruvate and the lactate/pyruvate ratio in blood serum. The

values of SDH, GPDH and NADH were employed in order to calculate the aerobic respiration (AR) rate and electron transport chain (ETC) coefficient. The statistical processing of the study results was conducted using the software package Statistica (StatSoft Inc., USA, version 10). A Student's t-test was employed for the comparison of quantitative indicators with normal distribution, at a significance level of  $p < 0.05$  and  $p < 0.001$ . The qualitative differences between the comparison groups were assessed with the MedCalc software package (Statistical Software Package for Biomedical Research, 2023, version 16.1). **Results.** The findings demonstrated significant alterations in energy exchange in preterm infants subjected to hypoxic conditions in the context of severe perinatal pathology. In particular, a reduction in pyruvate levels accompanied by an increase in the lactate/pyruvate ratio suggests an insufficient energy exchange and the dominance of anaerobic glycolysis. Additionally, alterations in the activity of mitochondrial respiratory chain enzymes, including a decline in GPDH, an increase in SDH, a decrease in NADH, and a reduction in the AR rate accompanied by an increase in the ETC coefficient, were observed. The results of statistical receiver operating characteristic analysis of the laboratory indicators of energy exchange demonstrated a satisfactory level of sensitivity and specificity suggesting the potential utility of these parameters in perinatal pathology in preterm infants. **Conclusions.** The use of laboratory indicators of energy exchange, along with the conventional methods for additional paraclinical examination, will facilitate the prompt rectification of therapeutic measures, thereby enhancing the efficacy of medical care for preterm infants. This is achieved by the realignment of oxygen therapy measures at the intensive care stage. Furthermore, it provides a scientific foundation for the search for pharmacotherapeutic agents to control mitochondrial respiration disorders in conditions of hypoxic damage to the body.

**Keywords:** newborns; premature birth; preterm infants; hypoxia; mitochondrial respiration; energy exchange

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ  
ТА ПРАЦЮЙ  
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА  
ГІГІЄНА  
МЕДИЧНИХ  
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



# 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 полішити 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 ефективно 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  $\phi$ ). 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-

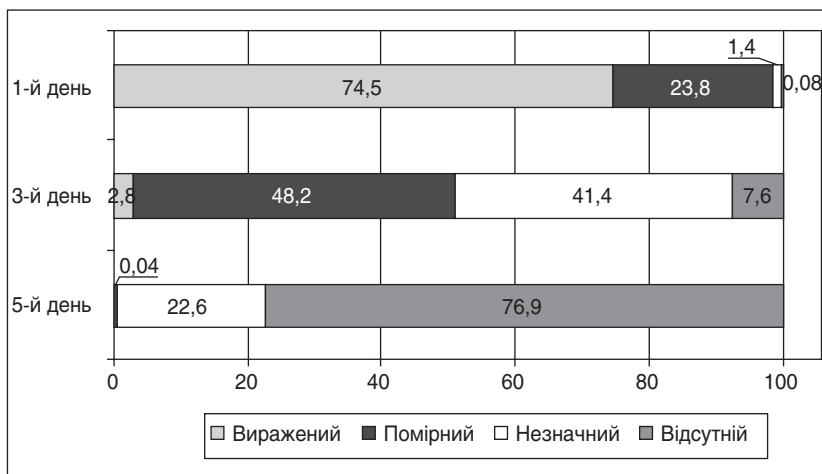
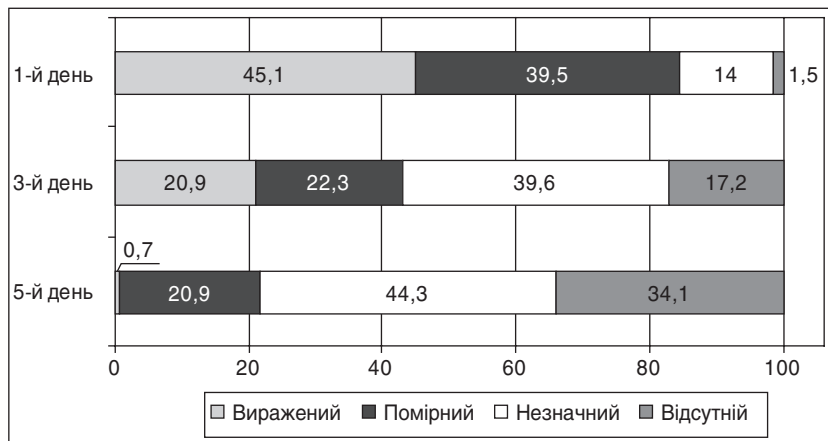


Рисунок 1. Динаміка інтенсивності болю у пацієнтів основної групи



**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.

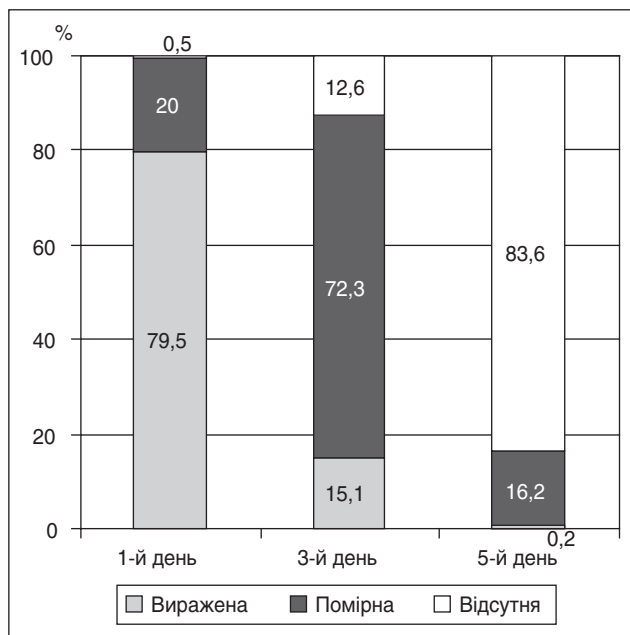
До 5-го дня лікування скарги на виражений біль у горлі майже повністю зникли в основній групі (0,04 %), тоді як у контрольній групі вони залишилися у 0,7 % випадків. Включення до схеми лікування Бріомосс Сільвер спрею сприяло значному зростанню частки пацієнтів без болю в горлі на 5-й день терапії — 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

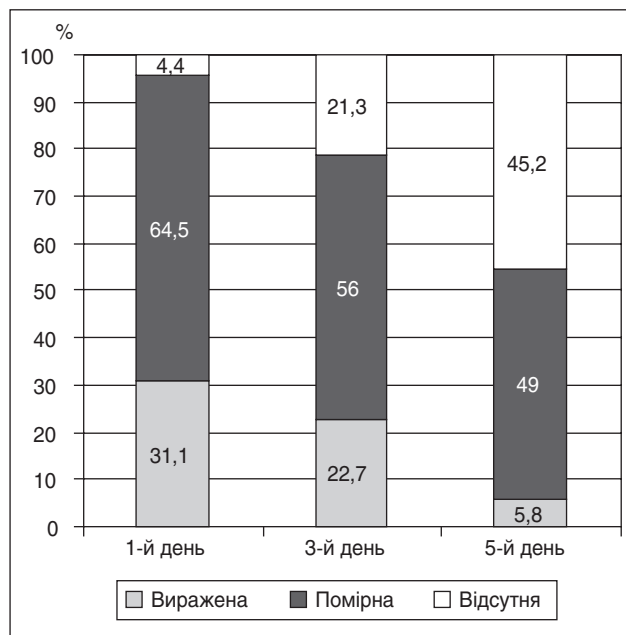
79,5 % пацієнтів основної групи мали виражену гіперемію, що значно перевищувало показник контрольної групи — 31,1 %. Помірна гіперемія була зафіксована у 20 % хворих основної групи та у 64,5 % хворих контрольної групи. Почервоніння не спостерігалось відповідно у 0,5 та 4,4 % пацієнтів.

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 12,6 та 21,3 %.

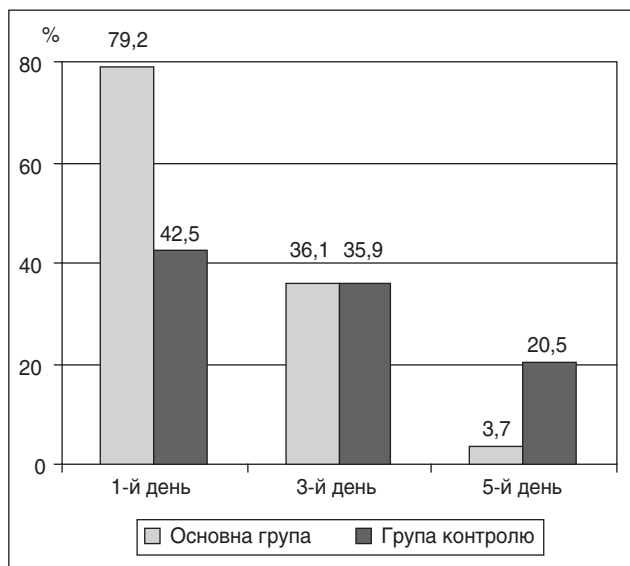
До 5-го дня терапії вираженість почервоніння задньої стінки глотки суттєво знизилася на тлі застосування Бріомосс Сільвер спрею. Виражена гіперемія



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



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

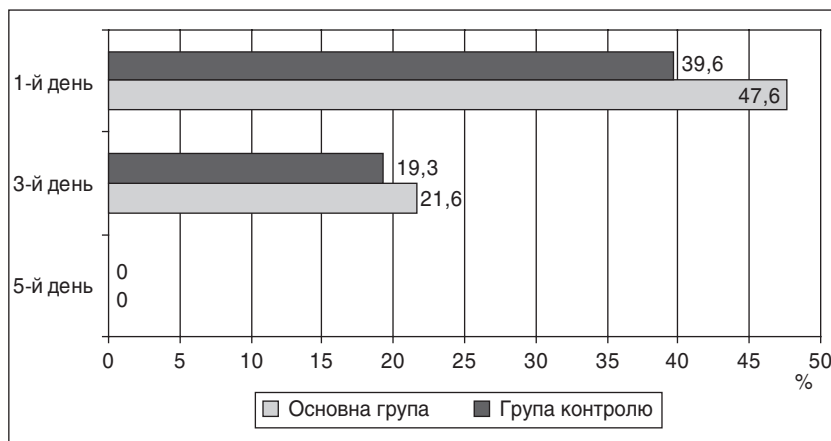


**Рисунок 5. Порівняльна динаміка регресування зернистості задньої стінки глотки у пацієнтів досліджуваних груп**

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 біоплівки, 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](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\\_ykpmdd\\_tonzylit\\_dd.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_ykpmdd_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.<sup>1</sup>, Койро О.О.<sup>2</sup>, Богданова С.С.<sup>3</sup>, Булгакова М.С.<sup>4</sup>, Георгіца К.М.<sup>5</sup>, Ільків О.Б.<sup>6</sup>, Кавка О.Р.<sup>7</sup>, Кміть О.З.<sup>8</sup>, Кухар О.В.<sup>9</sup>, Любецька В.І.<sup>9</sup>, Малейко В.В.<sup>10</sup>, Матюхіна І.А.<sup>11</sup>, Медведська К.О.<sup>12</sup>, Павчак Н.Б.<sup>13</sup>, Перчеклій К.А.<sup>14</sup>, Семенчук В.В.<sup>15</sup>, Сотніченко Я.О.<sup>16</sup>, Томащук У.М.<sup>17</sup>, Цвинда Н.І.<sup>18</sup>, Шаліманова М.Є.<sup>19</sup>

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

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

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

<sup>4</sup>Медичний центр «Здорова нація», м. Дніпро, Україна

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

<sup>6</sup>Поліклініка Пустомитівської центральної районної лікарні, м. Пустомити, Львівська область, Україна

<sup>7</sup>КНП «2-а міська поліклініка», м. Львів, Україна

<sup>8</sup>Поліклініка Мостиської комунальної центральної районної лікарні, м. Мостиська, Львівська область, Україна

<sup>9</sup>Дитяча міська поліклініка № 5, м. Одеса, Україна

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

<sup>11</sup>КНП «Дитяча поліклініка Чорноморської лікарні», м. Чорноморськ, Одеська область, Україна

<sup>12</sup>Амбулаторія загальної практики — сімейної медицини, с. Стрижавка, Вінницька область, Україна

<sup>13</sup>Поліклініка Городенківської центральної районної лікарні, м. Городенка, Івано-Франківська обл., Україна

<sup>14</sup>Дитяча міська поліклініка № 6, м. Одеса, Україна

<sup>15</sup>Уланівська районна лікарня Хмельницької центральної районної лікарні, с. Уланів, Вінницька обл., Україна

<sup>16</sup>Чернігівська міська сімейна поліклініка № 2, м. Чернігів, Україна

<sup>17</sup>Філія Чернівецької міської дитячої поліклініки, м. Чернівці, Україна

<sup>18</sup>Поліклініка Уманської дитячої міської лікарні, м. Умань, Черкаська обл., Україна

<sup>19</sup>КНП «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<sup>®</sup> 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<sup>+</sup> T-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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 у 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 %), цефалоспорины — 257 (27,1 %), макроліди — 145 (15,4 %), карбапенеми — 3 (0,3 %). Серед призначень також були тетрацикліни — 2 (0,2%) та інші антибактеріальні засоби (фторхінолони, амікацин, поліміксин, метронідазол — 11 (1,2 %)). Для 136 (15,4 %) пацієнтів інформація про призначений антибіотик не була 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). Цефалоспорины 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 цефалоспоринов (цефазолін, цефалексин, цефепім, цефоперазон + сульбактам, цефотаксим, цефтріаксон + сульбактам) — у 14 (1,5 %). Антибактеріальні засоби застосовувалися в рекомендованих дозах, що коригувалися залежно від тяжкості захворювання і вікових характеристик пацієнтів. Інформація щодо тривалості застосування антибактеріальних засобів у днях зазначена в табл. 3.

Середня тривалість антибактеріальної терапії в основній групі становила  $6,55 \pm 0,07$  дня, у контрольній —  $6,11 \pm 0,11$  дня, статистично групи не 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 рази і цефалоспоринів — у 2,4 рази) і макролідів/азалідів (у 5,1 рази). Зокрема, на тлі застосування пробіотика частота формування ААД вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижувалась у пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням комбінації амоксициліну з клавулановою кислотою, у 2,4 рази (9,8 проти 23,2 %,  $p < 0,05$ ), цефіксиму — у

4,4 рази (3,9 проти 17,1 %,  $p < 0,05$ ). Ефективність щодо запобігання формуванню ААД була високою порівняно з контрольною групою і в пацієнтів, які застосовували амоксицилін (зниження частоти ААД відповідно у 2,7 рази: 4,5 проти 12,2 %), азитроміцин (зниження у 3,7 рази: 2,4 проти 9,1 %), цефіксим (зниження у 4,4 рази: 3,9 проти 17,1 %), цефподоксим (зниження у 2,5 рази: 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)
<b>Бета-лактамі антибіотики</b>			
<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)
<b>Макроліди/азаліди</b>			
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)
<b>Усі антибіотики (сумарно)</b>	<b>31 (5,5)*</b>	<b>32 (14,0)*</b>	<b>63 (7,9)</b>
<b>β-лактамі антибіотики, у тому числі:</b>	<b>29 (5,1)*</b>	<b>25 (10,9)*</b>	<b>54 (6,8)</b>
<b>Пеніциліни, зокрема:</b>	<b>20 (3,5)*</b>	<b>18 (7,9)*</b>	<b>38 (4,8)</b>
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)
<b>Цефалоспорины, зокрема:</b>	<b>9 (1,6)</b>	<b>7 (3,1)</b>	<b>16 (2,0)</b>
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)
<b>Карбапенеми, зокрема:</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
Меропенем	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Макроліди/азаліди, зокрема:</b>	<b>2 (0,4)*</b>	<b>7 (3,1)*</b>	<b>9 (2,2)</b>
Азитроміцин	2 (0,4)*	5 (2,2)*	7 (0,9)
Кларитроміцин	0 (0)	2 (0,9)	2 (0,25)
<b>Інші антибактеріальні засоби**</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>

**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)
<b>β-лактамі антибіотики, у тому числі:</b>	<b>6,1 (29/472)*</b>	<b>15,3 (25/163)*</b>	<b>8,5 (54/635)</b>
<b>Пеніциліни, зокрема:</b>	<b>7,2 (20/276)*</b>	<b>18,2 (18/99)*</b>	<b>10,1 (38/375)</b>
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)
<b>Цефалоспорины, зокрема:</b>	<b>4,6 (9/194)</b>	<b>11,1 (7/63)</b>	<b>6,2 (16/257)</b>
Цефіксим	3,9 (5/128)*	17,1 (6/35)*	6,8 (11/163)
Цефподоксим	6,7 (1/15)	16,7 (1/6)	9,5 (2/21)
Цефуросим	3,3 (1/30)	0 (0/13)	2,3 (1/43)
<b>Макроліди/азаліди, зокрема:</b>	<b>2,3 (2/86)*</b>	<b>11,9 (7/59)*</b>	<b>6,2 (9/145)</b>
Азитроміцин	2,4 (2/82)	9,1 (5/55)	5,1 (7/137)
<b>Інші антибактеріальні засоби</b>	<b>0 (0/7)</b>	<b>0 (0/7)</b>	<b>0 (0/14)</b>

**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 клаустриді 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 субтилізіну 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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. Kopač 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: docbektova59@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  
 Tsynda 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. Beketova<sup>1</sup>, O.O. Koירו<sup>2</sup>, S.S. Bohdanova<sup>3</sup>, M.S. Bulhakova<sup>4</sup>, K.M. Heorhitsu<sup>5</sup>, O.B. Il'kiv<sup>6</sup>, O.R. Kavka<sup>7</sup>, O.Z. Kmit<sup>8</sup>, O.V. Kukhar<sup>9</sup>, V.I. Liubetska<sup>9</sup>, V.V. Maleiko<sup>10</sup>, I.A. Matiukhina<sup>11</sup>, K.O. Medvedska<sup>12</sup>, N.B. Pavchak<sup>13</sup>, K.A. Percheklii<sup>14</sup>, V.V. Semenchuk<sup>15</sup>, Y.O. Sotnichenko<sup>16</sup>, U.M. Tomashiuk<sup>17</sup>, N.I. Tsynda<sup>18</sup>, M.Y. Shalimanova<sup>19</sup>

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

<sup>2</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

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

<sup>4</sup>Medical Center "Healthy Nation", Dnipro, Ukraine

<sup>5</sup>Outpatient Clinic 4 of the Dnipro Primary Health Care Center 10, Dnipro, Ukraine

<sup>6</sup>Polyclinic of the Pustomyty Central District Hospital, Pustomyty, Lviv Region, Ukraine

<sup>7</sup>Municipal Non-Commercial Enterprise "City Polyclinic 2", Lviv, Ukraine

<sup>8</sup>Polyclinic of the Mostyska Communal Central District Hospital, Mostyska, Lviv Region, Ukraine

<sup>9</sup>Children's City Polyclinic 5, Odesa, Ukraine

<sup>10</sup>Outpatient Clinic 2 of the Primary Health Care Center 3, Vinnytsia, Ukraine

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

<sup>12</sup>Outpatient Clinic of General Practice — Family Medicine, Stryzhavka, Vinnytsia Region, Ukraine

<sup>13</sup>Polyclinic of the Horodenka Central District Hospital, Horodenka, Ivano-Frankivsk Region, Ukraine

<sup>14</sup>Children's City Polyclinic 6, Odesa, Ukraine

<sup>15</sup>Ulaniv District Hospital of the Khmilnyk Central District Hospital, Ulaniv, Vinnytsia Region, Ukraine

<sup>16</sup>Chernihiv City Family Polyclinic 2, Chernihiv, Ukraine

<sup>17</sup>Branch of the Chernivtsi City Children's Polyclinic, Chernivtsi, Ukraine

<sup>18</sup>Polyclinic of the Uman Children's City Hospital, Uman, Cherkasy Region, Ukraine

<sup>19</sup>Municipal Non-Commercial Enterprise "Cherkasy Primary Health Care Center 1", Cherkasy, Ukraine

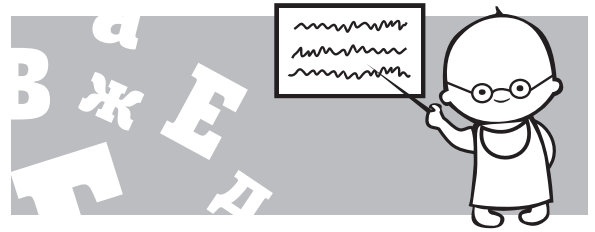
### Efficacy of *Bacillus clausii* UBBC-07 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children

**Abstract.** The effectiveness of the oral suspension Probee<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> DUO





УДК 616.5-002:615.26]-085

Няньковська О.С.<sup>1,2</sup>, Няньковський С.Л.<sup>1,2</sup>, Городиловська М.І.<sup>1</sup>, Камуть Н.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Інститут наук про здоров'я, Медичний коледж Жешувського університету, м. Жешув, Польща

## Значення дисфункції шкірного бар'єра при atopічному дерматиті та можливості її корекції

**Резюме.** Атопічний дерматит (АД) — це хронічний рецидивуючий екзематозний дерматоз, який уражає до 20 % дітей та 10 % дорослих. Патологія передбачає взаємодію між дисфункціональним шкірним бар'єром та спотвореною вродженою й набутою імунною реакцією 2-го типу з невідповідною активацією клітин Th2 і вроджених лімфоїдних клітин 2-го типу. Порушення шкірного бар'єра при АД включає аномалії ороговілої оболонки, ліпідних ламелей, щільних з'єднань, мікробіому, що також може бути і на шкірі без уражень АД, таким чином, припускається, що дефекти епідермального бар'єра передують розвитку клінічних проявів АД і, зрештою, інших пов'язаних алергічних захворювань. Численні фактори, включно з імунною дисрегуляцією, дефектами диференціації термінального епітелію, як-от відсутність філагрину, дефіцитом антимікробних пептидів, зміненням складом міжклітинних ліпідів рогового шару та зміненням мікробіомом шкіри, спричиняють дефекти шкірного бар'єра. Пом'якшувальні засоби відіграють ключову роль у профілактиці, лікуванні й підтриманні ремісії АД. Крем Бепантен® Сенсідерм має спеціальну формулу без гормонів, яка полегшує симптоми АД легкого та помірного ступенів тяжкості шляхом відновлення пошкодженого шкірного бар'єра.

**Ключові слова:** шкірний бар'єр; філагрин; корнеодесмосоми; ліпідні ламелі; atopічний дерматит; емолієнти; крем Бепантен® Сенсідерм

Атопічний дерматит (АД) — це хронічний рецидивуючий екзематозний дерматоз, який уражає до 20 % дітей та 10 % дорослих [1, 2], причому у 45 % випадків дебют захворювання відбувається протягом перших 6 місяців життя [1]. Згідно з дослідженням Global Burden of Disease, його поширеність зривалася стабільною протягом 1997–2017 років у розвинутих західних країнах, тоді як у країнах, що розвиваються, вона все ще зростає, що пов'язано зі збільшенням індустріалізації [2].

Сімейний анамнез АД є найсильнішим ідентифікованим фактором ризику, оскільки спадковість АД оцінюється приблизно в 75 % [3, 4]. Поліморфізми генів імунної відповіді включають зміни в сигнальному шляху Т-хелперів (Th) 2-го типу та інших пов'язаних з імунною системою факторів, як-от інтерлейкін (IL)-31, IL-33, стромальний лімфоетин тимуса (TSLP) та його рецептори, Toll-подібний рецептор (TLR) 2 і високоафінний рецептор IgE [5]. Гени, що кодують білки

шкірного бар'єра, також були причетні до розвитку АД [6]. Мутації гена філагрину є найсильнішим фактором ризику (у 3–5 разів вищий ризик розвитку АД) [4, 7, 8] і можуть бути початковим кроком розвитку як АД, так і інших atopічних захворювань [1, 5, 9].

Патологія передбачає взаємодію між дисфункціональним шкірним бар'єром та спотвореною вродженою й набутою імунною реакцією 2-го типу [4, 5, 10] з невідповідною активацією клітин Th2 і вроджених лімфоїдних клітин 2-го типу (ILC2) [11], особливо в гострій фазі, з продукцією IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31 [12, 13]. Згодом, після тривалої активації клітин Th2, Th22 і, меншою мірою, Th17, відбувається активація Th1 [4, 5, 11, 12], а при хронічних ураженнях спостерігається збільшення клітин Th1, інтерферону  $\gamma$ , IL-5, IL-12 та GM-CSF [10].

Основні імунні шляхи, що задіюються, відрізняються між різними етнічними групами та можуть дик-

тувати різні клінічні прояви: більш висока активація Th2/Th22 у європейських американців [14], сильніші шляхи Th17/Th22 в азіатів, ослаблена активація Th1/Th17 в афроамериканців і сильний перекид Th17 у дітей з раннім початком АД [15, 16].

АД часто асоціюється з іншими супутніми atopічними захворюваннями, причому зростає кількість доказів того, що дефекти шкіри можуть провокувати подальші atopічні прояви шляхом посилення проникнення алергену через дефектний епідерміс та спотворення імунної відповіді 2-го типу, що викликає IgE-опосередковану сенсibiliзацію до харчових алергенів і алергенів навколишнього середовища, а це робить людей схильними до інших atopічних захворювань, які об'єднують у так званий atopічний марш [1].

Однак, оскільки гіперреактивність імунної відповіді при АД наявна не у всіх пацієнтів [17, 18], необхідне було додаткове пояснення патогенезу цього захворювання. Щоб розрізнити різні імунологічні стани, АД часто поділяють на дві підкатегорії, які називаються «неatopічний АД» та «справжній АД» на основі того, чи є у пацієнта підвищений рівень IgE, що є ознакою імунної гіперреактивності [18, 19]. Справжній АД асоціюється з розвитком харчової алергії, астми та алергічного риніту (atopічний марш) [18, 20].

## Шкірний бар'єр при АД

Шкіра забезпечує чудовий бар'єр для запобігання проникненню патогенів і алергенів, мінімізуючи фізичні та хімічні впливи і контролюючи нормальну невідчутну втрату води [1, 21, 22]. Шкірний бар'єр складається з рогового шару (РШ; повітряно-рідинний бар'єр), щільних з'єднань (рідина — рідина), клітин Лангерганса і клітин вродженого імунітету (імунологіч-

ний бар'єр) та мікробіому (біологічний бар'єр) [23, 24]. Хімічні та фізичні властивості рогового шару і щільних з'єднань контролюють проникнення шкідливих речовин навколишнього середовища, тоді як конкурентний мікробіом та взаємодія між вродженою та набутою імунною системами забезпечують негайний і тривалий захист від патогенів [25]. Порушення шкірного бар'єра при АД включає аномалії ороговілої оболонки, ліпідних ламелей, щільних з'єднань, мікробіому (рис. 1), що також може бути і на шкірі без уражень АД, таким чином, припускається, що дефекти епідермального бар'єра передують розвитку клінічних проявів АД [26] і, зрештою, інших пов'язаних алергічних захворювань.

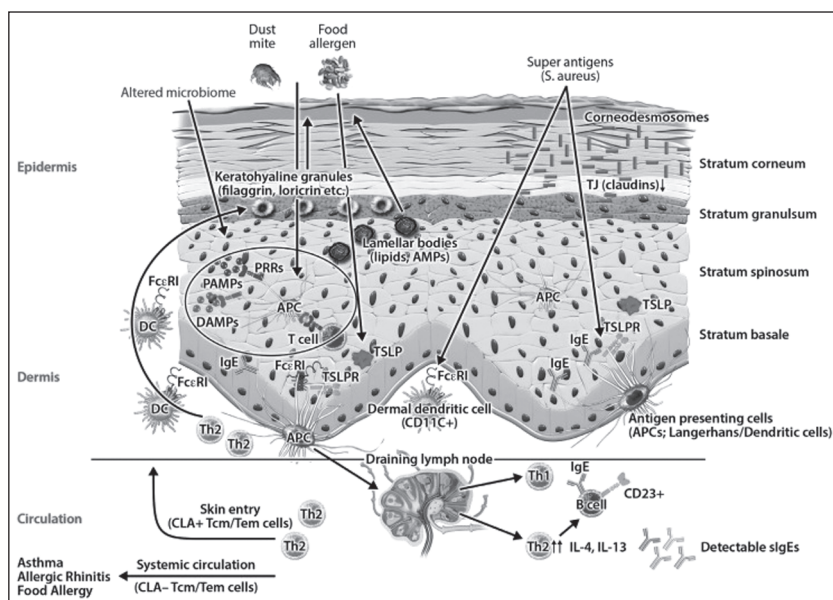
## Роговий шар при АД

РШ, що складається з безперервного шару збагачених білком клітин (корнеоцитів), з'єднаних корнеодесмосомами, вбудованих у внутрішньоклітинний матрикс багатшарових організованих ліпідів (рис. 2) [21], є головним бар'єром проти проникнення зовнішніх агентів. Він обмежує колонізацію патогенів через низький вміст води, кислий рН, резидентну мікрофлору й поверхневі антимікробні ліпіди та пептиди [21, 28].

Корнеоцити утворюють ороговілу оболонку, міцну білково-ліпідну полімерну структуру [21], що складається з інволюкрину, лорикрину, малих білків, багатих на пролін (SPRP), енвоплакіну, периплакіну та інгібітора цистеїнової протеази А, які «зшиваються» трансглутаміназою [29]. Внутрішня поверхня ороговілої оболонки пов'язана з внутрішньоклітинними кератиновими філаментами [22], а інволюкрин, енвоплакін і периплакін зовнішньої поверхні утворюють ковалентні ефірні зв'язки з ω-гідроксицерамідами в міжклітинному ліпідному цементі [21, 22]. Зовнішній ліпідний подвійний шар плазматичної мембрани замінюється шаром ацилцерамідів, утворюючи ліпідну оболонку корнеоцитів [30].

Площа поверхні корнеоцитів при АД у пошкодженій шкірі значно менша [31]. Утворюються білки ороговілої оболонки, як-от лорикрин, інволюкрин і SPRP3 (і їх кодуючі гени) [32–37], трансклюючи дуже пізній початок кінцевого диференціювання в зернистих кератиноцитах [34]. Крім того, відсутність або низький рівень SPRP, що спеціалізуються на перехресних зв'язках лорикринів, відповідає за двошарову дезорганізацію [32, 35] та корелює зі свербжем та супутньою астмою [32].

**Філагрин (FLG)** — це білок, який агрегує кератинові нитки та утворює щільні пучки в цитоскелеті кератиноцитів, таким чином сприяючи руйнуванню та сплюсненню корнеоцитів [7, 38, 39]. Після деградації FLG вивільняє гігроскопічні амінокислоти та інші молекули, зокрема трансуроканову кислоту та піролідон-5-карбонову



**Рисунок 1. Порушення шкірного бар'єра при АД [27]. Численні фактори, включно з імунною дисрегуляцією, дефектами диференціації термінального епітелію, як-от відсутність філагрину (FLG), дефіцитом антимікробних пептидів (AMP), зміненним складом міжклітинних ліпідів рогового шару та зміненним мікробіомом шкіри, спричиняють дефекти шкірного бар'єра**

кислоту, які разом з іонами натрію та хлориду, сечовиною та лактатом утворюють природний зволожуючий фактор (NMF). Це важливо для низького рН шкіри, кислого епідермального градієнта рН, гідратації шкіри, ультрафіолетового захисту та цілісності епідермального бар'єра [7, 38, 39]. FLG спричиняє дезорганізацію кератинових ниток, зниження рівня NMF, порушення навантаження на пластинчасте тіло та аномальну архітектуру пластинчастого подвійного шару [38, 40, 41].

Варіанти втрати функцій FLG викликають ichthyosis vulgaris, який проявляється ксерозом, лущенням, пілярним кератозом, долонною та підшовною гіперлінійністю та сильним зв'язком з atopічними розладами [42]. Кілька мутацій втрати функцій у гені FLG виникають переважно при АД [6, 8, 43]. Мутації FLG наявні у 7–10 % європейців, частіше в популяції Північної Європи [38, 43], ніж у Східній і Південній Європі [44–46], та з різними частотами та мутаціями, зареєстрованими в інших етнічних групах [47].

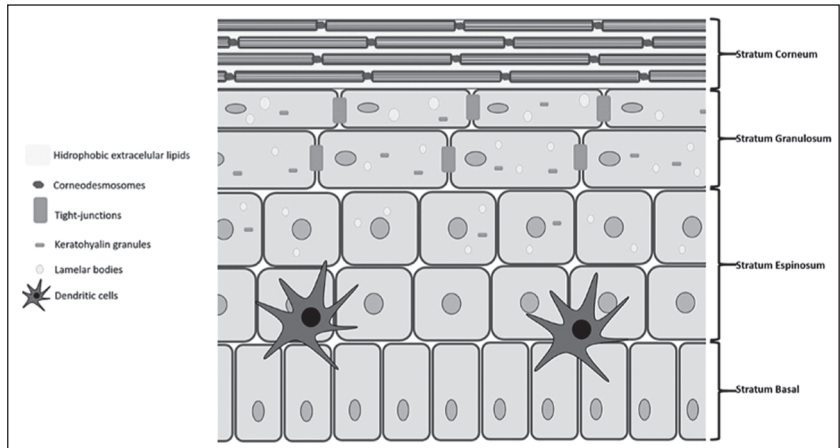
Мутації FLG особливо пов'язані з раннім початком АД [8, 44, 48], гіперлінійністю долонь [39, 49], деякі варіанти пов'язані з помірним або тяжким АД [44, 47], а експресія FLG обернено корелює з тяжкістю АД [32]. Також статус NMF та FLG корелює з гіперлінійністю долонь при АД від середнього до важкого ступеня [39].

Вік початку сильно корелює зі статусом FLG, що вказує на дисфункцію шкірного бар'єра як потенційну причину atopічного розладу [8]. Пацієнти з АД та харчовою алергією мають нижчі рівні продуктів розпаду FLG у неуразеній шкірі [50], а мутації FLG створюють підвищений ризик алергічної сенсibiлізації у дітей з екземою [44] та підвищений ризик астми, алергічного риніту та харчової алергії. Це свідчить про те, що дисфункція шкірного бар'єра може посилити черезшкірний вплив алергену, подальший розвиток сенсibiлізації та прояв алергічної відповіді через бар'єри інших органів (слизова оболонка носа, кон'юнктиви та порожнини рота, травний тракт, легені) [39, 40, 51, 52].

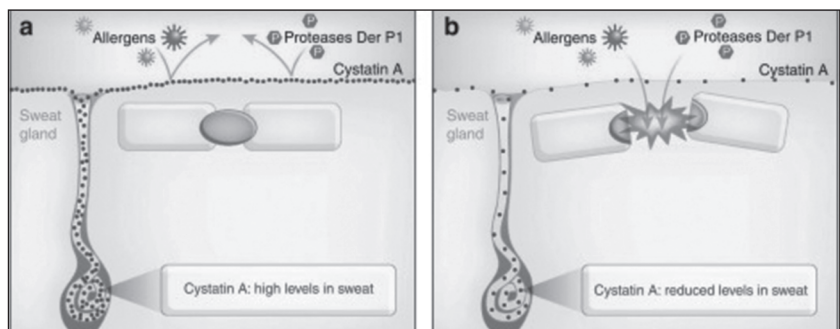
Фактично прозапальні цитокіни, а саме IL-4, також викликають дефіцит філагрину при АД [37]. Дупілумаб, людське моноклональне антитіло, спрямоване проти  $\alpha$ -субодиниці рецептора IL-4, спільного для IL-4 та IL-13 [53], індукує збільшення FLG, а також інших маркерів порушення бар'єра, а саме LOR, клаудинів та ELOVL3, вже на 4-му тижні терапії

[54]. Подібний ефект було виявлено в інгібіторів янускінази (JAK) і перорального подвійного інгібітора JAK/тирозинкінази селезінки, що поліпшувало епідермальну гіперплазію разом із пригніченням шляхів цитокінів Th2, Th17/Th22 і Th1 [55].

Корнеодесмосоми є основною міжклітинною адгезивною структурою РШ та забезпечують міцність корнеоцитів [56, 57]. Їх позаклітинні частини містять два десмосомальних кадгерини, десмоглеїн 1 і десмоколін 1, та корнеодесмозин (основну конституційну відмінність десмосом) [56, 58]. Ген CDSN знижується в шкірі



**Рисунок 2. Шкірний бар'єр. Роговий шар складається з безперервного шару корнеоцитів, з'єднаних корнеодесмосомами, вбудованих у міжклітинний матрикс із багатшарових організованих ліпідів. Пластинчасті тільця, наявні в кератиноцитах верхнього остистого та зернистого шарів, містять попередники ліпідів, які виділяються на межі з роговим шаром. Усередині зернистого шару щільні з'єднання перекривають парацелюлярний шлях, щоб зменшити проникність епітелію. Епідермальні дендритні клітини забезпечують зв'язок між вродженою та набутою імунною системою. Клітини Лангерганса подовжують свої дендритні відростки, щоб поглинати антигени навколишнього середовища на зовнішній стороні щільних контактів, а потім мігрують до регіонарних лімфатичних вузлів, де відбувається презентація антигену лімфоцитам [1]**



**Рисунок 3. Інгібітори протеази захищають епідермальний бар'єр від руйнування екзогенними протеазами [62]. У нормальній шкірі (панель a) інгібітор протеази цистатин А (чорні крапки) виділяється з потом і потрапляє на поверхню шкіри, утворюючи захисний шар. Екзогенні протеази, наприклад, кліщів домашнього пилу (Der P1) пригнічуються захисним шаром цистатину А і, як наслідок, не можуть руйнувати корнеодесмосоми (темно-сірі сфери), які з'єднують корнеоцити (світло-сірі прямокутники) рогового шару. При АД (панель b) змінена експресія цистатину А призводить до неповного захисного бар'єра проти активності екзогенних протеаз, що призводить до руйнування епідермального бар'єра та проникнення потенційного алергену, зокрема Der P1**

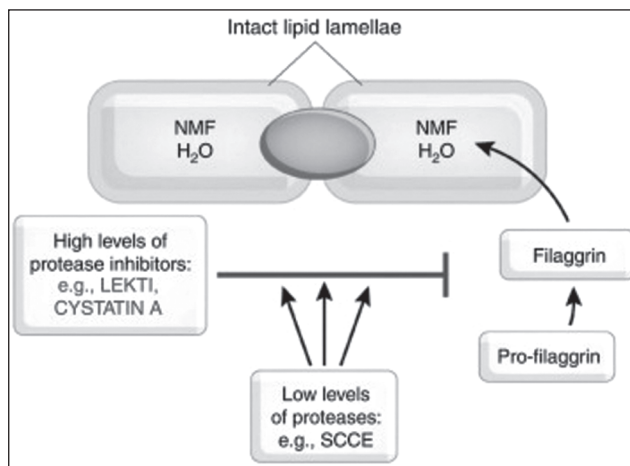


з АД [34, 59], але цілісність корнеодесмосоми та експресія гена CDSN також можуть модулюватися цитокинами Th2 (IL-4, IL-13, IL-22, IL-25 та IL-31) [59]. У шкірі мишей та культивованих кератиноцитах людини IL-4 зменшує кількість корнеодесмосом і знижує експресію десмоглеїну 1 [60].

Екзогенні та ендогенні протеази контролюють розщеплення корнеодесмосом (рис. 3). Калікреїнов'язані пептидази (KLK) і катепсина, що виробляються кератиноцитами, беруть участь у розщепленні з'єднань корнеодесмосом [56–58], тоді як інгібітори протеази, як-от лімфоцитопілітальний інгібітор типу Kazal (LEKTI), кодований геном інгібітора серинової протеази Kazal типу 5 (SPINK5), пригнічують KLK [9, 61].

Десквамація слідує за розщепленням корнеодесмосоми залежно від рН. У глибокому РШ нейтральний рН забезпечує сильну взаємодію LEKTI і KLK та запобігає розщепленню корнеодесмосом. Однак, оскільки рН знижується в поверхневому РШ, LEKTI/KLK дисоціюють, сприяючи деградації та десквамації корнеодесмосом [57, 58].

Поліморфізм SPINK5 пов'язаний з АД у певних популяціях [63–65]. АД пов'язаний з підвищеною активністю серинових протеаз [66, 67], активність яких корелює із загальним IgE сироватки та еозинофілією периферичної крові [67]. Крім того, оскільки KLK5



**Рисунок 4. Структура епідермального бар'єра [62].** Високодиференційовані сплюснені кератиноцити, корнеоцити (сірі прямокутники), є будівельними блоками епідермального бар'єра. Вони містять природний зволожуючий фактор, отриманий з профілаггину, суміші гігроскопічних сполук, які допомагають підтримувати гідратацію шкіри. Водостійкий шар ліпідних ламелей (світло-сірий) охоплює корнеоцити, запобігаючи втраті води та перешкоджаючи проникності бар'єра. Корнеоцити утримуються разом корнеодесмосомами (темно-сірими сферами), цілісність яких залежить від суміші протеаз та інгібіторів протеаз. Баланс між експресією та активністю протеаз, як-от KLK7 (SCCE), і інгібіторів протеаз, як-от LEKTI і цистатин А, визначає швидкість десквамації (виділення кератиноцитів) і, отже, товщину бар'єра. За звичайних умов бар'єр руйнується лише у верхніх шарах РШ, створюючи пружний проникний бар'єр, який запобігає проникненню алергенів

посилює експресію мРНК TSLP, відсутність LEKTI також пов'язана з гіперекспресією в кератиноцитах TSLP [68], цитокіна, який посилює перекид Th2 не тільки під час процесу сенсibilізації, але й під час запальної петлі, яка підтримує АД.

Міжклітинні ліпіди, які становлять 10–15 % загальної маси РШ, утворюють позаклітинний матрикс РШ із щільно упакованими ліпідними шарами (ліпідними пластинками) [29, 30], які контролюють утримання води в РШ та запобігають проникненню алергенів (рис. 4) [69].

Ліпідні ламелі утворюються еквімолярним співвідношенням холестерину (25 %), вільних жирних кислот (ВЖК; 10–15 %) і керамідів (45–50 %) [30, 70, 71]. Також входить 5 % сульфату холестерину та невеликий відсоток видів тріацилгліцерину [22, 69]. Неправильне співвідношення ліпідів призводить до дисфункції шкірного бар'єра [29, 72]. Тому холестерин, кераміди та ВЖК повинні надходити в адекватному співвідношенні, щоб відновити порушення бар'єра. На гостро пошкодженій шкірі місцеве застосування одного або двох із трьох ключових ліпідів фактично затримує відновлення бар'єра, тоді як місцеві еквімолярні суміші нормалізують швидкість відновлення [70].

Глюкозилкераміди, сфінгомелін і фосfolіпіди, що зберігаються в пластинчастих тільцях всередині кератиноцитів верхнього остистого і гранульозного шарів, є попередниками цих ліпідів РШ [71]. На межі РШ пластинчасті тільця зливаються з клітинною мембраною і секретують ці попередники ліпідів у позаклітинний простір, а також β-глюкоцереброзидазу, кислу сфінгомеліназу та фосfolіпазу А, які далі метаболізуються, утворюючи кераміди та ВЖК [29, 71]. Кераміди містять переважно дуже довгі ланцюги жирних кислот, пов'язані через амід із ланцюгом сфінгозину [72], і містять значну кількість високогідрофобних ω-етерифікованих керамідів, розташованих у пластинчастих мембранах, які контролюють утримання води [73]. Сульфат холестерину розщеплюється стеролсульфатазою до холестерину [74]. Зменшення довжини ланцюгів керамідів та ВЖК [73, 75] створює коротший і менш конденсований керамід, мембрани з більш високою водонепроникністю [76]. Це може бути пов'язано зі зміненою експресією елонгаз жирних кислот (ELOVL) [77], наприклад зниженою експресією ELOVL1, ELOVL3 і ELOVL6 в ураженій шкірі [73, 78].

Підшкірні ліпіди (як кераміди, так і ВЖК) знижуються при АД (рис. 5) [75], і рівні керамідів значно корелюють із SCORAD та TEWL [79]. Зменшення ω-етерифікованих сфінгозинових керамідів жирних кислот у підшкірних клітинах пацієнтів з АД корелює з високим TEWL, сенсibilізацією до харчових алергенів і клінічними проявами харчової алергії [50].

Імунна відповідь, а саме цитокини Th2 (IL-4/IL-13) при АД, також відіграє негативну роль у метаболізмі керамідів [73, 79] шляхом зниження рівнів мРНК, що кодує сфінгомеліназу та глюкоцереброзидазу, і знижує експресію ELOVL1, ELOVL3 та ELOVL6 [75, 78, 80].

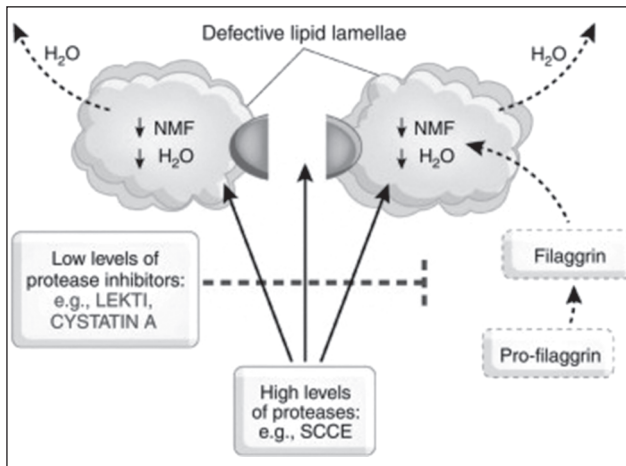
Ці дефекти ліпідного бар'єра пов'язані з АД як у дітей, так і у дорослих. Однак деякі медіатори, пов'язані



з ліпідами, як-от жирна ацил-КоА-редуктаза 2 і 2-гідроксилаза жирних кислот, переважно знижуються при малюкової формі АД [15].

**Щільні з'єднання (ЩЗ)** — це з'єднання між клітинами, розташовані в зернистому шарі, які перекривають параселюлярний шлях, щоб зменшити проникність епітелію та обмежити рух молекул у міжклітинному просторі [9, 81], а саме води, іонів, білків, а також дендритів клітин Лангерганса [9, 26, 82]. ЩЗ утворюються трансмембранними білками (клаудинами, оклюдінами, молекулою адгезії з'єднання А та трицелюніном) і білками цитозольних бляшок (Zonula occludens (ZO)-1, ZO-2, ZO-3, білок мульти-PDZ домену 1, мембрано-асоційована гуанілаткіназа та цингулін) [83–85].

Епідерміс дуже багатий на клаудин-1 і клаудин-488, але їх рівні знижуються при АД, викликаючи дисфункцію бар'єра, що оцінюється меншим трансепітеліальним електричним опором і вищою параселюлярною проникністю [86, 87]. Миші зі значним зниженням клаудину-1 гинуть протягом першого дня життя через серйозний дефект епідермального бар'єра [88], змінений склад керамідів і недостатню обробку філагрину, підтверджуючи те, що дефектний гранульозний шар може призвести до аберрантного рогового шару [87, 89, 90]. Крім того, низькі рівні клаудину-1 у шкірі з ураженням АД [89, 90, 91] корелюють з аномальною епідермальною диференціацією та запаленням [87].



**Рисунок 5. Дефектний епідермальний бар'єр при АД [62].** Це бар'єр із поганою проникністю, який пропускає алергени та втрачає вологу. Зміни в гені *FLG*, що кодує профілаггрин, призводять до зниження або відсутності експресії філаггрину, що негативно впливає на структуру корнеоцитів (сірих) — «цеглинок». Рівні природного зволожуючого фактора (NMF), отриманого з філаггрину, також впливають негативно, що призводить до зниження здатності корнеоцитів утримувати воду та супутнього підвищення рН. Підвищений рН сприяє активності серинової протеази та пригнічує ферменти, що беруть участь у синтезі ліпідних пластин (світло-сірі). Генетичні зміни в генах, що кодують *SCCE* (*KLK7*), *LEKTI* (*SPINK5*) і *цистатин А* (*CSTA*), призводять до підвищеної активності протеази, яка бере участь у десквамації — розщепленні з'єднань корнеодесмосом (темно-сірих сфер) між корнеоцитами, аналогічно «ржавінню»

Варіанти гена клаудину-1 (*CLDN1*) були пов'язані з ризиком АД в афроамериканській когорті [26, 86], з раннім початком АД в ефіопській когорті [92] та АД зі специфічним IgE до цвілі навколишнього середовища [93]. Також є докази того, що рівні клаудину-4, клаудину-23 і ZO-1 можуть бути знижені у деяких пацієнтів з АД [86, 91].

ЩЗ також мають вирішальне значення для стримування поширення вірусів, а зниження клаудину-1 підвищує сприйнятливості до інфекції вірусу простого герпесу 1 (*HSV-1*) [94].

Епідермальний імунологічний бар'єр включає як клітинний, так і гуморальний компоненти. Резидентні клітини шкіри мають велику групу спостережних рецепторів, які розпізнають патогени та інші ушкодження і активують вроджений імунітет за допомогою вироблення цитокінів, хемокінів та рекрутування нейтрофілів, моноцитів, макрофагів, дендритних клітин (ДК) і Т-лімфоцитів, які потім будуть залучені до набутої імунної відповіді [25].

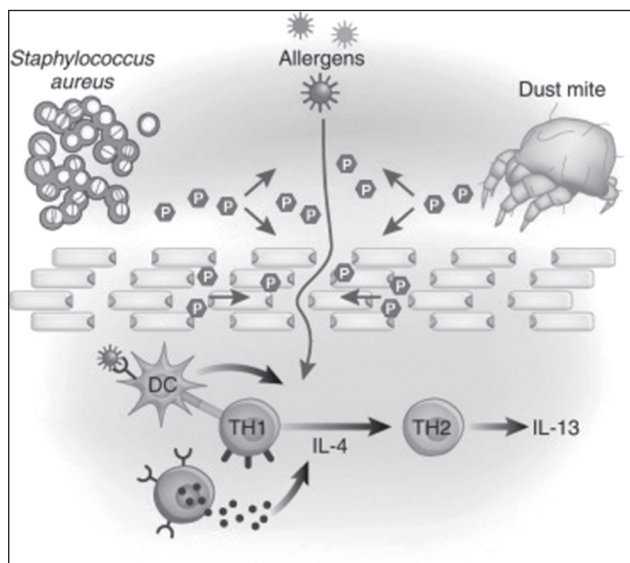
Кератиноцити несуть мембранні та цитозольні рецептори розпізнавання патогенів (PRR), а саме TLR, RIG-I-подібні рецептори, NOD-подібні рецептори та рецептори ДНК [25, 95], які розпізнають асоційовані з патогенами молекулярні структури (PAMP), як-от бактеріальні ліпополісахариди або вірусна РНК, і пов'язані з пошкодженням молекулярні структури (DAMP), а саме гіалуронова кислота, білки теплового шоку, окиснені ліпіди або ліпопротеїни [25, 81, 96]. Після активації PAMP або DAMP кератиноцити виробляють антимікробні пептиди та запальні цитокіни [25, 96], а саме дефензини, кателіцидини, протеїни S100, рибонуклеази та дермцидин з широким спектром дії проти бактерій, вірусів, грибків і паразитів. Вони також мають імуномодулюючі властивості та беруть участь у підтримці шкірного бар'єра [97]. Людські β-дефензини (HBD) і кателіцидини (LL-37) підвищуються при інфекції шкіри, запаленні або рани, але їх експресія нижча при АД [98, 99]. Крім того, Th2-похідні цитокіни пригнічують експресію HBD [99, 100] з TSLP, інгібуючи HBD-2 через JAK2/STAT3-залежний шлях [98]. Нижча експресія LL-37, HBD-2 і HBD-3 в ураженій шкірі асоціюється з екземою herpeticum та бактеріальними інфекціями шкіри [98, 101], і сприйнятливості до останніх ще більше посилюється через зниження рівня дермцидину в поті хворих на АД [102].

Епідермальні ДК, а саме клітини Лангерганса (LC), мають подібні PRR, які після активації індують подовження дендритів для поглинання антигенів, перш ніж бар'єри ЩЗ знову закривають міжклітинний простір [82]. Потім ДК мігрують до регіонарних лімфатичних вузлів, де вони представляють антиген лімфоцитам [103]. Таким чином, вроджена імунна система створює ефективний захист від патогенів та ініціює адаптивну імунну відповідь [95]. Дермальні вроджені лімфоїдні клітини (ILC) також сприяють природному імунному захисту та зв'язку з набутою імунною відповіддю [104], але при АД існує дуже значне переважання IL-5/IL-13, що продукує ILC (ILC2), викликаючи перехід до імунної відповіді 2-го типу [105, 106].

## Біологічний бар'єр та *Staphylococcus aureus* при АД

Шкірні коменсали є важливими для рівноваги мікробіому шкіри та активації резидентних Т-клітин і кератиноцитів, оскільки вони навчають їх боротися зі шкірними патогенами [107]. При АД ця рівновага порушується і значно порушує біологічний бар'єр та посилює інфекційні ускладнення [108, 109].

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) колонізує шкіру при АД, що суттєво корелює з активністю захворювання [110]. Фактори ризику для колонізації *S. aureus* включають зниження рівня філагрину та продуктів його розпаду, зниження рівня коагулазонегативного стафілококу, зміну ліпідного профілю, дефіцит антимікробних пептидів та надмірну експресію цитокінів Th2 [111–114], оскільки IL-4 та IL-13 знижують регуляцію LL-37 і HBD-3 [112]. Крім того, менша кількість коагулазонегативних стафілококів, таких як *S. epidermidis* і *S. hominis*, сприяє домінуванню *S. aureus* під час спалахів АД. Це можна змінити місцевим застосуванням коагулазонегативних штамів *Staphylococcus* та інших непатогенних бактерій [111, 115], які також зменшують показники SCORAD і свербіж, полегшують запалення шкіри [116]. Крім того, антимікробне або протизапальне лікування загострень АД також збільшує різноманітність мікробіому шкіри [115].



**Рисунок 6. Дефект епідермального бар'єра при АД [62].** Гіперактивність деградуючих протеаз (темно-сірі шестикутники), що знаходяться в епідермісі, та екзогенні протеази (темно-сірі шестикутники), наприклад, від кліщів домашнього пилу та *S. aureus*, полегшують розщеплення з'єднань корнеодесмосом. Це лише одна подія в руйнуванні епідермального бар'єра, який забезпечує проникнення алергенів. Дендритні клітини (DC), знайдені в дермі, поглинають і представляють ці алергени (темно-сірі зірочки) допоміжним Т-клітинам (TH) і рекрутують CD4+ Т-клітини (темно-сірі). Активовані ДК та IL-4, що експресуються CD4+ Т-клітинами, сприяють переключенню TH1 на TH2 з наступним вивільненням прозапальних цитокінів і підвищенням рівня IgE. Клінічним результатом такого типу реакції є атопія та астма

Екзотоксини *S. aureus* збільшують рівень прозапальних цитокінів та протеаз, які впливають на кератиноцити та різні імунні клітини шкіри при АД [112]. Токсин-1 синдрому токсичного шоку (TSST-1), стафілококові ентеротоксини (SEA, SEB, SEC, SED), ексfolіативні токсини (ETA та ETB) і лейкоцидин [117] поводяться як суперантигени та індуюють поліклональну проліферацію Т- і В-клітин і перемикають на IgE та вироблення алергенспецифічних IgE у В-клітинах слизової оболонки [112, 118], а SEB збільшує експресію IL-31, що впливає на свербіж, пригнічує диференціювання кератиноцитів та експресію філагрину [112].

*S. aureus* може порушувати толерантність до їжі та підвищувати харчову сенсibilізацію [119]. Назальне носійство *S. aureus* і колонізація шкіри частіше трапляються у дітей з АД та харчовою алергією, а також у пацієнтів з алергічним ринітом [120–122]. Колонізація MRSA пов'язана з вищим рівнем специфічного IgE до арахісу [123], а також підвищенням і постійним рівнем специфічного IgE до яєчного білка та арахісу, незалежно від тяжкості АД [119].

При АД порочне коло між інфекцією *S. aureus* та загостренням АД індуює TSLP і сприяє запаленню типу Th2/Th17, IgE-специфічній алергенній сенсibilізації та пошкодженню тканин [112].

Таким чином, колонізація *S. aureus* та дисбактеріоз при АД впливають на тяжкість захворювання (IgE анти-*S. aureus* токсини), ще більше порушують шкірний бар'єр (рис. 6), посилюють харчову сенсibilізацію, пригнічують індукцію оральної толерантності та сприяють алергічним реакціям в інших органах, які можна вважати рушіями атопічного маршу [119].

Пібивачи підсумки щодо патофізіології АД, зазначимо, що основною метою його лікування є зняття свербіжу, зменшення запалення та відновлення шкірного бар'єра.

Дисфункція шкірного бар'єра має вирішальне значення в патогенезі АД, тому пом'якшувальні засоби відіграють ключову роль у профілактиці, лікуванні й підтриманні ремісії. Рекомендовано застосовувати зволожувальні мийні засоби, що не подразнюють шкіру. Після купання шкіру пацієнта слід легкими рухами осушити та нанести зволожувальні засоби/емолієнти, щоб запобігти втраті вологи і пересушуванню шкіри [124].

Застосування зволожувальних засобів підвищує гідратацію шкіри. Емолієнти можуть самостійно зменшити запалення та тяжкість АД. Крім того, їх використання знижує кількість призначених протизапальних середників, необхідних для боротьби з хворобою. Вони також є важливим компонентом підтримуючого лікування та профілактики загострень [125].

Усі світові рекомендації щодо лікування атопічного дерматиту велику увагу приділяють зволожуючій терапії. Так, Європейські настанови щодо лікування АД у дорослих та дітей регламентують [126]:

- базисна терапія емолієнтами є основою лікування АД для зменшення симптомів та профілактики рецидивів;

- емолієнти краще наносити одразу після ванни чи душу, коли шкіра ще трохи волога;

— довгострокова підтримуюча терапія емоліентами (наприклад, двічі на тиждень) під час ремісії може продовжити тривалість періодів без рецидивів;

— емолієнти повинні призначатись у великій кількості (приблизно 250 г на тиждень);

— терапія емоліентами є ключовою в лікуванні АД у вагітних, і їй слід пропонувати вагітним жінкам з АД як базову щоденну терапію.

Настанови Національного інституту здоров'я і докональності допомоги (Великобританія) щодо лікування АД у дітей до 12 років [127]:

— емолієнти є основою лікування, і їх слід використовувати завжди, на всіх етапах лікування;

— дітям з atopічною екземою треба застосовувати емолієнти без ароматизаторів для щоденного зволоження;

— емолієнти повинні призначатись у великій кількості (від 250 до 500 г на тиждень);

— емолієнти потрібно призначати у більших кількостях і частіше, ніж інші види лікування.

Настанови щодо лікування АД у дорослих та дітей Американської академії дерматології [128]:

— емолієнти є основою лікування легкого ступеня тяжкості АД та частиною схеми лікування середнього та тяжкого ступенів АД;

— зволожуючі засоби можуть самі по собі трохи зменшити запалення та тяжкість АД;

— часте повторне застосування емолієнтів мінімізує сухість шкіри;

— застосування зволожуючих засобів одразу після купання підтримує належний рівень гідратації;

— зволожуючі засоби мають бути невід'ємною частиною лікування, оскільки існують переконливі докази того, що їх використання може зменшити тяжкість захворювання та потребу у фармакологічному втручанні.

Яким повинен бути ідеальний емолієнт?

Американська академія дерматології зазначає, що ідеальний емолієнт повинен бути:

— безпечним;

— ефективним;

— доступним;

— без барвників, віддушок, ароматизаторів та інших потенційно алергенних речовин;

— емолієнт повинен усувати дефекти шкірного бар'єра.

На фармацевтичному ринку України з'явилась новинка — крем Бепантен® Сенсідерм, який підходить для немовлят, дітей та дорослих, зокрема і вагітних, з проявами АД.

Крем Бепантен® Сенсідерм має спеціальну формулу без гормонів, яка полегшує симптоми АД легкого та помірного ступенів тяжкості шляхом відновлення пошкодженого шкірного бар'єра.

Відновлює шкіру трьома способами:

— ліпідно-ламелярна технологія містить спеціальну суміш шкірних ліпідів, які подібні до пластинчастих ліпідів шкіри; такі ліпіди інтегруються в шкіру та зв'язуються з ліпідами пошкодженої шкіри, заповнюючи прогалини та розташовуючись у правильно-

му порядку для відновлення природного шкірного бар'єра [129];

— містить 3,5% пантенол для поліпшення зволоження та відновлення шкірного бар'єра [124, 130];

— містить хумектанти (це тип зволожувачів, які складаються з гігроскопічних речовин, що допомагають роговому шару шкіри поглинати воду шляхом залучення води з дерми та вологого середовища в епідерміс) — декспантенол (провітамін В<sub>5</sub>), гліцерин, пентиленгліколь, натрію піролідонкабонат — та природні ліпіди, що зволожують шкіру [124].

Таким чином, розуміючи патофізіологічні механізми, що лежать в основі atopічного дерматиту, хронічного екзематозного захворювання, яке вражає до 20 % дітей та 10 % дорослих, основну увагу слід приділити дисфункції шкірного бар'єра, що проявляється у вигляді порушень рогового шару, ліпідних ламелів, щільних з'єднань і мікробіому шкіри. Ці порушення не тільки передують розвитку клінічних симптомів АД, але й можуть сприяти виникненню інших алергічних захворювань. Використання емолієнтів, зокрема клінічно дослідженого крему Бепантен® Сенсідерм, дозволяє завдяки спеціальній формулі відновити пошкоджений шкірний бар'єр, поліпшити зволоження шкіри, значно поліпшити якість життя пацієнтів, зменшуючи необхідність у фармакологічному лікуванні.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

- Gomes T, Calado R, Gonçalo M. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*. 2021;79:207-216. doi: 10.29021/spdv.79.3.1405.
- Laughter MR, Maymone MB, Mashayekhi S, Arents BW, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the GBD Study — 1990 to 2017. *Br J Dermatol*. 2020;184:304-9. doi: 10.1111/bjd.19580.
- Elmose C, Thomsen SF. Twin Studies of Atopic Dermatitis: Interpretations and Applications in the Filaggrin Era. *J Allergy*. 2015;2015:1-7. doi: 10.1155/2015/902359.
- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396:345-60. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
- Kim J, Kim BE, Leung DY. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
- Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5
- Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol*. 2016;42:1-8. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.002.
- Smieszek SP, Welsh S, Xiao C, Wang J, Polymeropoulos C, Birznieks G, et al. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status. *Sci Rep*. 2020;10:2721. doi: 10.1038/s41598-020-59627-7.
- De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol*. 2012;132:949-63. doi: 10.1038/jid.2011.435.
- Fujii M. Current understanding of pathophysiological mechanisms of atopic dermatitis: interactions among skin barrier dysfunction,



- immune abnormalities and pruritus. *Biol Pharm Bull.* 2020;43:12-9. doi: 10.1248/bpb.b19-00088.
11. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol.* 2019;28:756-68. doi: 10.1111/exd.13911.
  12. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32:606-13. doi: 10.20344/amp.11963.
  13. Grobe W, Bieber T, Novak N. Pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17:433-40. doi: 10.1111/ddg.13819.
  14. Nomura T, Wu J, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1840-52. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.022.
  15. Brunner PM, Israel A, Zhang N, Leonard A, Wen HC, Huynh T, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:2094-106. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.040.
  16. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnecki T, Huynh T, Tran G, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1639-51. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.013.
  17. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:150-8.
  18. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2009;129:1892-1908; doi: 10.1038/jid.2009.133.
  19. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-94.
  20. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6 Suppl):S118-27.
  21. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol.* 2008;17:1063-72. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x.
  22. Madison KC. Barrier Function of the Skin: "La Raison d'Être" of the Epidermis. *J Invest Dermatol.* 2003;121:231-41. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.
  23. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest.* 2012;122:440-7.
  24. Skabytska Y, Kaesler S, Volz T, Biedermann T. How the innate immune system trains immunity: lessons from studying atopic dermatitis and cutaneous bacteria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:153-6. doi: 10.1111/ddg.12843.
  25. Sun L, Liu W, Zhang L. The Role of Toll-Like Receptors in Skin Host Defense, Psoriasis, and Atopic Dermatitis. *J Immunol Res.* 2019;2019:1-13. doi: 10.1155/2019/1824624.
  26. Brandner J, Zorn-Kruppa M, Yoshida T, Moll I, Beck L, De Benedetto A. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers.* 2015;3:e974451. doi: 10.4161/21688370.2014.974451.
  27. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018 May;10(3):207-215.
  28. Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol.* 2007;29:3-14.
  29. Lee A-Y. Molecular Mechanism of Epidermal Barrier Dysfunction as Primary Abnormalities. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1194. doi: 10.3390/ijms21041194.
  30. Kubo A, Amagai M. Skin Barrier. In: Kang S, Amagai M, Bruckner A, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology.* 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2019: 206-31.
  31. Igawa S, Kishibe M, Honma M, Murakami M, Mizuno Y, Suga Y, et al. Aberrant distribution patterns of corneodesmosomal components of tape-stripped corneocytes in atopic dermatitis and related skin conditions (ichthyosis vulgaris, Netherton syndrome and peeling skin syndrome type B). *J Dermatol Sci.* 2013;72:54-60. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.05.004.
  32. Trzeciak M, Sakowicz-Burkiewicz M, Wesserling M, Dobaczewska D, Glen J, Nowicki R, et al. Expression of Cornified Envelope Proteins in Skin and Its Relationship with Atopic Dermatitis Phenotype. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:36-41. doi: 10.2340/00015555-2482.
  33. Trzeciak M, Olszewska B, Sakowicz-Burkiewicz M, Sokolowska-Wojdylo M, Jankau J, et al. Expression Profiles of Genes Encoding Cornified Envelope Proteins in Atopic Dermatitis and Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Nutrients.* 2020;12:862. doi: 10.3390/nu12030862.
  34. Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Chiricozzi A, Nograles KE, Shemer A, Fuentes-Duculan J, et al. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1235-44.e58. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.031.
  35. Carregaro F, Stefanini ACB, Henrique T, Tajara EH. Study of small proline-rich proteins (SPRRs) in health and disease: a review of the literature. *Arch Dermatol Res.* 2013;305:857-66. doi: 10.1007/s00403-013-1415-9.
  36. Kim BE, Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol.* 2008;126:332-7.
  37. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:7-12. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.012.
  38. Brown SJ, Irwin McLean WH. One Remarkable Molecule: Filaggrin. *J Invest Dermatol.* 2012;132:751-62. doi: 10.1038/jid.2011.393.
  39. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2020;124:36-43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008.
  40. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Shimizu A, Mizuno H, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1538-46.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.068.
  41. Vávrová K, Henkes D, Strüver K, Sochorová M, Školová B, Witting MY, et al. Filaggrin Deficiency Leads to Impaired Lipid Profile and Altered Acidification Pathways in a 3D Skin Construct. *J Invest Dermatol.* 2014;134:746-53. doi: 10.1038/jid.2013.402.
  42. Thyssen JP, Godoy-Gijon E, Elias PM. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol.* 2013;168:1155-66. doi: 10.1111/bjd.12219.
  43. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: Robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1361-70.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.03.
  44. Giardina E, Paolillo N, Sinibaldi C, Novelli G. R501X and 2282del4 Filaggrin Mutations Do Not Confer Susceptibility to Psoriasis and Atopic Dermatitis in Italian Patients. *Dermatology.* 2008;216:83-4. doi: 10.1159/000109365.
  45. Jurakic Tonic R, Kezic S, Jakasa I, Ljubojevic Hadzavdic S, Balic A, et al. Filaggrin loss-of-function mutations and levels of filaggrin degradation products in adult patients with atopic dermatitis in Croatia. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34:1789-94. doi: 10.1111/jdv.16232.
  46. González-Tarancón R, Sanmartín R, Lorente F, Salvador-Ruiz E, Hernández-Martín A, Rello L, et al. Prevalence of FLG loss-



- of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:98-102. doi: 10.1111/pde.1402.
47. Margolis DJ, Mitra N, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Kra-ya AA, Hoffstad O, et al. Association of Filaggrin Loss-of-Function Variants With Race in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1269-76. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1946.
48. Luukkonen T, Kiiski V, Ahola M, Mandelin J, Virtanen H, Pöyhönen M, et al. The Value of FLG Null Mutations in Predicting Treatment Response in Atopic Dermatitis: An Observational Study in Finnish Patients. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:456-63. doi: 10.2340/00015555-2578.
49. Lowe AJ, Lee B, Orchard D, King E, Abramson MJ, Allen KJ, et al. Palm reading and water divining: A cross-sectional study of the accuracy of palmar hyperlinearity and transepidermal water loss to identify individuals with a filaggrin gene null mutation. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1186-8. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.08.
50. Leung DYM, Calatroni A, Zaramela LS, LeBeau PK, Dyjack N, Brar K, et al. The nonlesional skin surface distinguishes atopic dermatitis with food allergy as a unique endotype. *Sci Transl Med.* 2019;11. doi: 10.1126/scitranslmed.aav2685.
51. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Fölster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2009;41:596-601. doi: 10.1038/ng.347.
52. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1203-9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.014.
53. Wu J, Guttman-Yassky E. Efficacy of biologics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20:525-38. doi: 10.1080/14712598.2020.1722998.
54. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:155-72. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022.
55. Pavel AB, Song T, Kim HJ, Del Duca E, Krueger JG, Dubin C, et al. Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1011-24. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.013.
56. Ishida-Yamamoto A, Igawa S. The biology and regulation of corneodesmosomes. *Cell Tissue Res.* 2015;360:477-82. doi: 10.1007/s00441-014-2037-z.
57. Rawlings AV, Voegeli R. Stratum corneum proteases and dry skin conditions. *Cell Tissue Res.* 2013;351:217-35. doi: 10.1007/s00441-012-1501-x.
58. Ishida-Yamamoto A, Igawa S, Kishibe M. Order and disorder in corneocyte adhesion. *J Dermatol.* 2011;38:645-54. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01227.
59. Lee UH, Kim BE, Kim DJ, Cho YG, Ye YM, Leung DY. Atopic dermatitis is associated with reduced corneodesmosin expression: role of cytokine modulation and effects on viral penetration. *Br J Dermatol.* 2017;176:537-40. doi: 10.1111/bjd.15010.
60. Hatano Y, Adachi Y, Elias PM, Crumrine D, Sakai T, Kurahashi R, et al. The Th2 cytokine, interleukin-4, abrogates the cohesion of normal stratum corneum in mice: implications for pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2013;22:30-5. doi: 10.1111/exd.12047.
61. Furio L, Hovnanian A. Netherton syndrome: defective kallikrein inhibition in the skin leads to skin inflammation and allergy. *Biol Chem.* 2014;395:945-58. doi: 10.1515/hsz-2014-0137.
62. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009 Aug;129(8):1892-908. doi: 10.1038/jid.2009.133. Epub 2009 Jun 4. PMID: 19494826.
63. Zhao LP, Di Z, Zhang L, Wang L, Ma L, Lv Y, et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:572-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04120.x.
64. Kusunoki T, Okafuji I, Yoshioka T, Saito M, Nishikomori R, Heike T, et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:636-8. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1114.
65. Li Y, Li Y, Li W, Guo X, Zhou S, Zheng H. Genetic polymorphisms in serine protease inhibitor Kazal-type 5 and risk of atopic dermatitis. *Medicine.* 2020;99:e21256. doi: 10.1097/MD.00000000000021256.
66. Voegeli R, Rawlings AV, Breternitz M, Doppler S, Schreiber T, Fluhr JW. Increased stratum corneum serine protease activity in acute eczematous atopic skin. *Br J Dermatol.* 2009;161:70-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09142.x.
67. Nomura H, Sukanuma M, Takeichi T, Kono M, Isokane Y, Sunagawa K, et al. Multifaceted analyses of epidermal serine protease activity in patients with atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:913. doi: 10.3390/ijms21030913.
68. Takai T. TSLP Expression: Cellular Sources, Triggers, and Regulatory Mechanisms. *Allergol Int.* 2012;61:3-17. doi: 10.2332/allergolint.11-RAI-0395.
69. Wohlrab J, Gebert A, Neubert RH. Lipids in the Skin and pH. *Curr Probl Dermatol.* 2018;54:64-70. doi: 10.1159/000489519.
70. Elias PM. Stratum Corneum Defensive Functions: An Integrated View. *J Invest Dermatol.* 2005;125:183-200. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23668.x.
71. van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. *Biochim Biophys Acta — Mol Cell Biol Lipids.* 2014;1841:295-313. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.11.006.
72. Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 2011;131:2136-8. doi: 10.1038/jid.2011.175.
73. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, Dyjack N, Rios C, Jung J, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight.* 2018;3:e98006. doi: 10.1172/jci.insight.98006.
74. Rabionet M, Gorgas K, Sandhoff R. Ceramide synthesis in the epidermis. *Biochim Biophys Acta — Mol Cell Biol Lipids.* 2014;1841:422-34. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.08.011.
75. Boer DEC, van Smeden J, Al-Khakany H, Melnik E, van Dijk R, Absalah S, et al. Skin of atopic dermatitis patients shows disturbed  $\beta$ -glucocerebrosidase and acid sphingomyelinase activity that relates to changes in stratum corneum lipid composition. *Biochim Biophys Acta — Mol Cell Biol Lipids.* 2020;1865:158673. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158673.
76. Pullmannová P, Pavliková L, Kováčik A, Maixner J, Vávrová K. Permeability and microstructure of model stratum corneum lipid membranes containing ceramides with long (C16) and very long (C24) acyl chains. *Biophys Chem.* 2017;224:20-31. doi: 10.1016/j.bpc.2017.03.004.

77. Elias PM. Lipid abnormalities and lipid-based repair strategies in atopic dermatitis. *Biochim Biophys Acta — Mol Cell Biol Lipids*. 2014;1841:323-30. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.10.001.
78. Danso M, Boiten W, van Drongelen V, Gmelig Meijling K, Gooris G, El Ghalbzouri A, et al. Altered expression of epidermal lipid biosynthesis enzymes in atopic dermatitis skin is accompanied by changes in stratum corneum lipid composition. *J Dermatol Sci*. 2017;88:57-66.
79. Toncic RJ, Jakasa I, Hadzavdic SL, Goorden SM, Vlugt KJG, Siet FS, et al. Altered levels of sphingosine, sphinganine and their ceramides in atopic dermatitis are related to skin barrier function, disease severity and local cytokine milieu. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1958. doi: 10.3390/ijms21061958.
80. Hatano Y, Katagiri K, Arakawa S, Fujiwara S. Interleukin-4 depresses levels of transcripts for acid-sphingomyelinase and glucocerebrosidase and the amount of ceramide in acetone-wounded epidermis, as demonstrated in a living skin equivalent. *J Dermatol Sci*. 2007;47:45-7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.02.010.
81. Bäslker K, Bergmann S, Heisig M, Naegel A, Zorn-Kruppa M, Brandner JM. The role of tight junctions in skin barrier function and dermal absorption. *J Control Release*. 2016;242:105-18. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.08.007.
82. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*. 2009;206:2937-46. doi: 10.1084/jem.20091527.
83. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol*. 2016;91:472-8. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164412.
84. Kezic S, Novak N, Jakasa I, Jungersted JM, Simon M, Brandner JM, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci*. 2014;19:542-56. doi: 10.2741/4225.
85. Niessen CM. Tight Junctions/Adherens Junctions: Basic Structure and Function. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2525-32. doi: 10.1038/sj.jid.5700865.
86. Benedetto A De, Rafaels NM, Mcgirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:773-86.
87. Tokumasu R, Yamaga K, Yamazaki Y, Murota H, Suzuki K, Tamura A, et al. Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:E4061-8. doi: 10.1073/pnas.1525474113.
88. Furuse M, Hata M, Furuse K, Yoshida Y, Haratake A, Sugitani Y, et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier. *J Cell Biol*. 2002;156:1099-111. doi: 10.1083/jcb.200110122.
89. Gruber R, Börnchen C, Rose K, Daubmann A, Volksdorf T, Władyskowski E, et al. Diverse Regulation of Claudin-1 and Claudin-4 in Atopic Dermatitis. *Am J Pathol*. 2015;185:2777-89. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.06.021.
90. Bergmann S, von Buenau B, Vidal-Y-Sy S, Haftek M, Władyskowski E, Houdek P, et al. Claudin-1 decrease impacts epidermal barrier function in atopic dermatitis lesions dose-dependently. *Sci Rep*. 2020;10:2024. doi: 10.1038/s41598-020-58718-9.
91. Yuki T, Tobiishi M, Kusaka-Kikushima A, Ota Y, Tokura Y. Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. Koval M, ed. *PLoS One*. 2016;11:e0161759. doi: 10.1371/journal.pone.0161759.
92. Asad S, Winge MC, Wahlgren CF, Bilcha KD, Nordenskjöld M, Taylan F, et al. The tight junction gene Claudin-1 is associated with atopic dermatitis among Ethiopians. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30:1939-41. doi: 10.1111/jdv.13806.
93. Yu HS, Kang MJ, Kwon JW, Lee SY, Lee E, Yang SI, et al. Claudin-1 polymorphism modifies the effect of mold exposure on the development of atopic dermatitis and production of IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:827-30.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.040.
94. De Benedetto A, Slijka MK, Rafaels NM, Kuo IH, Georas SN, Boguniewicz M, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:242-6.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.014.
95. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen Recognition by the Innate Immune System. *Int Rev Immunol*. 2011;30:16-34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
96. Chambers ES, Vukmanovic-Stejić M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2020;160:116-25. doi: 10.1111/imm.13152.
97. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Exp Dermatol*. 2017;26:989-98. doi: 10.1111/exd.13314.
98. Chieosilapatham P, Ogawa H, Niyonsaba F. Current insights into the role of human  $\beta$ -defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2017;190:155-66. doi: 10.1111/cei.13013.
99. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous Antimicrobial Peptides and Skin Infections in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1151-60. doi: 10.1056/NEJMoa021481.
100. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*. 2003;171:3262-9. doi: 10.4049/jimmunol.171.6.3262.
101. Hata TR, Kotol P, Boguniewicz M, Hata TR, Kotol P, Boguniewicz M, et al. History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human  $\beta$ -defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010;163:659-61. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09892.x.
102. Rieg S, Steffen H, Seeber S, Humeny A, Kalbacher H, Stevanovic S, et al. Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo. *J Immunol*. 2005;174:8003-10. doi: 10.4049/jimmunol.174.12.8003.
103. Schwarz T. Immunology. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4th Ed. Amsterdam: Elsevier, 2018: 81-99.
104. Doherty TA, Broide DH. Group 2 innate lymphoid cells: new players in human allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:1-11.
105. Bao K, Reinhardt RL. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*. 2015;75:25-37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.008.
106. Rafei-Shamsabadi DA, Klose CS, Halim TY, Tanriver Y, Jakob T. Context Dependent Role of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Skin Inflammation. *Front Immunol*. 2019;10:1-14. doi: 10.3389/fimmu.2019.02591.
107. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, Alkotob SS, Chan S, Bahnson HT, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy*. 2020;75:2185-205. doi: 10.1111/all.14304.
108. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:3-12. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.002.

109. Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:65. doi: 10.1007/s11882-015-0567-4.
110. Hill SE, Yung A, Rademaker M. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance in children with atopic dermatitis: A New Zealand experience. *Australas J Dermatol.* 2011;52:27-31. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00714.x.
111. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9:eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
112. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DY. Interactions between atopic dermatitis and *Staphylococcus aureus* infection: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11:593-603. doi: 10.4168/air.2019.11.5.593.
113. Feuillie C, Vitry P, McAleer MA, Kezic S, Irvine AD, Geoghegan JA, et al. Adhesion of *Staphylococcus aureus* to corneocytes from atopic dermatitis patients is controlled by natural moisturizing factor levels. *MBio.* 2018;9:e01184-18. doi: 10.1128/mBio.01184-18.
114. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends Microbiol.* 2018;26:484-97. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008.
115. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22:850-9. doi: 10.1101/gr.131029.111.
116. Volz T, Skabytska Y, Guenova E, Chen KM, Frick JS, Kirschning CJ, et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 Cells. *J Invest Dermatol.* 2014;134:96-104. doi: 10.1038/jid.2013.291.
117. Błazewicz I, Jaskiewicz M, Piechowicz L, Neubauer D, Nowicki RJ, Kamysz W, et al. Activity of antimicrobial peptides and conventional antibiotics against superantigen positive *Staphylococcus aureus* isolated from patients with atopic dermatitis. *Adv Dermatol Allergol.* 2018;35:74-82. doi: 10.5114/ada.2018.62141.
118. Gould HJ, Takhar P, Harries HE, Chevretton E, Sutton BJ. The Allergic March from *Staphylococcus aureus* Superantigens to Immunoglobulin E. In: Marone G, editor. *Superantigens and Superallergens.* Berlin: KARGER, 2007: 106-36. doi: 10.1159/000100861.
119. Tsilochristou O, du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Lawson K, Sever ML, et al. Association of *Staphylococcus aureus* colonization with food allergy occurs independently of eczema severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:494-503. doi: 10.1016/j.jaci.2019.04.025.
120. Riechelmann H, Essig A, Deutsche T, Rau A, Rothermel B, Weschta M. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in house dust mite allergic patients and healthy controls. *Allergy.* 2005;60:1418-23. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00902.x.
121. Shiomori T, Yoshida S, Miyamoto H, Makishima K. Relationship of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* to pathogenesis of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:449-54. doi: 10.1067/mai.2000.104256.
122. Zeldin Y, Weiler Z, Cohen A, Kalinin M, Schlesinger M, Kidon M, et al. Efficacy of nasal *Staphylococcus aureus* eradication by topical nasal mupirocin in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:608-11. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60053-1.
123. Jones AL, Curran-Everett D, Leung DYM. Food allergy is associated with *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1247-1248. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.010.
124. Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Яцула М.С., Городиловська М.І. Сучасні рекомендації щодо лікування atopічного дерматиту й харчової алергії в дітей. *Здоров'я дитини.* 2021. № 8. С. 520-528. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.8.2021.248707>.
125. Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Городиловська М.І. Атопічний дерматит — актуальна проблема сучасної педіатрії. *Здоров'я дитини.* 2019. № 4. С. 250-255. DOI: [10.22141/2224-0551.14.4.2019.174039](https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.4.2019.174039).
126. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 May;32(5):657-682. doi: 10.1111/jdv.14891. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jul;33(7):1436. doi: 10.1111/jdv.15719. PMID: 29676534.
127. Baron SE, Cohen SN, Archer CB, on behalf of British Association of Dermatologists and Royal College of General Practitioners, Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2012 May;37(Iss. s1, 1):7-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04336.x>.
128. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jul;71(1):116-32. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023. Epub 2014 May 9. PMID: 24813302; PMCID: PMC4326095.
129. Stettler H et al. Improved itch relief with new product formulation for topical treatment in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: results from an exploratory trial. *Key Opinions in Medicine.* 2016 Apr;11(Iss. 7).
130. Proksch E et al. Topical use of dexpantenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment.* 28:8:766-773.

Отримано/Received 02. 10.2024

Рецензовано/Revised 17. 10.2024

Прийнято до друку/Accepted 25. 10.2024

**Information about authors**

O. Nyankovska, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; Institute of Health Sciences, Medical College of Rzeszow University, Rzeszow, Poland; e-mail: lena.nyank@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7683-9588>

S. Nyankovskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; Institute of Health Sciences, Medical College of Rzeszow University, Rzeszow, Poland; e-mail: nianksl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>

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

N. Kamut, Associate Professor at the Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0905-7842>

**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.S. Nyankovska<sup>1,2</sup>, S.L. Nyankovskyi<sup>1,2</sup>, M.I. Horodylovska<sup>1</sup>, N.V. Kamut<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Institute of Health Sciences, Medical College of Rzeszow University, Rzeszow, Poland

### Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis and its correction

**Abstract.** Atopic dermatitis (AD) is a chronic relapsing eczematous dermatosis that affects up to 20 % of children and 10 % of adults. Pathophysiology involves an interplay between a dysfunctional skin barrier and skewed type 2 innate and adaptive immune responses, with an inappropriate activation of Th2 cells and type 2 innate lymphoid cells. Impaired skin barrier in AD includes abnormalities in the cornified envelope, lipid lamellae, tight junctions and cutaneous microbiome, which are also present in non-lesional AD skin, thus suggesting that epidermal barrier defects precede the development of the clinical AD manifestations, and other related allergic diseases. Multiple factors, including immune dysregula-

tion, defects in terminal epithelial differentiation such as lack of filaggrin, deficiency of antimicrobial peptides, altered composition of stratum corneum intercellular lipids, and altered skin microbiome, cause skin barrier defects. Emollients play a key role in the prevention, treatment and maintenance of AD remission. Bepanthen® Sensiderm cream has a special hormone-free formula that relieves the symptoms of mild to moderate AD by restoring the damaged skin barrier.

**Keywords:** skin barrier; filaggrin; corneodesmosomes; lipid lamellae; atopic dermatitis; emollients; Bepanthen® Sensiderm cream



# ЛАКТАЗНА НЕДОСТАТНІСТЬ може бути наслідком:



**ПРИЙОМУ  
АНТИБІОТИКІВ**



**Гострих  
кишкових  
інфекцій**



**Запальних  
захворювань  
кишечника**



**Целиакії,  
гельмінтозів,  
харчової алергії**



**Синдрому  
надмірного  
бактеріального  
росту**

## Повноцінне харчування з МАМАЛАК® при НЕПЕРЕНОСИМОСТІ ЛАКТОЗИ

**Мамалак сприяє:**

**Усуненню бродіння, газоутворення  
та бурчання в животі**

**Усуненню спастичних кольок,  
нормалізації випорожнень**

**Відновленню нормальної  
мікрофлори кишечника**

**Розширенню харчового раціону  
та повноцінному харчуванню**

**Кращому розщепленню та  
засвоєнню молочних продуктів**

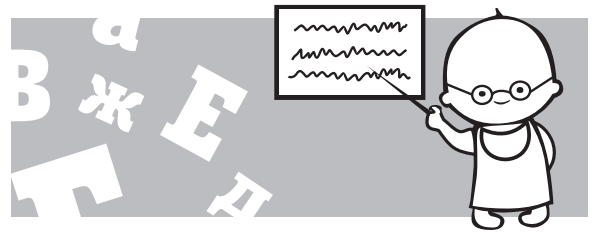


Не є лікарським засобом. Не містить ГМО.

**VORWARTS  
PHARMA**

Виробник: Альпіфлор, Італія.  
Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «ВОРВАРТС ФАРМА»,  
Україна, 03142, м. Київ, вул. Омеляна Прицака, буд. 4,  
тел./факс: (044) 594-95-05, vorwartspharma.com





## Актуальні питання етіології, наслідків та лікування вторинної лактазної недостатності у дітей: огляд літератури і результати власних досліджень

**Резюме.** Стаття присвячена огляду та узагальненню сучасних даних наукових публікацій, що належать до наукометричних баз Scopus, Web of Science, реєстру фахових наукових видань України, щодо причин, наслідків та методів корекції вторинної лактазної недостатності у дітей. Описано особливості розвитку вторинної лактазної недостатності при антибіотикотерапії, а також інші патологічні зміни стану шлунково-кишкового тракту, що розвиваються при застосуванні антибактеріальних препаратів. Наведено власні дані щодо лікування вторинної лактазної недостатності у дітей шкільного віку, що розвинулась на фоні антибіотикотерапії. Встановлено, що застосування ферменту лактази дітям з вторинною лактазною недостатністю, що виникла на фоні антибіотикотерапії, призводить до позитивної динаміки її клінічних проявів вже на 3-й день прийому препарату, а також є більш ефективним методом корекції таких симптомів порівняно з призначенням лише дієтичних рекомендацій та обмеженого вживання продуктів з лактозою. Запропоновано критерії призначення водневого дихального тесту як методу діагностики вторинної лактазної недостатності, що розвинулась на фоні прийому антибіотиків: наявність клінічних проявів (діарея, біль у животі, підвищене газоутворення, здуття живота, нудота, блювання), що виникли під час антибіотикотерапії, і зокрема посилюються при вживанні лактозозмісних продуктів; повторні курси прийому антибактеріальних препаратів (кожні 3–4 місяці) згідно з даними анамнезу; зміни результатів копрограми (жовтий, кашкоподібний, пінистий кал з кислим запахом, наявність слизу, рН калу менше за 5,5, невелика кількість йодофільної флори); відсутність проявів запального ураження кишечника за результатами копрограми (кров, лейкоцити); негативні результати швидких тестів для виявлення токсинів А і В Clostridium difficile у фекаліях. Застосування цих критеріїв для діагностики вторинної лактазної недостатності, асоційованої з прийомом антибіотиків, дозволяє підвищити частоту її виявлення і обґрунтованого призначення препаратів лактази з метою зменшення вираженості клінічних проявів лактазної недостатності та швидшого відновлення функціонального стану шлунково-кишкового тракту.

**Ключові слова:** вторинна лактазна недостатність; водневий дихальний тест; антибіотикотерапія; лактаза; діти; огляд

### Вступ

У забезпеченні оптимальних умов росту і розвитку дитячого організму важливим аспектом є раціональне харчування дітей, що включає споживання необхідної добової кількості поживних речовин: білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, макро- та мікронутрієнтів, а також їх ефективне засвоєння [1].

Серед цих компонентів одне із найважливіших функціональних значень належить саме вуглеводам як основному джерелу енергії, необхідної для всіх біохімічних процесів, що відбуваються в організмі людини [2].

У цьому аспекті варто відмітити, що порушення травлення й всмоктування вуглеводів є однією з актуальних гастроентерологічних проблем у дітей різного

віку, серед яких провідна роль належить непереносимості молочного цукру (лактози) — одного із основних джерел корисних та легких вуглеводів [3].

Лактоза — це основний компонент грудного молока та молока ссавців (корів, кіз, овець), дисахарид, що складається з глюкози і галактози та ферментується в тонкому кишечнику під дією лактази. Частковий (гіполактазія) або повний (алактазія) дефіцит лактази є патологічним станом під назвою «лактазна недостатність» (ЛН), що супроводжується синдромом мальабсорбції лактози, внаслідок якої організм дитини ефективно не засвоює необхідні вуглеводи [4].

Важливим клінічним питанням є особливості, причини, прояви та методи корекції набутої, тобто вторинної, форми ЛН, асоційованої зі зниженням активності лактази внаслідок ушкодження ентероцитів, що актуально для відновлення нутритивного статусу дітей з патологією шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

**Мета:** узагальнити дані літератури щодо причин, наслідків та методів корекції вторинної ЛН, а також навести власні дані щодо лікування вторинної ЛН у дітей шкільного віку, що розвинулась на фоні антибіотикотерапії.

Вторинна ЛН — це патологічний стан, що супроводжується розвитком пошкодження структури та зміною функції епітелію слизової оболонки тонкої кишки і призводить до зменшення вироблення лактази.

Вказаний ензим міститься в найбільшій концентрації в щіточковій облямівці ворсин ентероцитів, що виділяється в просвіт тонкого кишечника при надходженні лактози і гідролізує її до олігосахаридів — глюкози і галактози, які далі всмоктуються в системний кровотік [5]. У нормі частина неферментованої лактози потрапляє у відділ товстого кишечника, де розщеплюється переважно за рахунок ферментів молочнокислих бактерій з утворенням речовин, які сприяють розмноженню нормальної мікробіоти кишечника (біфідо- і лактобактерій, кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями та інших). Таким чином, невелика кількість лактози в товстому кишечнику необхідна для закиснення вмісту й формування його нормального біоценозу [3, 6].

У випадку вторинної ЛН відбувається механічне та функціональне пошкодження ентероцитів і процесу синтезу лактази, що призводить до порушення гідролізу лактози та її накопичення в просвіті тонкої кишки. Підвищується осмотичний тиск, збільшується об'єм кишкового вмісту, що призводить до надходження води в просвіт кишечника, порушення її всмоктування, дисбалансу електролітів і розвитку осмотичної діареї. Велика кількість неперетравленого дисахариду надходить у початкові відділи товстої кишки, сприяє його зброджуванню під дією нормальної мікрофлори з утворенням молочної і піровиноградної кислот, вуглекислого газу, водню і води. Утворені органічні кислоти стимулюють перистальтику кишечника, велика кількість газів, що виділяється при ферментації, викликає появу метеоризму й здуття, а кисле середовище сприяє розвитку гнильної мікрофлори [3]. Як наслідок, характерна клінічна картина ЛН — діарея, метеоризм, здуття

кишечника, біль у животі, нудота, блювання, наявність пінистих випорожнень з кислим запахом, зригування, коліки [7].

Етіологічними факторами розвитку вторинної ЛН є кишкові інфекції вірусної або бактеріальної етіології, паразитози, алергоентеропатії, целиакія, аутоімунні ураження кишечника — хвороба Крона і неспецифічний виразковий коліт, синдром короткої кишки, токсичне й лікарське ураження кишечника (внаслідок антибіотикотерапії, променевої та хіміотерапії, терапії цитостатиками, анаболічними стероїдами), гормональні порушення, стан вегетативної нервової системи, зменшення пулу ентероцитів у результаті тривалого повного парентерального харчування в післяопераційний період, інші причини, що призводять до розвитку атрофії слизової оболонки тонкої кишки [3].

Частота виявлення вторинної ЛН варіює залежно від першопричини її розвитку і становить 36,5 % при синдромі подразненого кишечника, 44,2 % — при неспецифічному виразковому коліті, 83,3 % — при хворобі Крона, 70 % — при целиакії [8].

Щодо гострої кишкової інфекції вірусної етіології (ротавірус, норовірус, астровірус та інші), то частота розвитку вторинної ЛН за цього патологічного стану становить від 11,1 до 16,8 % випадків у різних європейських країнах [9].

Китайські науковці повідомляють про частоту вторинної ЛН у дітей з ротавірусною інфекцією 67,03 % проти 49,2 % випадків вторинної ЛН у дітей з ротавірус-негативною діареєю ( $p = 0,05$ ) [10].

Щодо результатів українських дослідників, то в цьому випадку частота вторинної ЛН у дітей з ротавірусною діареєю становить 90–92 %, за даними різних авторів, що значно вище, ніж показники в країнах Європи, і може бути пов'язано з низьким рівнем охоплення дитячого населення вакцинацією від ротавірусної інфекції [11, 12].

Актуальним питанням сучасної практичної педіатрії є розвиток вторинної ЛН після прийому антибактеріальних препаратів, що часто призначаються дітям з підтвердженою бактеріальною інфекцією.

Зменшення синтезу лактази під впливом антибіотиків було доведено в експерименті, що проводився на мишах, результати якого показали значне зниження активності лактази в кишковому вмісті у мишей з діареєю, спричиненою прийомом антибіотиків (гентаміцину сульфату та цефрадину) [13]. Результати іншого дослідження показали вірогідно більшу частоту проявів непереносимості лактази у новонароджених, які отримували ампіцилін, порівняно з малюками в контрольній групі [14].

Загалом відомо, що вторинна ЛН часто розвивається при вживанні ампіциліну, амоксициліну/клавуланату, стрептоміцину, канаміцину [8, 15].

Аналіз даних літератури щодо впливу прийому антибактеріальних препаратів на стан ШКТ показав, що негативні наслідки антибіотикотерапії для травної системи не обмежуються лише розвитком вторинної ЛН.

Антибіотики є основними руйнівниками кишкової мікробіоти — складної екосистеми, представленої спів-



товариством корисних бактерій (переважно *Firmicutes* (*Clostridium*, *Eubacteria*), *Bacteroidetes* (*Prevotella*, *Porphyromonas*) і *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) та *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*), кількість яких, за оцінками науковців, перевищує  $10^{14}$  мікроорганізмів, функції яких варіюють від ферментації вуглеводів і синтезу вітамінів до розвитку імунної відповіді та впливу на функціональний стан нервової системи [16, 17].

Пероральне застосування антибіотиків вивільняє хімічні речовини в просвіт кишечника, викликаючи порушення складу нормальної мікрофлори, зміну її метаболічної активності та збільшення ризику колонізації слизової ШКТ кишковими патогенами, появу штамів, стійких до антибіотиків [18]. Вплив антибактеріальних препаратів різних класів на зміни кишкової мікробіоти наведено в табл. 1 [19, 20].

Таке порушення якісного та кількісного складу мікробіоти описується терміном «дисбіоз» (дисбактеріоз), що є сприятливою умовою для розмноження *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* [21, 22] і передумовою розвитку антибіотикасоційованої діареї (AAD), що визначається появою трьох і більше епізодів неоформлених водянистих випорожнень протягом двох і більше днів на фоні антибіотикотерапії або протягом 8 тижнів після відміни антибіотиків [23].

Практично будь-який антибактеріальний препарат може викликати AAD, проте частіше вона розвивається при прийомі кліндаміцину (20–30 %), амоксициліну/клавуланату (10–25 %), цефалоспоринів II та III покоління (9–25,8 %), еритроміцину (11–16 %), кларитроміцину й ампіциліну (5–10 %) [24].

Крім діарейного синдрому, AAD характеризується такими клінічними проявами, як здуття живота, метеоризм, нудота, абдомінальний больовий синдром [24].

Факторами ризику розвитку клінічних ознак AAD, окрім дисбіозу та зростання кількості патогенної флори, є також низка неінфекційних факторів, як-от: стимуляція моторики та посилення перистальтики кишечника (характерно при застосуванні макролідів, амоксициліну з клавулановою кислотою, цефалоспоринів), прямий токсичний вплив на слизову оболонку кишечника, що спричиняє мальабсорбцію та діарею (наприклад, неоміцин, канаміцин, тетрациклін) [25], порушення синтезу і реабсорбції вторинних жовчних

кислот та накопичення первинних жовчних кислот, які стимулюють секрецію хлору і води у порожнину товстого кишечника [26], неповне всмоктування деяких антибіотиків або їхніх метаболітів (наприклад, цефіксиму і цефоперазону), а також зменшення ефективного розщеплення вуглеводів, зокрема лактози [27].

Останнє пояснюється комплексним токсичним впливом антибіотиків на епітелій слизової оболонки тонкої кишки, де концентрується найбільша кількість лактази, та на процес ферментації лактози в просвіті товстого кишечника. Порушений стан кишкової мікрофлори впливає на її спроможність до утилізації надмірної кількості лактози, всмоктування якої в неферментованому вигляді також справляє токсичну дію на організм шляхом синтезу ацетону, етанолу, альдегідів та інших метаболітів, які змінюють клітинний метаболізм [6]. А значна кількість неферментованого дисахариду призводить до підвищення осмотичного тиску і посилення проявів осмотичної діареї та вторинної ЛН [28].

Негативний вплив застосування антибіотиків на стан ШКТ, а саме зміни балансу кишкової мікрофлори та лактазного статусу, в довгостроковій перспективі можуть призводити до проявів мальабсорбції нутрієнтів з розвитком гіповітамінозів, недостатності макро- та мікроелементів, засвоєння ліпідів, амінокислот і сахаридів [29].

Застосування антибіотиків, а особливо повторні, часті курси антибіотикотерапії, прийом декількох груп антибіотиків одночасно, що сприяє порушенню складу кишкової мікробіоти, може призводити і до синдрому підвищеної кишкової проникності (СПКП) — це патологічний стан, який характеризується зниженням бар'єрної функції кишечника і транслокацією кишкової флори в кровоносне русло, що призводить до появи симптомів з боку багатьох органів та систем [30]. В англомовній літературі такий стан носить назву leaky gut, що означає «дірявий кишечник».

Кишковий бар'єр являє собою межу між зовнішнім і внутрішнім середовищем, що складається з мікробіотичного, хімічного, фізичного та імунного бар'єра. Хімічний бар'єр представлено імуноглобулінами класу А, муцинами, аденозинмонофосфатами та антибактеріальними пептидами. Фізичний бар'єр складається з кишкових епітеліальних клітин, келихоподібних клі-

Таблиця 1. Вплив антибіотиків на склад мікрофлори кишечника

Клас антибіотиків	Збільшує кількість	Зменшує кількість
Пеніциліни	<i>Enterobacteria</i> , <i>Bacteroides</i>	<i>Eubacteria</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacillus</i> , Gram positive cocci (aerobic)
Цефалоспорини	<i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bifidobacteria</i>
Карбапенеми	<i>Enterococcus</i>	<i>Enterobacteria</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacteria</i>
Макроліди	<i>Bacteroides</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , Drug resistance <i>Enterobacteria</i>	<i>Actinobacteria</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Clostridium</i>
Хінолонові похідні	Drug resistance <i>E. coli</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> , Gram negative aerobes
Лінкоміцин	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Bacteroides</i> , <i>Blautia</i>



тин, що забезпечують синтез і вивільнення муцинів, клітин Панета і кишкових стовбурових клітин. Імунний бар'єр в основному складається з Т-клітин, В-клітин, макрофагів, дендритних і тучних клітин. Важливою складовою кишкового бар'єра є міжклітинні з'єднання, що утворені білками щільного з'єднання [31].

Функцією кишкового бар'єра є забезпечення нормальної кишкової проникності, що визначається як неопосередковане проходження через кишковий епітелій гідрофільних молекул середнього розміру, яке відбувається за градієнтом концентрації [32]. Збільшення кишкової проникності може сприяти проникненню шкідливих мікроорганізмів, токсинів або неперетравлених частинок їжі через з'єднання кишкового епітелію, досягаючи кровотоку та здатного впливати на гормональну, імунну, нервову, дихальну та репродуктивну системи [33].

Загалом клінічні прояви СПКП є неспецифічними і описуються основним захворюванням, що стало його причиною, та включають такі прояви, як поєднання одного або кількох кишкових симптомів (метеоризм, біль, діарея, запор) зі шкірними проблемами, порушенням функціональних печінкових тестів, імунологічними розладами [30].

СПКП є одним із компонентів патогенетичних механізмів розвитку запальних захворювань кишечника, синдрому подразненого кишечника, алкогольного захворювання печінки, неалкогольної жирової хвороби печінки, стеатогепатиту, цирозу та колагенових захворювань печінки, цукрового діабету, целіакії [34].

Унаслідок пошкодження ШКТ, що розвивається на фоні антибіотикотерапії і характеризується дисбіозом і розвитком вторинної ЛН, може виникати і СПКП. У такому випадку дисбаланс кишкової мікробіоти змінює щільні міжклітинні з'єднання, які забезпечують доступ патогенів і токсинів (бактеріальних ліпополісахаридів), а також індукує стимуляцію асоційованої зі слизовою оболонкою лімфатичної тканини з активацією запального каскаду синтезу лейкоцитів, цитокінів і TNF- $\alpha$ , що сприяє розвитку і підтримці хронічного запального процесу і, як наслідок, масивного пошкодження тканини кишечника [35].

Таким чином, формується патологічний механізм, через існування якого підтримується тривала дисфункція тонкого і товстого кишечника, персистенція діареї, метеоризму, нудоти, ЛН та посилення синдрому мальабсорбції поживних речовин (рис. 1) [31].

Описані зміни можуть посилюватися при наявності провокуючих факторів розвитку СПКП, до яких належать дієтичні обмеження в харчуванні, надмірна фізична активність, вживання алкоголю, нестероїдних протизапальних засобів, стреси та емоційне перенапруження [36]. Частина цих факторів, зокрема стресові, стали невід'ємною складовою буденного, сучасного життя, що також створює підґрунтя для тривалого перебігу СПКП, дисбіотичних змін та вторинної ЛН, асоційованої з антибіотикотерапією.

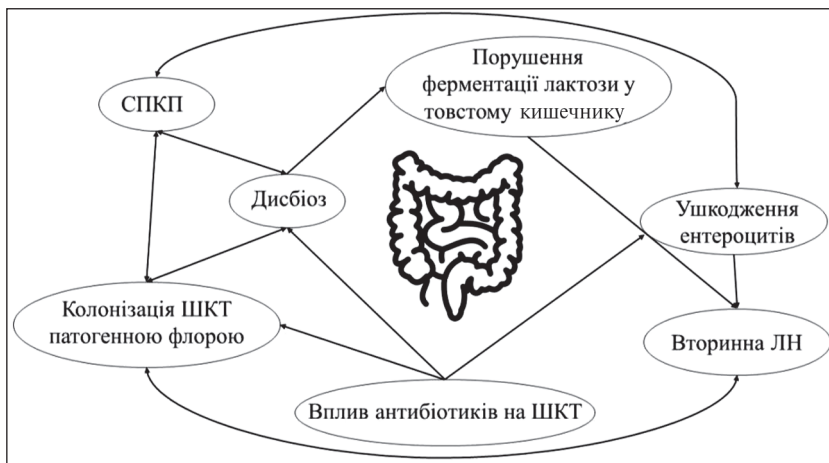
Таким чином, існують різні етіологічні фактори розвитку вторинної ЛН, потенціювання проявів якої супроводжується і особливостями основного захворювання чи його лікування, що стало причиною розвитку вторинної ЛН, і роботою різних патогенетичних механізмів, а саме: безпосереднього пошкодження слизової оболонки тонкого кишечника та його дисфункції, дисбіотичних змін, порушення ферментації лактози в товстому кишечнику, СПКП [37].

Актуальним питанням є методи корекції вторинної ЛН з урахуванням вказаних вище аспектів. Згідно з настановою робочої групи Європейської асоціації дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), з метою профілактики та корекції наслідків впливу антибіотикотерапії на стан ШКТ рекомендовано призначати пробіотики *Lactobacillus rhamnosus* GG або *Saccharomyces boulardii*, а для запобігання діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, робоча група пропонує використовувати лише *Saccharomyces boulardii* [38]. Ці штами пробіотиків можуть перешкоджати патогенній колонізації кишечника шляхом модернізації кишкової флори та імунної відповіді, таким чином впливати на дисбіотичні зміни [39].

Застосування пробіотиків є і одним із методів лікування СПКП. Пробіотики виконують підтримку гомеостазу та цілісності кишечника, регуляцію кишкового

транзиту, вироблення коротколанцюгових жирних кислот і вітамінів, а також забезпечують активність ферментів для деградації неперетравлених волокон і нейтралізації ксенобіотиків. Також пробіотики модулюють рівень кишкової проникності, впливаючи на експресію та секрецію муцинів, посилюючи синтез білків щільного з'єднання, імуноглобулінів класу А [31].

Однак особливості функціональної активності пробіотиків, що переважно відбувається в просвіті товстого кишечника, не дає достатньо можливостей для відновлення ентероцитів у тонкому кишечнику та корекції його дисфункції, тобто терапії вторинної ЛН. Без нормалізації процесу розше-



**Рисунок 1. Механізм впливу антибактеріальних препаратів на функціональний стан ШКТ**

плення лактози в тонкому кишечнику її велика неферментована кількість продовжить надходити у початковій відділі товстої кишки, де відбуватиметься бродіння, підтримка дисбіотичних змін та персистенція клінічних проявів вторинної ЛН [37].

Описане може негативно впливати та перешкоджати ефективному лікуванню основного захворювання, наприклад, сприяти ранній відміні необхідної антибіотикотерапії або посилювати метаболічні зміни, ацидоз, прояви токсико-ексикозу, асоційовані з інфекційними гастроентероколітами [8].

Із вказаного вище можна сформулювати пораду щодо необхідності повного виключення з раціону харчування молока та молокопродуктів, але це може бути причиною розвитку інших проблем зі здоров'ям, які є результатом недостатнього споживання поживних речовин [40]. Молочні продукти є важливими джерелами біодоступного кальцію, вітаміну D і B<sub>12</sub>, і з часом обмеження лактози може спричинити їх недостатність, потенційно призводячи до зниження мінеральної щільності кісткової тканини, анемії та нейропатії [41].

У такому аспекті доцільним є вживання безлактозних молока, кисломолочного сиру, йогурту, айрану, морозива, ряжанки — це продукти, розроблені світовою молочною промисловістю, що не містять лактозу, з додаванням екзогенної лактази ( $\beta$ -галактозидази), яка попередньо розщеплює лактозу в молоці. Безлактозні молочні продукти дозволяють споживачам з ЛН насолоджуватися смаком молочних продуктів, не відчуваючи кишкових симптомів, що виникають після вживання лактози [42].

Однак проблемним є питання вигодовування немовлят і дітей раннього віку, для яких виключення споживання грудного молока як основного продукту харчування та переведення на без- та низьколактозні суміші несе несприятливі наслідки для здоров'я [43].

Також складним є виключення вживання лактози з огляду на її наявність у багатьох немолочних продуктах харчування, тобто наявність так званої прихованої лактози. Порошок лактози є загальноприйнятною добавкою до типових оброблених харчових продуктів, що поліпшують текстуру та смак ковбас, сосисок, соусів, маргаринів, хліба, печива, крекерів, снєків, комерційних заміників яєць, напівфабрикатів, що обумовлює проблему повного виключення вживання лактози зі щоденного раціону [44].

Крім цього, згідно з даними огляду літератури відомо, що регулярне споживання лактози стимулює ріст лактобактерій та біфідобактерій у просвіті товстої кишки та адаптаційні механізми, пов'язані з перетравленням лактози, що виробляються під час поступового і тривалого споживання цього дисахариду. Цей процес відомий як «адаптація товстої кишки» до лактозовмісної їжі і є оборотним, тобто після виключення лактози з раціону адаптація поступово зникає, що, у свою чергу, може спричинити симптоми ЛН при повторному введенні лактози [37].

Таким чином, найоптимальнішим підходом до терапії вторинної ЛН, зокрема такої, що виникла на фоні прийому антибіотиків, є поєднання модифікації (безлактозної) дієти і прийому добавок, що сприяють

перетравленню лактози, якщо така вживається, тобто ферменту лактази, що співзвучно з рекомендаціями Американського коледжу гастроентерології (American college of gastroenterology) [45].

Доцільність застосування ферменту лактази дітям з клінічними проявами вторинної ЛН обумовлена необхідністю усунення дисфункції слизової оболонки тонкого кишечника і створення умов її поступового відновлення і дозрівання ентероцитів з власною лактазою та вплив на такі прояви, як дискомфорт в кишечнику, підвищене газоутворення та здуття, діарея, нудота, біль у животі, що сприятиме швидшому видужанню та нормалізації стану здоров'я дитини [27].

В Україні оригінальним препаратом ферменту лактази є Мамалак, який представлений у вигляді капсул (30 мг (містить 3000 ALU)) та крапель по 15 мл (1 мл крапельного розчину містить 3000 ALU). Необхідну дозу визначають з розрахунку 750 ALU на 100 мл спожитого молока дітям до 3 років. Дітям з 3 років та дорослим показано прийом 1 капсули (3000 ALU) перорально перед кожним вживанням молока, молочних продуктів та продуктів, що містять лактозу [46].

Нами вивчено і проаналізовано ефективність застосування ферменту лактази та безлактозної дієти у динаміці клінічних проявів вторинної ЛН у 49 дітей віком від 6 до 14 років. У дослідження залучалися діти з клінічними проявами вторинної ЛН, що розвивалися у дітей на 3–5-й день прийому антибіотиків, призначених за показаннями з приводу захворювань лор-органів (отит, синусит) та нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія), і у 100 % дітей (n = 49) супроводжувалася наступними симптомами: діарея, біль у животі/спазми, метеоризм, зниження апетиту, нудота.

Окрім наявності відповідних клінічних проявів вторинної ЛН, критеріями залучення дітей у дослідження були: наявність ознак бродильної диспепсії за результатами копрограми (жовтий, кашкоподібний, пінистий кал з кислим запахом, наявність слизу, рН калу менше за 5,5, невелика кількість йодофільної флори), відсутність ознак запального ураження ШКТ за результатами копрограми (наявність крові, лейкоцитів), негативні результати швидких тестів для виявлення токсинів A і B *Clostridium difficile* у фекаліях.

Для підтвердження діагнозу вторинної ЛН усім дітям проводився водневий дихальний тест (ВДТ) з навантаженням харчовою лактозою (апарат Gastro+Gastrolyzer (Gastro+Gastrolyzer Breath hydrogen (H<sub>2</sub>) monitor виробництва Bedford Scientific Ltd)). Для проведення тесту на ЛН дитина отримувала навантаження 1–2 г лактози на 1 кг маси тіла. Позитивний дихальний тест на ЛН визначався при збільшенні концентрації водню більш ніж на 20 ppm порівняно з базальним рівнем.

Згідно з «Європейськими рекомендаціями щодо показань, ефективності та клінічного значення водневих дихальних тестів у дорослих і дітей» (2021), для діагностики первинної ЛН доцільно проводити ВДТ через більше ніж 4 тижні після завершення прийому антибіотиків. Однак для підтвердження вторинної ЛН, асоційованої з антибіотикотерапією, допускається і швидше виконання ВДТ з метою вчасного встановлен-

ня лактазного статусу і призначення відповідних методів корекції [47].

У всіх дітей з досліджуваної когорти ( $n = 49$ ) ВДТ був позитивний. Серед них було сформовано 1-шу групу, що включала 26 дітей, яким з моменту встановлення вторинної ЛН призначався фермент лактаза (Мама-лак) в дозі 30 мг (3000 ALU), та 2-гу групу — 23 дитини, яким призначалися відповідні дієтичні рекомендації та обмежене вживання продуктів з лактозою. За віком і статтю обидві групи були порівнянними. Варто відмітити, що серед дітей, які взяли участь у дослідженні, у 63,3 % (95% ДІ 49,1–76,4,  $p = 0,05$ ) вторинна ЛН розвивалася на фоні повторного прийому антибіотиків (повторне призначення антибіотиків пеніцилінового ряду через 3–4 місяці після першого епізоду їх застосування, призначення цефалоспоринових через 1–2 місяці після застосування пеніцилінів і/або макролідів).

Аналізувалася частота таких клінічних проявів вторинної ЛН, як зниження апетиту, метеоризм, біль у животі, нудота, діарея на 1-й і 3-й день спостереження. Результати статистичного аналізу наведено в табл. 2, 3.

Як видно з даних табл. 2, 3, частота клінічних проявів ЛН у дітей 1-ї та 2-ї групи у 1-й день спостереження була подібною і при порівнянні цих значень за методом кутового перетворення Фішера (з урахуванням поправки Єйтса) статистично значущої різниці встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Результати аналізу динаміки частоти проявів ЛН у дітей 1-ї групи, які приймали фермент лактазу (табл. 2), показав статистично вірогідне зниження частоти всіх клінічних проявів ЛН вже на 3-й день прийому препарату порівняно з показниками 1-го дня спостереження ( $p < 0,05$ ).

Аналіз значень у дітей 2-ї групи (табл. 3) показав вірогідне зниження частоти нудоти і метеоризму ( $p < 0,05$ ) на 3-й день спостереження. Також відмічалося зниження частоти діареї і болю в животі, однак статистично вагомої різниці між цими показниками встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Порівняльний аналіз частоти клінічних проявів вторинної ЛН на 3-й день спостереження у дітей 1-ї і 2-ї групи показав, що частота всіх симптомів вторинної ЛН у дітей 1-ї групи була значно нижчою порівняно з результатами 2-ї групи з вірогідно значимою відмінністю на рівні значимості  $p < 0,05$  за методом кутового перетворення Фішера (з урахуванням поправки Єйтса).

Отримані дані свідчать про те, що застосування ферменту лактази дітям з вторинною ЛН, що виникла на фоні антибіотикотерапії, призводить до позитивної динаміки клінічних проявів ЛН вже на 3-й день прийому препарату, а також є більш ефективним методом корекції таких симптомів порівняно з призначенням лише дієтичних рекомендацій та обмеженого вживання продуктів з лактозою. Загальна тривалість прийому препарату в середньому становила від 10 до 14 днів.

**Таблиця 2. Динаміка частоти клінічних проявів вторинної ЛН у дітей 1-ї групи на 1-й та 3-й день спостереження (абс., %, 95% ДІ)**

Клінічні прояви	1-й день	3-й день	Рівень статистично значущої відмінності, $p$
Зниження апетиту	24 92,3 (78,4–99,4)	16 57,7 (37,7–76,5)	0,02
Нудота	23 88,5 (72,8–97,9)	12 46,2 (26,9–66,1)	0,003
Біль у животі	22 84,6 (67,6–96,0)	9 34,6 (17,2–54,6)	0,021
Метеоризм	26 100 (92,9–100)	11 42,3 (23,5–62,3)	0,001
Діарея	26 100 (92,9–100)	14 53,8 (33,9–73,1)	0,001

**Таблиця 3. Динаміка частоти клінічних проявів вторинної ЛН у дітей 2-ї групи на 1-й та 3-й день спостереження (абс., %, 95% ДІ)**

Клінічні прояви	1-й день	3-й день	Рівень статистично значущої відмінності, $p$
Зниження апетиту	21 91,3 (75,7–99,3)	21 91,3 (75,7–99,3)	1,00
Нудота	22 95,7 (82,9–100,0)	18 78,3 (58,4–92,9)	0,036
Біль у животі	20 87,0 (69,4–97,7)	16 69,6 (48,5–87,0)	0,286
Метеоризм	23 100 (92,0–100,0)	18 78,3 (58,4–92,9)	0,041
Діарея	23 100 (92,0–100,0)	20 87,0 (69,4–97,7)	0,207



На сьогодні можна відмітити недостатню кількість клінічних даних щодо показань до встановлення вторинної ЛН методом виконання ВДТ у дітей, що розвивається на фоні антибіотикотерапії. Вказане пояснюється різноманітністю можливих впливів антибіотикотерапії на стан ШКТ та причин розвитку проявів дисфункції ШКТ, асоційованих з прийомом антибіотиків. Таким чином, з урахуванням нашого клінічного досвіду та результатів проспективного дослідження можна сформулювати наступні критерії виконання ВДТ дітям з проявами вторинної ЛН, що розвинулась на фоні прийому антибіотиків: наявність відповідних клінічних проявів (діарея, біль у животі, підвищене газоутворення, здуття живота, нудота, блювання), що виникли під час антибіотикотерапії і, зокрема, посилюються при вживанні лактозвмісних продуктів; повторні курси прийому антибактеріальних препаратів (кожні 3–4 місяці) згідно з даними анамнезу; зміни результатів копрограми (жовтий, кашкоподібний, пінистий кал з кислим запахом, наявність слизу, рН калу менше за 5,5, невелика кількість йодофільної флори); відсутність проявів запального ураження кишечника за результатами копрограми (кров, лейкоцити); негативні результати швидких тестів для виявлення токсинів А і В *Clostridium difficile* у фекаліях.

Застосування цих критеріїв виконання ВДТ для діагностики вторинної ЛН, асоційованої з прийомом антибіотиків, дозволить підвищити частоту її виявлення і обґрунтованого призначення препаратів лактази з метою зменшення вираженості клінічних проявів ЛН та швидшого відновлення функціонального стану ШКТ.

## Висновки

1. Вторинна ЛН є актуальною проблемою сучасної практичної педіатрії, вагоме клінічне значення якої пояснюється частотою, різновидом етіологічних факторів, що її викликають, та ймовірними наслідками — порушеннями нутритивного статусу дитини.

2. Вторинна ЛН є одним із проявів впливу антибіотикотерапії на стан ШКТ. У такому випадку розвиток цієї ферментопатії у дітей може призводити до порушення правил антибіотикотерапії, застосованої з метою лікування бактеріальних інфекцій, що обумовлює погіршення перебігу та ймовірний розвиток тяжких форм основного захворювання. Враховуючи вказане вище, доцільно призначати ВДТ дітям з клінічними проявами вторинної ЛН, що виникла на тлі антибіотикотерапії, з метою її вчасної діагностики.

3. Застосування ферменту лактази дітям з вторинною ЛН, що виникла на фоні застосування антибіотиків, призводить до вірогідного зменшення частоти клінічних проявів ЛН вже на 3-й день прийому препарату і є більш ефективним методом корекції вторинної ЛН, ніж призначення безлактозної дієти. Для переважної більшості пацієнтів доцільною тривалістю прийому ферменту лактази є 10–14 днів.

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

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

## Список літератури

- Chengolova Z, Ivanova R, Gabrovska K. Lactose Intolerance — Single Nucleotide Polymorphisms and Treatment. *J Am Nutr Assoc.* 2024 Feb;43(2):213–220. doi: 10.1080/27697061.2023.2251557.
- Олексієнко Я.І., Шахматов В.А., Верещакіна О.П. Харчування та його вплив на здоров'я людини: навчально-методичний посібник. Черкаси: ПП Чабаненко Ю.А., 2014. 42 с.
- Волошина Л.Г., Белоусова О.Ю., Бабаджанян О.М. та ін. Використання лактази в купіруванні синдрому хронічної діареї в дітей. *Zdorov'e Rebenka.* 2020;15(5):346–351. doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211444.
- Марушко Ю.В., Іовіца Т.В. Підходи до терапії транзиторної лактазної недостатності у дітей грудного віку. *Sovremennaya Pediatriya.* 2016;2(74):26–30. doi: 10.15574/SP.2016.74.26.
- Єсупова С.І. Діагностика лактазної недостатності та ведення дітей з цією патологією (огляд літератури та власні дані). *Likarska Sprava.* 2018;2019 (5/6):15–22. [https://doi.org/10.31640/JVD.5-6.2018\(2\)](https://doi.org/10.31640/JVD.5-6.2018(2)).
- Строй О.А., Сліпачук Л.В., Антошкіна А.М., Казакова Л.М. Корекція лактазної недостатності в дітей грудного віку з проявами алергії на харчові продукти. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2017;2:15–20. doi: 10.11603/24116-4944.2017.2.7796.
- Di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Ann Nutr Metab.* 2018;73 Suppl 4:30–37. doi: 10.1159/000493669.
- Sharikadze O. Malabsorption and lactose intolerance: pathophysiology, diagnosis and treatment of pathogenesis. *World Science.* 2022 Apr. 12; 3(75). doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30042022/7804.
- Darma A, Sumitro KR, Jo J, Sitorus N. Lactose Intolerance versus Cow's Milk Allergy in Infants: A Clinical Dilemma. *Nutrients.* 2024 Jan 31;16(3):414. doi: 10.3390/nu16030414.
- Hu Y, Gui L, Chang J, Liu J, Xu S, Deng C, Yu F, Ma Z, Wang G, Zhang C. The incidence of infants with rotavirus enteritis combined with lactose intolerance. *Pak J Pharm Sci.* 2016 Jan;29(1 Suppl):321–3.
- Леженко Г.О., Усачова О.В., Тарасенко Н.В., Паішкова О.Є. Сучасні погляди на ротавірусну інфекцію у дітей: епідеміологічні та клініко-патогенетичні особливості. *Актуальна інфектологія.* 2014;2(3):12–17.
- Воробійова Н.В., Усачова О.В. Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Pathologia.* 2021;18(1):72–79. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925>.
- Long CX, He L, Guo YF, Liu YW, Xiao NQ, Tan ZJ. Diversity of bacterial lactase genes in intestinal contents of mice with antibiotics-induced diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2017 Nov 14;23(42):7584–7593. doi: 10.3748/wjg.v23.i42.7584.
- Bhatia J, Prihoda AR, Richardson CJ. Parenteral antibiotics and carbohydrate intolerance in term neonates. *Am J Dis Child.* 1986 Feb;140(2):111–3. doi: 10.1001/archpedi.1986.02140160029022.
- Evans J, Hanoodi M, Wittler M. Amoxicillin Clavulanate. 2023 Aug 16. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan— PMID: 30844191.*



16. Dahiya D, Nigam PS. Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota-Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 4;24(4):3074. doi: 10.3390/ijms24043074.
17. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Nov 24;10:572912. doi: 10.3389/fcimb.2020.572912.
18. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome — A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol.* 2018 Aug 14;9:1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.
19. Lathakumari R.H., Vajravelu L.K., Satheesan A., Ravi S., Thulukanam J. Antibiotics and the gut microbiome: Understanding the impact on human health. *Medicine in Microecology.* 2024 Apr 8:100106. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2024.100106>.
20. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen.* 2022 Feb;11(1):e1260. doi: 10.1002/mbo3.1260.
21. Meng X, Zhang G, Cao H, Yu D, Fang X, de Vos WM, Wu H. Gut dysbacteriosis and intestinal disease: mechanism and treatment. *J Appl Microbiol.* 2020 Oct;129(4):787-805. doi: 10.1111/jam.14661.
22. Марушко Ю.В., Гицак Т.В., Московенко О.Д., Іовиця Т.В. Клініко-інструментальне оцінювання стану кишечника у дітей з респіраторною патологією та корекція виявлених порушень. *Семейная медицина.* 2018;6(80):43-48.
23. Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):702-10. doi: 10.1086/514958.
24. Ткаченко Т.В., Мостовой Ю.М. Антибіотико-асоційована діарея: клініка, діагностика і лікування. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2015;24:191-196.
25. Закордонец Л.В., Крамарев С.А., Берегова Т.В., Толстanova А.Н., Довбинчук Т.В. Антибіотик-асоційована діарея: механізми розвитку і можливості корекції. *Zdorov'e Rebenka.* 2013;7(50):69-73.
26. Марушко Ю.В., Дмитришин О.А., Дмитришин Б.Я., Бовкун О.А., Іовиця Т.В. Роль урсодезоксихолевої кислоти в терапії захворювань гепатобіліарного тракту у дітей. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022;5(125):84-92. doi: 10.15574/SP.2022.125.84.
27. Марушко Ю.В., Грачова М.Г., Іовиця Т.В. Актуальні питання діагностики та терапії вторинної лактазної недостатності у дітей. *Sovremennaya Pediatriya.* 2015;1(65):110-114. doi: 10.15574/SP.2015.65.110.
28. Vandenplas Y. Lactose intolerance. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24 Suppl 1:S9-13. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.s1.02.
29. Montoro-Huguet MA, Belloc B, Dominguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients.* 2021 Apr 11;13(4):1254. doi: 10.3390/nu13041254.
30. Чернявський В.В., Павловський Л.Л., Тищенко В.В. Синдром підвищеної проникності кишечника в загальній клінічній практиці. *Сучасна гастроентерологія.* 2020;3:91-95. doi: <http://doi.org/10.30978/MG-2020-3-91>.
31. Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review. *Molecules.* 2023 Jan 7;28(2):619. doi: 10.3390/molecules28020619.
32. France MM, Turner JR. The mucosal barrier at a glance. *J Cell Sci.* 2017 Jan 15;130(2):307-314. doi: 10.1242/jcs.193482.
33. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms.* 2018 Oct 18;6(4):107. doi: 10.3390/microorganisms6040107.
34. Camilleri M, Vella A. What to do about the leaky gut. *Gut.* 2022 Feb;71(2):424-435. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325428.
35. Cappello F., Rappa F., Canepa F., et al. Probiotics can cure oral aphthous-like ulcers in inflammatory bowel disease patients: A review of the literature and a working hypothesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:5026. doi: 10.3390/ijms20205026.
36. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut.* 2019 Aug;68(8):1516-1526. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
37. Toca MDC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Lactose intolerance: myths and facts. An update. *Arch Argent Pediatr.* 2022 Feb;120(1):59-66. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2022.eng.59.
38. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al.; ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Mar;62(3):495-506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
39. Bai M, Moretti A, Bertoni E, Vazzoler V, Luini C, Agosti M, Salvatore S. Risk and Protective Factors for Gastrointestinal Symptoms associated with Antibiotic Treatment in Children: A Population Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020 Jan;23(1):35-48. doi: 10.5223/pghn.2020.23.1.35.
40. Katoch GK, Nain N, Kaur S, Rasane P. Lactose Intolerance and Its Dietary Management: An Update. *J Am Nutr Assoc.* 2022 May-Jun;41(4):424-434. doi: 10.1080/07315724.2021.1891587.
41. Romero-Velarde E, Delgado-Franco D, García-Gutiérrez M, Gurrola-Díaz C, Larrosa-Haro A, Montijo-Barrios E, Muskiet FAJ, Vargas-Guerrero B, Geurts J. The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. *Nutrients.* 2019 Nov 12;11(11):2737. doi: 10.3390/nu11112737.
42. Марушко Ю.В., Єсітова С.І. Проблема лактазної недостатності: діагностика та підходи до лікування у дітей. *Сімейна медицина. Європейські практики.* 2023;3(105):29-34. doi: 10.30841/2786-720x.3.2023.289337.
43. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL, Wilt TJ. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med.* 2010 Jun 15;152(12):797-803. doi: 10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00241.
44. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut.* 2019;68:2080-2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>.
45. Lactose Intolerance. American College of Gastroenterology. ACG 2024. Available from: <https://gi.org/topics/lactose-intolerance-in-children/>. Accessed: June 21, 2024.
46. Search results. *Compendium drug reference book.* Available from: <https://compendium.com.ua/uk/result/?term=%D0%BC%D0%B0%D0%BC%D0%B0%D0%BB%D0%B0%D0%BA%20>. Accessed: June 25, 2024.
47. Hammer HF, Fox MR, Keller J, et al.; European H<sub>2</sub>-CH<sub>4</sub>-breath test group. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J.* 2022 Feb;10(1):15-40. doi: 10.1002/ueg2.12133.

Отримано/Received 10.08.2024

Рецензовано/Revised 17.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2024

#### Information about authors

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

O.A. Dmytryshyn, PhD, assistant of the department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dmytryshyn.olha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>

O.A. Bovkun, PhD, assistant of the department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ksunyabov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>

T.V. Iovitsa, PhD, associate professor of the department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: iovitsadoc@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>

B.Ya. Dmytryshyn, PhD, associate professor of the department of pediatrics of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: b\_dmtr@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2360-6609>

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

---

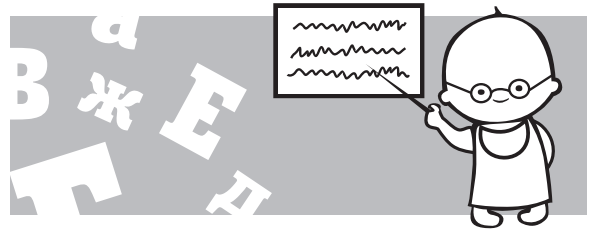
Yu.V. Marushko, O.A. Dmytryshyn, O.A. Bovkun, T.V. Iovitsa, B.Ya. Dmytryshyn  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Topical issues of etiology, consequences, and treatment of secondary lactase deficiency in children: literature review and results of our research

**Abstract.** The article presents the review and synthesis of modern data of scientific publications from the Scopus, Web of Science databases, and the register of professional scientific publications of Ukraine on the causes, consequences, and methods of correcting secondary lactase deficiency in children. The features of secondary lactase deficiency in antibiotic therapy and other pathological changes in the gastrointestinal tract that develop with the use of antibacterial drugs are described. The authors present their own data on the treatment of secondary lactase deficiency caused by antibiotic therapy in school-age children. It has been found that the use of the lactase enzyme in children with secondary lactase deficiency, which has developed on the background of antibiotic therapy, leads to positive dynamics of clinical manifestations already on the third day of taking the drug, and it is a more effective method of correcting these symptoms compared to only dietary recommendations and limited consumption of lactose products. The criteria proposed for prescribing a hydrogen breath test to diagnose secondary lactase deficiency developed on the

background of antibiotics are as follows: the presence of clinical manifestations (diarrhea, abdominal pain, excessive gas, bloating, nausea, vomiting) that occurred during antibiotic therapy and are aggravated by the use of lactose-containing products; repeated courses of antibacterial drugs (every 3–4 months) according to the anamnesis; changes in the results of the coprogram (yellow, mushy, foamy feces with an acidic odor, the presence of mucus, fecal pH less than 5.5, a small amount of iodophilic flora); no signs of inflammatory bowel disease according to the results of the coprogram (blood, leukocytes); negative results of rapid tests for the detection of *Clostridium difficile* toxins A and B in the feces. The use of these criteria to diagnose secondary lactase deficiency associated with antibiotics will improve the frequency of its detection and the reasonable prescription of lactase drugs to reduce the severity of clinical manifestations of lactase deficiency and restore the functional state of the gastrointestinal tract more quickly.

**Keywords:** secondary lactase deficiency; hydrogen breath test; antibiotic therapy; lactase; children; review



## Проблемні питання орфанних захворювань нервової системи у дітей в умовах воєнного стану

**Резюме.** Зростання кількості орфанних (рідкісних) захворювань, більшість з яких мають частоту менше за 1 : 1 000 000, є серйозним викликом для сучасної медицини. У більшості випадків діагноз встановлюється із затримкою, що призводить до необоротних змін в організмі. Відділення психоневрології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» з 2012 року займається діагностикою та лікуванням орфанних захворювань у дітей, 80 % яких супроводжуються ураженням нервової системи. **Мета:** провести ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтів, що проходили лікування у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями під час війни в Україні. **Матеріали та методи.** У період повномасштабного вторгнення до відділення було госпіталізовано 42 дитини з орфанними захворюваннями. Ретроспективно проаналізовані медичні карти стаціонарних хворих для виявлення особливостей діагностики, клінічних проявів та лікування. **Результати.** У 90 % випадків орфанні захворювання мали клінічні маски неврологічних патологій, що ускладнювало ранню діагностику. Найбільший відсоток діагностування (38 %) припадав на дітей віком від 1 до 5 років. Чоловіча стать була більш схильна до орфанних захворювань (співвідношення 1 : 2). Важливим аспектом є лікування: 21 % дітей були направлені до відділення для розробки тактики лікування мультидисциплінарною командою. **Висновки.** Незважаючи на виклики, відділення психоневрології ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України» продовжує успішно боротися з орфанними захворюваннями у дітей. Хоча метою є діагностика на першому році життя, це залишається проблемою світової медичної спільноти. У відділенні також впроваджуються ефективні схеми цільового лікування завдяки мультидисциплінарному підходу.

**Ключові слова:** орфанні захворювання; перинатальна неврологія; рання діагностика; цільова терапія; мультидисциплінарна команда; клінічні маски; повне екзомне секвенування; неврологічні розлади

### Вступ

Сучасні реалії ставлять перед суспільством, особливо перед медичною спільнотою та її керівництвом, численні складні завдання. Одним з таких викликів є загальносвітова тенденція до збільшення кількості захворювань, що відносяться до категорії орфанних (рідкісних). Кількість пацієнтів, які страждають на такі захворювання, зростає в кожній країні, і це свідчить про те, що актуальність цієї проблеми з часом буде лише збільшуватися.

На сьогодні у світі відомо близько 8000 нозологій орфанних захворювань, а кількість пацієнтів з рідкіс-

ними захворюваннями становить 6–8 % від усього населення [1]. За даними організації EURORDIS, в країнах Євросоюзу зареєстровано близько 30 млн таких пацієнтів [2]. Більше ніж 80 % рідкісних хвороб мають в основі генетичні порушення, які у 75 % маніфестують в ранньому віці, тому більше ніж 50 % усіх пацієнтів становлять діти. При значній різноманітності етіологічних факторів і клінічних проявів загальним для більшості орфанних хвороб є значне скорочення тривалості життя пацієнтів. Так, у 35 % вони стають причиною смерті дітей на першому році життя, а ще близько 30 % дітей з орфанними захворюваннями не доживають до

5 років [3]. Майже половина хворих дітей з рідкісними хворобами страждає від затримки або тяжких порушень нервово-психічного розвитку [4].

Кількість рідкісних хвороб постійно збільшується — у світі щотижня описується 5 нових нозологій. Це пов'язано як з удосконаленням методів генетичної діагностики, які дозволяють ідентифікувати раніше не описані мутації, так і з погіршенням екології на планеті, спричиненим життєдіяльністю людини [5].

У 1983 році вперше у світі був введений термін «орфанні хвороби», який охоплює рідкісні захворювання, частота яких не перевищує 5 випадків на 10 тис. осіб. Рідкісні або раритетні захворювання у більшості випадків є загрозливими для життя чи хронічно прогресуючими [6]. В Європейському Союзі захворювання належить до раритетних, якщо воно зустрічається з частотою не менше ніж 5 випадків на 10 тис. населення, у США орфанним визнають захворювання, на яке хворіє одна людина з 1500, в Японії — одна з 2500 [7].

15 квітня 2014 року ухвалено Закон України № 1213-VII «Про внесення змін до основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань», згідно з яким орфанне захворювання визначається як захворювання, яке загрожує життю людини або яке хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення не частіше ніж 1 : 2000. Однак вже з 2012 р. відділення психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» перше в Україні за наказом директора інституту академіка НАМН України Ю.Г. Антипкіна отримало назву «відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями».

Раніше, ніж у нашій державі, законодавчі акти щодо проблеми орфанних захворювань прийняті в інших країнах: у Сінгапурі — в 1991 році; у Японії — в 1993 році; в Австралії — в 1997 році; у Південній Кореї — в 1995 році; у Канаді — в 1995 році; у Європейському Союзі — в 1995 році [8].

З моменту створення відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» адміністрація інституту на чолі з академіком Ю.Г. Антипкіним за безпосередньої підтримки президента НАМН України В.І. Цимбалюка опікується даною проблемою. Незважаючи на повномасштабне вторгнення росії в Україну, відділення психоневрології продовжувало працювати та надавати допомогу дітям з рідкісними захворюваннями не тільки ЦНС, але й усього організму. За період з лютого 2022 року у відділенні обстежено та проліковано 42 дитини з орфанними захворюваннями, що становить близько 10 % від загальної кількості неврологічних хворих. Співвідношення дітей за статтю (дівчатка/хлопчики) становило 1 : 2 (рис. 1).

Слід звернути увагу на те, що вік діагностування таких захворювань, враховуючи негативну безпеку

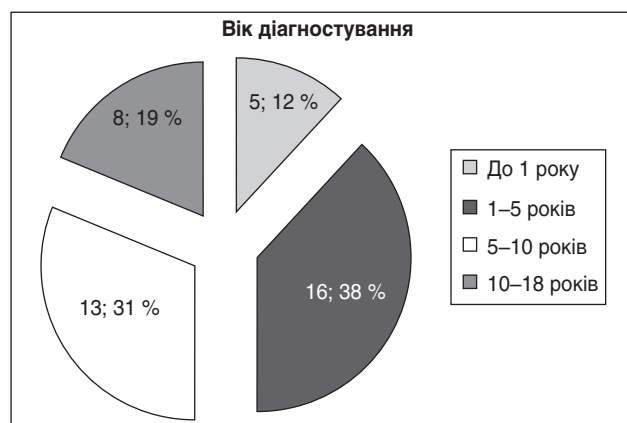
та економічну ситуацію в Україні, був у межах світових критеріїв, а саме в основній частині дітей діагноз був встановлений у період від одного до п'яти років (рис. 2).

Таке діагностування орфанних захворювань не є чимось особливим, оскільки відповідно до дослідження організації EURORDIS, через те, що вони рідко зустрічаються в популяції, до встановлення діагнозу пацієнти відвідують не одного спеціаліста, а у 40 % випадків рідкісне захворювання неправильно діагностується як мінімум один раз. У зв'язку з цим для пацієнтів з рідкісними захворюваннями середня тривалість часу від початку розвитку симптоматики до встановлення точного діагнозу становить близько 4,8 року. Так і в нашій практиці: діти з незрозумілим перебігом, здавалося б, відомих хвороб направлялися для дообстеження у наш інститут з регіональних центрів. Така особливість пов'язана з тим, що більшість орфанних захворювань перебігають під масками відомих неврологічних синдромів або нозологій. Для діагностики орфанних захворювань необхідно залучення спеціалістів різних педіатричних профілей, тобто створення мультидисциплінарної команди. Відповідно до наших даних тільки 12 % діти були в ранньому віці направлені для обстеження мультидисциплінарною командою і діагноз було встановлено до року.

Слід звернути увагу на основні клінічні маски, під якими ховалися орфанні захворювання, для того щоб в подальшому розуміти, що атипичний перебіг відомого



**Рисунок 1. Розподіл дітей з орфанними захворюваннями за статтю**



**Рисунок 2. Розподіл обстежених дітей за віком встановлення діагнозу**



нам захворювання може свідчити саме про наявність орфанного. Відповідно до проведеного нами спостереження 42 дітей з орфаними захворюваннями вони перебігали під масками певних неврологічних захворювань (рис. 3)

Найбільшу частку (26,2 %) у дітей з орфаними захворюваннями за вказаний період становили нервово-м'язові захворювання. І як не дивно, але основна причина звернень до невролога була не від батьків стосовно м'язової слабкості, а від педіатрів після виявлення високих показників печінкових трансаміназ (АлАТ, АсАТ) при проведенні біохімічного аналізу крові. Тобто в педіатрів-гастроентерологів є певна насторога, що підвищені печінкові ферменти можуть не тільки бути проявом ураження печінки, але й виникати при ураженні м'язового апарату.

Наступною за частотою перебігу орфанних захворювань з 21,4 % випадків є маска епілепсії або епілептичних синдромів, поєднаних із затримкою розвитку та розладом аутистичного спектра. Ця особливість повинна налаштовувати спеціалістів — дитячих психіатрів, дитячих неврологів, логопедів, що порушення нейророзвитку, поєднане з епілептичним синдромом, не завжди є коморбідним станом, а може бути проявом генетичного орфанного захворювання.

Досить часто орфанні захворювання можуть перебігати під клінічною маскою такого неврологічного захворювання, як церебральний параліч. У нашому випадку частка таких дітей становила 9,5 %. Як було відзначено корифеєм дитячої неврології, проф.

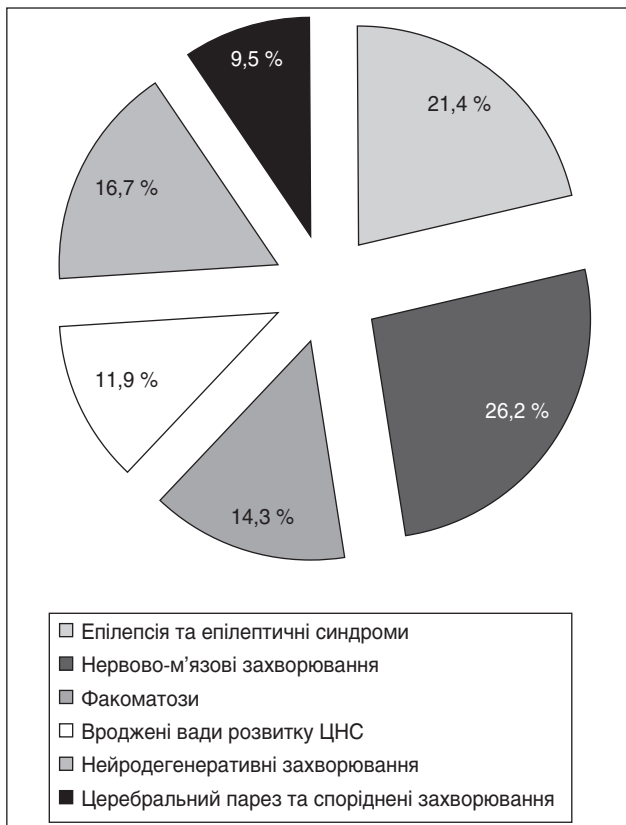
С.К. Євтушенком в 2014 році, церебральний параліч — це, як правило, непрогресуюче порушення моторики. Тут слід відмітити саме «непрогресуючий» перебіг. Якщо у дитини церебральний параліч діагностований без ускладненого перинатального анамнезу та відсутні структурні зміни на МРТ головного мозку, а крім того, наявне прогресування захворювання, тоді в першу чергу слід подумати про орфанне захворювання.

У більшості випадків діагностування факоматозів не становить труднощів. Серед дітей, які перебували за вказаний період під нашим спостереженням, у 14,3 % випадків було діагностовано факоматози. Зустрічаються випадки, коли спеціалісти в первинних та вторинних ланках надання допомоги дітям не оглядають шкіру дитини, що становить значну помилку в ранній діагностиці таких захворювань, як факоматоз або нервово-шкірне захворювання.

Хотілося б звернути увагу на те, що встановлення діагнозу орфанного захворювання — це тільки половина роботи, оскільки ця група дітей потребує спостереження та лікування із залученням мультидисциплінарної команди, оскільки, як правило, відбувається генетична поломка в багатьох органах та системах. У нашому дослідженні з 42 дітей у 79 % випадків діагноз було вперше встановлено у нашому відділенні, а у 21 % випадків діти були направлені з інших медичних установ у зв'язку з тяжкістю лікування пацієнта (так званий менеджмент орфанного захворювання) (рис. 4).

## Обговорення

На сьогодні проблема діагностики та лікування орфанних захворювань у дітей залишається важливим завданням нейропедіатрії. Викликом є встановлення правильного діагнозу та розробка стратегії лікування, і наш лікувальний заклад одним з перших в Україні прийняв цей виклик. З 2012 р. відділення психоневрології нашого інституту за рішенням вченої ради та наказом директора інституту академіка НАМН України Ю.Г. Антипкіна носить назву «відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфан-



**Рисунок 3.** Клінічні маски орфанних захворювань в обстежених дітей



**Рисунок 4.** Розподіл дітей за результатом проведеного обстеження

ними захворюваннями». За останні 10 років фахівцями відділення опубліковано більше ніж 30 робіт, присвячених проблемі орфанних захворювань у дітей, раритетним захворюванням та синдромам у дитячій невропедіатрії.

Особливістю орфанних захворювань є те, що вони нерідко перебігають під маскою уражень нервової системи перинатального генезу. Особливо часто вони перебігають з ознаками ураження нервової системи, тому пацієнти звертаються саме до невролога. Однак через те, що вони рідко зустрічаються в популяції, до встановлення діагнозу пацієнти відвідують не одного спеціаліста, а у 40 % випадків рідкісне захворювання неправильно діагностується як мінімум один раз. У зв'язку з цим для пацієнтів з рідкісними захворюваннями середня тривалість часу від початку розвитку симптоматики до встановлення точного діагнозу становить близько 4,8 року [9]. Встановлення помилкового діагнозу або відсутність точного діагнозу погіршує якість життя тисячам пацієнтів з раритетними захворюваннями.

Зазвичай адекватна діагностика орфанних захворювань потребує специфічних і фінансово витратних лабораторних (молекулярно-генетичних, біохімічних) та інструментальних методів обстеження, однак все одно на першому місці залишається досвід та майстерність клініциста, який здатний своєчасно запідозрити рідкісне захворювання та спрямувати пацієнта на діагностику. Уперше в Україні проблема орфанних захворювань була піднята корифеєм вітчизняної неврології проф. С.К. Євтушенком на конференції у м. Святогорську: «Багато захворювань залишаються тривалий час невідомими, поки їх не побачить досвідчений клініцист. Ми бачимо те, чого навчив нас учитель. У зв'язку з цим існує необхідність в обміні накопиченим досвідом діагностики і лікування раритетних неврологічних синдромів і захворювань і, можливо, ще не описаних у світовій практиці станів» [10].

Рідкісність орфанних захворювань є значною проблемою для діагностики: лікар за всю свою практику може ніколи і не зіткнутися з орфанним захворюванням. Низьким залишається рівень інформованості медичних працівників про орфанні хвороби: лікар може знати про ці хвороби, але не мати ніякого уявлення про їх клінічні прояви. І при всьому бажанні не може запідозрити орфанне захворювання, навіть коли він бачить пацієнта з типовими проявами. Тому часто від появи перших клінічних ознак захворювання до встановлення правильного діагнозу проходить декілька років.

На базі нашого інституту фахівці різних профілів мають можливість спостерігати пацієнтів, що страждають на рідкісні захворювання, з різних регіонів України. Останніми роками ми відмічаємо збільшення кількості дітей з рідкісними захворюваннями, що звертаються до наших клінік за допомогою.

Ситуація з діагностикою орфанних захворювань в Україні останнім часом багато в чому стала змінюватися на краще, проте все ще залишається складною. Для діагностики орфанних спадкових захворювань мають бути розроблені спеціальні програми, що включають етап селективного скринінгу — при підозрі на наяв-

ність таких хвороб проводиться оцінка активності ферменту, дефіцит якого і обумовлює розвиток захворювання. У разі виявлення низької активності ферменту у конкретного пацієнта проводиться ДНК-діагностика з метою виявлення причини захворювання — мутації специфічного гена.

До сучасних методів генетичної діагностики належать:

- дослідження каріотипу — діагностика хромосомних аномалій (наприклад, при множинних вадах розвитку);

- хромосомний мікроматричний аналіз (СМА) — при ознаках дисморфізму, соматичної патології, вадах розвитку;

- секвенування нової генерації (next generation sequencing), яке може включати дослідження окремих генів (наприклад, TSC1) або панелі генів;

- повне екзомне (WES) або геномне секвенування (WHS) [11].

Найбільш доступним та економічно вигідним на сьогодні є метод повного екзомного секвенування (WES). Метод дозволяє виявити успадковані або новоутворені (*de novo*) варіанти нуклеотидної послідовності (однонуклеотидні заміни, невеликі інсерції та делеції — до 10 п.н.), які можуть бути причиною генетичного захворювання. Метод не призначений для визначення фази пар гетерозиготних мутацій, а також для оцінки рівня метилювання або виявлення мутацій в стані мозаїчності. У деяких випадках біоінформативний аналіз даних дозволяє запідозрити наявність структурних перебудов (мікрodelецій і мікродуплікацій). Однак цей підхід не є рекомендованим методом аналізу варіацій числа копій генів (CNV), і виявлені перебудови підлягають обов'язковому підтвердженню референтним методом (хромосомний мікроматричний аналіз). Дрібні структурні порушення, однобатьківські дисомії і мозаїчні варіанти числа копій генів методом секвенування не виявляються; для цього повинен бути використаний валідований метод хромосомного мікроматричного аналізу. Невиявлення структурних варіантів при секвенуванні не виключає їх наявності у пацієнта. Обстеження батьків пробанда або інших родичів може знадобитися для встановлення походження (успадкований/*de novo*) виявленого варіанта і уточнення його патогенності. Виявлені варіанти аналізуються за допомогою бази даних генетичних варіантів ClinVar та інших баз даних. Варіанти класифікуються відповідно до стандартів та настанов щодо інтерпретації, встановлених Американським коледжем медичної генетики (ACMG). Результати досліджень завжди слід інтерпретувати в контексті сімейної історії, анамнезу та поточної інформації про захворювання. Отримані результати обговорюються пацієнтом з лікарем-неврологом, що направляв пацієнта на обстеження, та генетиком [12].

Результати генетичного тестування методом NGS дозволяють отримати різні варіанти мутацій у генах, пов'язаних з розвитком орфанних захворювань. Згідно з класифікацією Американського коледжу генетики та геноміки, ці варіанти можуть інтерпретуватися таким чином:

- патогенний (pathogenic);
- ймовірно патогенний (likely pathogenic);
- варіант невизначеного значення (VUS — variant of uncertain significance);
- ймовірно доброякісний (likely benign);
- доброякісний (benign) [13].

## Клінічні випадки

Для більшої наочності щодо спостереження пацієнтів хотіли б навести приклад 2 пацієнтів. Перший був направлений у відділення з діагнозом: резистентний перебіг епілепсії у дитини з церебральним паралічем.

Хлопчик Н., 5 років, надійшов у відділення дитячої психоневрології зі скаргами на наявність у дитини епілептичних нападів, спастичного тетрапарезу з дистонічним компонентом, когнітивного зниження.

З анамнезу відомо, що дитина від 2-ї вагітності (від першої вагітності здоровий син 10 років), яка перебігала з токсикозом в I половині вагітності, загроза переривання в II половині вагітності, ГРВІ в 14–15 тижнів, ранній гестоз. Пологи II, в 40 тижнів, затяжні, медична стимуляція, оцінка за Апгар 7/8 балів. Вага при народженні 2920 г, зріст 50 см, ОГ 33 см. До 3 місяців, зі слів батьків, розвивався відповідно до віку. У 3 місяці був генералізований тоніко-клонічний напад. Після цього пароксизмального стану батьки відмітили відставання в розвитку. Голову почав утримувати з 8 міс., сидіти з 1 року 6 міс., перевертатися — з 1 року 6 міс., стоїть біля опори з 1 року 3 міс. Напади відновились в 4 роки, переважно перед засинанням. На момент надходження отримує вальпроат натрію (35 мг/кг). Проведено МРТ-дослідження ГМ (22.10.19) — атрофічні зміни кори лобних та скроневих відділів ГМ. Каріотип (17.01.23) — 46 XY, нормальний чоловічий каріотип. Встановлено діагноз: ДЦП, спастичний тетрапарез зі стійкими руховими порушеннями, епілептичним синдромом та затримкою психомовного розвитку. Періодично проходив курси відновного лікування в реабілітаційних центрах.

Status praesens objectivus: загальний стан дитини стабільний. Апетит хороший. Шкіра та видимі слизові чисті, вологі, звичайного кольору. Кісткові деформації відсутні. Периферичні лімфовузли не збільшені. Дихання через ніс вільне. В легенях везикулярне дихання, тони серця ритмічні, звучні. Живіт м'який, не болючий. Печінка пальпується по краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення у нормі.

У неврологічному статусі: у свідомості, тяжка когнітивна недостатність, на огляд реагує збуджено, наявні гіперкінези (стереотипії?). Голова правильної форми, ОГ 50 см. М'язовий тонус у кінцівках підвищений за пірамідним типом в руках та більше в ногах. Сухожильні рефлекси погашані, полікінетичні, D = S. Червні рефлекси позитивні. Симптом Бабінського позитивний з двох сторін. Менінгеальні симптоми відсутні.

**Обстеження.** Загальний аналіз крові — без патологічних відхилень. Біохімічний аналіз крові — без патологічних відхилень.

ЕЕГ-моніторинг — виражені дифузні зміни з ознаками нейрофізіологічної незрілості. Пік-поліпик вог-

нищева активність акцентована в потилично-скроневих ділянках, більше зліва, зі спалахами білатеральної синхронізації, без вираженої міжпівкульної асиметрії у фоновій ЕЕГ.

МРТ головного мозку — додаткових утворень, вогнищ патологічної зміни сигналу паренхіми головного мозку не виявлено.

З огляду на прогресуючий перебіг захворювання, резистентний перебіг епілепсії та відсутність ознаки гіпоксії в пологах та структурних змін на МРТ головного мозку дитині було рекомендоване проведення генетичного дослідження методом NGS, виявлені мутації UBEA3A, GABRB3, KIF5A.

Це дослідження дозволило встановити діагноз — полігенне захворювання у формі синдрому Ангельмана (UBEA3A) та автосомно-домінантної епілепсії (GABRB3) з поліморфними нападами, спастичним нижнім парапарезом, когнітивною недостатністю та загальним недорозвиненням мови I рівня. Окрім встановлення діагнозу, підбору таргетної протиепілептичної терапії, було проведено дослідження сиблінга та медико-генетичне тестування.

Ще один клінічний випадок ми хотіли б навести як приклад діагностики рідкісного нервово-м'язового захворювання, яке було виявлено за вищевказаний період у двох дівчаток.

Дівчинка О., 13 років, надійшла у відділення за направленням гастроентеролога у зв'язку з високими показниками АлАТ, АсАТ, у відділенні були встановлені скарги на слабкість у ногах, швидку втомлюваність, непереносимість фізичного навантаження.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від II вагітності, яка перебігала без особливостей. Пологи фізіологічним шляхом, термінові. Росла та розвивалась за віком. Зі слів мами, з 2019 року було виявлено підвищення печінкового ферменту АсАТ до 250 Од/л. Дитина спостерігалась в НДСЛ «ОХМАТДИТ», було запідозрено гепатит неясного генезу. Було проведено 19.08.21 біопсію печінки — діагностовано криптогенний гепатит. Отримувала урсофальк. Трансамінази зберігаються на високому рівні. Дитина була госпіталізована у відділення гематології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» для подальшого лікування.

Соматично загальний стан середнього ступеня тяжкості. Шкірні покриви чисті, бліді. Слизова ротоглотки не гіперемована. Тони серця звучні, ритмічні. Над легенями вислуховується везикулярне дихання. Живіт м'який, безболісний. Фізіологічні відправлення не порушені.

У неврологічному статусі — дитина в свідомості, контактна, когнітивний розвиток відповідає віку. Концентрація уваги добра. Голова правильної форми, обличчя симетричне, очні щілини D = S, зіничні рефлекси живі, D = S, ознак патології ЧМН не виявлено. Наявні прояви кіфосколіотичної постави з вираженою слабкістю м'язів плечового пояса. Тонус м'язів знижений, більше в проксимальних відділах рук, D = S. При вставанні — проба Говерса негативна. Сухожильні рефлекси з рук живі, D = S, колінні та ахілові викликаються. Менінгеальний симптомокомплекс відсутній.

**Обстеження.** Загальний аналіз крові — без патологічних змін. Біохімічний аналіз крові: АлАТ — 86,7 Од/л, АсАТ — 72,9 Од/л. Креатинфосфокіназа — 6435,78 Од/л. ЕНМГ голкова — в обстежених м'язях кінцівок зареєстровані ознаки легкого хронічного первинно-м'язового (міопатичного) процесу.

З огляду на перебіг захворювання, стать дитини було рекомендовано проведення генетичного дослідження методом NGS та виявлено наявний компаунд гетерозигот *CAPN3*, асоційований з автосомно-рецесивною та автосомно-домінантною міодистрофією пояса кінцівок. Дитині було встановлено діагноз: прогресуюча кінцівково-поясна м'язова дистрофія, тип 2А (*CAPN3*), проведено дослідження сиблінга та медико-генетичне консультування сім'ї.

## Висновки

Незважаючи на суттєві досягнення у сфері генетичної діагностики, орфанні захворювання становлять глобальну проблему людства, вирішення якої не можливе без ініціативи та зацікавленості органів державної влади. Необхідно створити комплексні програми розвитку діагностики та менеджменту окремих орфанних хвороб, впроваджувати ініціативи щодо поширення інформації про ці захворювання серед медичних та соціальних працівників, пацієнтів та їх родин. У практичній діяльності орфанні хвороби завжди потребують від лікаря особливої уваги, наполегливості та значного обсягу знань, щоб своєчасно запідозрити у дитини орфанне захворювання та спрямувати її до спеціалізованого медичного закладу.

Вважаємо, що лікарі педіатричного профілю повинні проявляти значну настороженість та своєчасно спрямовувати до дитячого невролога дітей з підозрою на орфанне захворювання нервової системи. Зважаючи на трагічний прогноз деяких мітохондріальних захворювань, помилки при встановленні діагнозу неприпустимі. Точний діагноз має бути встановлений як можна раніше, на сьогодні це можливо лише з використанням сучасних нейрорадіологічних (МРТ, МРТ-спектроскопія, МР-трактографія) та молекулярно-генетичних методів (WES).

Для встановлення остаточного діагнозу орфанного захворювання (у деяких випадках трагічного вироку) необхідна колегіальна робота потужної мультидисциплінарної команди різних фахівців. Така мультидисциплінарна команда створена за наказом генерального директора академіка НАМН України Ю.Г. Антипкіна на базі ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», куди спрямовуються діти з різних регіонів України.

В умовах воєнного часу спостерігається зростання кількості діагностованих орфанних захворювань у дітей. Це може бути обумовлено не тільки реальним збільшенням частоти таких патологій, але й поліпшенням обізнаності батьків щодо наявних можливостей для отримання медичної допомоги. Важливу роль у цьому відіграє відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Всеукраїнський центр материнства та ди-

тинства НАМН України». Відділення, яке багато років очолює відомий дитячий невролог професор Л.Г. Кирилова, стало осередком висококваліфікованої допомоги дітям із рідкісними патологіями.

Завдяки значному досвіду фахівців відділення та їхній експертній підтримці багато дитячих неврологів з різних регіонів України скеровують пацієнтів до цього центру. Висока репутація установи сприяє тому, що все більше батьків звертаються сюди для діагностики та лікування орфанних захворювань у своїх дітей. Тому діяльність відділення є не лише важливою складовою системи охорони здоров'я, але й ключовим елементом у наданні комплексної допомоги дітям з рідкісними захворюваннями в Україні.

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

## Список літератури

1. Vickers, P.J. (2013). *Challenges and opportunities in the treatment of rare diseases*. *Drug Discovery World*, 14(2), 9-14. Available at: <https://www.ddw-online.com/challenges-and-opportunities-in-the-treatment-of-rare-diseases-565-201304/>.
2. Council of the European Union (2009). *Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02)*. *Official Journal of the European Union*, 151, 7-10. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>.
3. Angelis, A., Tordrup, D., Kanavos, P. (2015). *Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence*. *Health Policy*, 119(7), 964-979. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.12.016>.
4. *Rare Diseases UK (n.d.)*. *Key statistics from the RDUK report 'Experiences of Rare Diseases: An Insight from Patients and Families'*. Available at: <http://raredisease.org.uk/index.htm>.
5. Shire (2013). *Rare Disease Impact Report: Insights from patients and the medical community*. Available at: <http://www.geneticalliance.org.uk/docs/e-update/rare-disease-impact-report.pdf>.
6. European Commission (n.d.). *Useful Information on Rare Diseases from an EU Perspective*. *Health & Consumer Protection Directorate-General*. Available at: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/documents/ev20040705\\_rd05\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_information/documents/ev20040705_rd05_en.pdf).
7. Aronson, J. (2006). *Rare diseases and orphan drugs*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 61(3), 243-244. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02524.x>.
8. Bavisetty, S., et al. (2013). *Emergence of pediatric rare diseases*. *Rare Diseases*, 1(1), 1-6. <https://doi.org/10.4161/rdis.23579>.
9. Kirilova, L.G., Miroshnikov, O.O., Yuzva, O.O., Kizlyak-Bubryak, M.E. (2017). *Perinatal neurology and orphan diseases in Ukraine: Problems and perspectives*. *Perinatologiya i Pediatriya*, 2(70), 126-133. <https://doi.org/10.15574/PP.2017.70.126>.
10. Evtushenko, S.K. (2003). *Neordinarnie (raritetnie) syndromy i zabolivaniya detey i vzroslikh: materialy mezhdynarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Donetsk-Svyatogorsk.
11. Sun, Y., Ruivenkamp, C.A., Hoffer, M.J., et al. (2015). *Next-generation diagnostics: Gene panel, exome, or whole genome?* *Human Mutation*, 36(6), 648-655. <https://doi.org/10.1002/humu.22783>.
12. Schwarze, K., Buchanan, J., Taylor, J.C., Wordsworth, S. (2018). *Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches*



cost-effective? A systematic review of the literature. *Genetics in Medicine*, 20(10), 1122–1130. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.247>.

13. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., et al. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.

14. Kyrylova, L., Miroshnykov, A., Yuzva, A. (2021). Epileptic encephalopathies in children with autistic spectrum disorders: From mo-

lecular genetic diagnostics to target therapy. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*, 12(1), 249–259. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.12.2.006>.

15. Antipkin, Y.G., Kirilova, L.G., Miroshnikov, A.A., Yuzva, A.A. (2019). Mitochondrial diseases caused by mutations of the POLG gene: Problems of differential diagnosis. *Perinatologiya i Pediatriya*, 2(78), 58–66. <https://doi.org/10.15574/PP.2019.78.58>.

Отримано/Received 06.09.2024

Рецензовано/Revised 12.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 18.10.2024 ■

#### Information about authors

Vitalii Tsybaliuk, MD, DSc, PhD, Professor, Neurosurgeon, President and Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: Tsyb777@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3608-9679>

Yuriy Antypkin, MD, DSc, PhD, Professor, Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of State Institution “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net, phone: +380 (67) 4036485; <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>

Lyudmyla Kyrylova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>

Oleksandr Miroshnikov, PhD in Medicine, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Learned Secretary, Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution “Ukrainian Center of Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine; e-mail: a.mirosh@ukr.net; phone: +380 (63) 8980224; <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>

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

V.I. Tsybaliuk<sup>1</sup>, Y.G. Antypkin<sup>2</sup>, L.G. Kyrylova<sup>2</sup>, O.O. Miroshnykov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

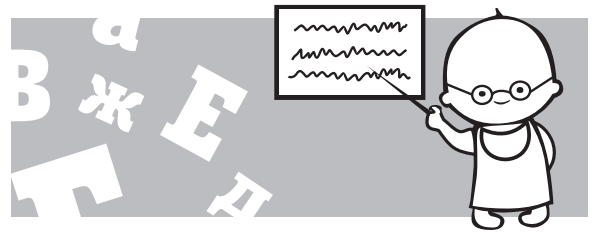
<sup>2</sup>State Institution “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

### Issues of orphan diseases of the nervous system in children during wartime

**Abstract. Background.** The increasing number of orphan (rare) diseases, most of which have a prevalence of less than 1 : 1,000,000, poses a serious challenge for modern medicine. In most cases, diagnosis is delayed leading to irreversible changes in the body. The Department of Psychoneurology at the State Institution “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” has been involved in diagnosing and treating orphan diseases in children since 2012, with 80 % of cases accompanied by nervous system involvement. The purpose was to conduct a retrospective analysis of medical records of patients treated at the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases during the war in Ukraine. **Materials and methods.** During the full-scale invasion, 42 children with orphan diseases were hospitalized to the department. A retrospective analysis of the medical records of these inpatients was conducted to identify the specifics of diagnosis, clinical manifestations, and treatment. **Results.** In 90 % of cases, orphan

diseases presented with clinical masks of neurological pathologies, complicating early diagnosis. The highest percentage of diagnoses (38 %) occurred in children aged 1 to 5 years. Male children were more susceptible to orphan diseases (ratio 1 : 2). An important aspect of care was treatment: 21 % of children were referred to the department for developing treatment strategies by a multidisciplinary team. **Conclusions.** Despite the challenges, the Department of Psychoneurology at the State Institution “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” continues to successfully combat orphan diseases in children. Although the goal is to diagnose these diseases within the first year of life, it remains a challenge for the global medical community. The department also implements effective targeted treatment regimens through a multidisciplinary approach.

**Keywords:** orphan diseases; perinatal neurology; early diagnosis; targeted therapy; multidisciplinary team; clinical masks; whole exome sequencing; neurological disorders



## Постковідні серцево-судинні ускладнення у дітей. Опис клінічних випадків

**Резюме. Актуальність.** Серцево-судинні ускладнення у дітей можуть виникати у віддаленому періоді після перенесеної коронавірусної інфекції COVID-19. Найбільш частими клінічними варіантами ушкодження серцево-судинної системи у дітей після SARS-CoV-2 є мультисистемний запальний синдром, міокардит, порушення ритму серця, гідроперикард. Симптоми ураження серця можуть маскуватися проявами ураження інших органів, оскільки клінічна маніфестація часто набуває мультиорганного характеру. **Мета:** проаналізувати випадки серцево-судинних уражень у дітей, які перехворіли на інфекцію SARS-CoV-2. **Матеріали та методи.** Наведено три клінічні випадки пост-COVID-19 серцево-судинних ускладнень у дітей віком восьми, дев'яти та одного року. У пацієнтів розвинулися загрозливі для життя стани, що були обумовлені гідроперикардом з тампонадою серця (випадок 1), повною атріовентрикулярною блокадою (випадок 2) та бактеріальним ендокардитом з ушкодженням мітрального клапана і серцевою недостатністю (випадок 3). **Результати.** У всіх пацієнтів виявлено високі рівні прозапальних маркерів (СРП, прокальцитоніну, ШОЕ, IL-6, фібриногену), високі значення маркерів ушкодження міокарда (NT-pro-BNP, тропоніну I), гіперкоагуляція (D-димер, фібриноген, АЧТЧ), високі титри IgG до COVID-19. У трьох наведених клінічних випадках спостерігалися симптоми ураження інших органів, однак серцево-судинні розлади домінували і визначали тяжкість стану дітей. **Висновки.** Враховуючи можливість розвитку загрозливих для життя станів, усім пацієнтам дитячого віку, які надійшли у стаціонар, з COVID-19 в анамнезі, високим показником IgG до SARS-CoV-2, варто проводити скринінгове кардіологічне обстеження з метою виявлення кардіальних ускладнень. У випадку складності діагностики, а також при розгорнутій клінічній картині визначення NT-pro-BNP, тропоніну I може стати вирішальним аргументом щодо встановлення діагнозу.

**Ключові слова:** SARS-CoV-2; постковід; діти; ускладнення; маркери запалення; серцево-судинні ураження; маркери ураження міокарда; гіперкоагуляція

### Вступ

Серцево-судинні ускладнення, пов'язані з COVID-19, на сьогодні добре описані у дорослих пацієнтів. У 20–62 % госпіталізованих дорослих із COVID-19 було діагностовано серцево-судинні ускладнення, що призвело до підвищення захворюваності на серцеву патологію та смертності від неї [1–3]. Оцінити поширеність ушкодження серцево-судинної системи у дітей після COVID-19 проблематично у зв'язку з легким, часто безсимптомним перебігом хвороби та не-

передбаченим скринінгом на серцево-судинні захворювання у них.

Поширеність ураження серця при різних інфекційних хворобах у дітей становить до 11,2 % [4]. Зокрема, P.A. Pousa et al. у своєму огляді вказують, що серед позалегенових симптомів COVID-19 ураження серцево-судинної системи посідає третє місце після гастроінтестинального тракту (32,5 %) та сечовидільної системи (13,9 %) [4]. Згідно з великим метааналізом A. Hessami et al., що охоплював лікування 159 698

дорослих пацієнтів з COVID-19, було показано, що серед серцево-судинних ускладнень найчастіше зустрічались гіпертонія — 29,4 %, ушкодження міокарда — 20,3 %, гостре ушкодження серця — 16,9 %, аритмії — 11,7 %, ушкодження коронарних артерій — 10,5 %, серцева недостатність — 10 %, ушкодження клапанів серця — 9,5 %, кардіоміопатія — 7,3 % [5]. На відміну від дорослих пацієнтів одною з головних причин госпіталізації дітей із серцево-судинними розладами є мультисистемний запальний синдром (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C). За даними метааналізу Rodriguez-Gonzalez et al., у госпіталізованих дітей із серцево-судинними розладами спостерігалися кардіогенний шок (53 %), зміни ЕКГ (27 %), міокардіальна дисфункція (52 %) та розширення коронарних артерій (15 %). Більшість випадків вимагали госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (75 %) та інотропної підтримки (57 %), у рідких випадках з потребою в екстракорпоральній мембранній оксигенації (4 %). Більшість дітей повністю одужали, хоча є повідомлення і про летальні випадки (2 %) [6].

Щодо патогенезу ушкодження серця, на сьогодні серед можливих причин ураження міокарда розглядають підвищений рівень цитокінів та імунозапальну відповідь, пряму інвазію самого вірусу SARS-CoV-2 у кардіоміоцити, дихальну недостатність та гіпоксію, що призводить до окисного стресу та пошкодження клітин міокарда [7, 8]. Низка досліджень показали, що основним морфологічним проявом ураження міокарда при COVID-19 є так званий ендотеліт з дисплазією та активацією ендотеліоцитів, що призводить до крововиливів, тромбозу інтрамуральних артерій і некрозу [9, 10].

Низка досліджень продемонструвала, що пошкодження міокарда, викликане вірусом SARS-CoV-2, може бути пов'язане з підвищенням в'язкості, посиленням каскаду коагуляції, прозапальними ефектами та дисфункцією ендотеліальних клітин [11]. Вважається, що COVID-19 викликає різкий стан прокоагуляції, як наслідок, у багатьох госпіталізованих дорослих розвивається тромбоз, незважаючи на профілактичну антикоагуляційну терапію. За даними багатоцентрового обсерваційного когортного дослідження A. Zabeida et al., у пацієнтів віком до 18 років, які були госпіталізовані до всіх педіатричних лікарень у Квебеку, Канада, з інфекцією, спричиненою SARS-CoV-2 протягом 5 місяців, рівень D-димеру був підвищений у 18/19 пацієнтів (94,7 %), а фібриногену — у 15/26 пацієнтів (60 %) [12].

Для успішного лікування кардіальних розладів, що асоціюються з COVID-19, важливо вчасно запідозрити і діагностувати ранні симптоми ушкодження серця. За даними літератури, у дітей із гострим міокардитом, асоційованим із SARS-CoV-2, діагностуються вищі значення С-реактивного білка та про-В-типу N-кінцевого натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) порівняно з гострим міокардитом, не асоційованим із SARS-CoV-2. Слід зазначити, що гостре ураження міокарда супроводжується підвищенням рівнів тропо-

ніну I, креатинкінази MB і лактатдегідрогенази [7–9, 13, 14]. За результатами ретроспективного когортного дослідження U.U. Güllü et al., було доведено потенційну роль рівня тропоніну I у прогнозуванні ураження серця при COVID-19 у дітей [19]. Автори показали, що значення NT-proBNP  $\geq 282$  нг/л передбачало розвиток MIS-C зі 100% чутливістю та 93% специфічністю [AUC: 0,985 (0,959–1),  $P < 0,001$ ]; значення креатинкінази MB  $\geq 2,95$  — з 80% чутливістю та 77,6% специфічністю [AUC: 0,792 (0,581–1),  $P = 0,026$ ], а значення тропоніну I  $\geq 0,03$  — з 60% чутливістю та 99,2% специфічністю [AUC: 0,794 (0,524–1)] [15].

Особливу групу пацієнтів становлять діти з вродженими вадами серця, аритміями, серцевою недостатністю, спадковими кардіоміопатіями та іншими захворюваннями серця, оскільки у них перебіг і наслідки COVID-19 можуть бути значно гіршими через розвиток тяжких серцево-судинних захворювань [16].

Щодо інструментальних методів діагностики COVID-19-асоційованих уражень серцево-судинної системи, то, окрім електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (ЕхоКГ), за показаннями можливе застосування магнітно-резонансної томографії серця і комп'ютерної томографії [17–19].

Аналіз електрокардіографічних змін у дітей з COVID-19 показав, що найчастіше реєструються синусова тахікардія, інверсія зубця T, аномалія сегмента ST, відхилення осі серця вправо, подовження скоригованого інтервалу QT, а також можуть реєструватися різноманітні аритмії та порушення провідності, зокрема повна атріовентрикулярна блокада [17, 20, 21]. Ехокардіографія дозволяє виявити дисфункцію шлуночків, клапанного апарату, дилатацію, аневризму або екстазію коронарних артерій, дилатацію камер серця, перикардіальний випіт [19, 22–24].

На сьогодні серцево-судинні ускладнення під час гострої фази COVID-19 добре описані, але постгострі серцево-судинні прояви COVID-19 ще не були повністю охарактеризовані. У своєму дослідженні Yan Xie et al. використали ретроспективний аналіз 153 760 осіб, які перенесли COVID-19, для виявлення 30-денних та 12-місячних ризиків постковідних серцево-судинних ускладнень. Автори зазначили, що через перші 30 днів після інфікування люди з COVID-19 мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, що охоплюють кілька категорій, зокрема цереброваскулярні розлади, аритмії, ішемічну хворобу серця, перикардит, міокардит, серцеву недостатність і тромбоемболічну хворобу. Ці ризики були очевидними незалежно від віку, раси, статі та інших серцево-судинних факторів ризику, включаючи ожиріння, гіпертонію, діабет, хронічну хворобу нирок і гіперліпідемію; вони також були очевидними в людей, які не мали серцево-судинних захворювань до контакту з COVID-19 і зростали поступово відповідно до умов надання допомоги під час гострої фази (не госпіталізовані, госпіталізовані та госпіталізовані до реанімації). Результати свідчать про значний ризик серцево-судинних захворювань протягом одного року в осіб, які перенесли гострий COVID-19 [25].



Ми наводимо 3 клінічні випадки розвитку тяжких постковідних серцево-судинних ускладнень у дітей.

### Клінічний випадок 1

Хлопчик, 8 років, маса тіла 24 кг. Діагноз при надходженні: позашпитальна правобічна плевропневмонія (рис. 1). З анамнезу відомо, що до госпіталізації дитина хворіла протягом 2 тижнів з проявами ГРВІ. На COVID-19 не обстежена. Заплановане оперативне втручання — дренування плевральної порожнини. Стан дитини перед оперативним втручанням тяжкий за рахунок ДН I–II ст., гемодинамічно відносно стабільна, аускультативно дихання жорстке, ослаблене в нижніх та середніх відділах справа. Тони серця приглушені, ритмічні, тахікардія. ЧСС — 125/хв, АТ — 89/48 мм рт.ст., ЧД — 30/хв, SpO<sub>2</sub> — 94 %.

Під час індукції в наркоз виникло ускладнення — артеріальна гіпотензія, яка не усувалась інфузійною терапією. Було проведено два в/в болюси розчину Рінгера по 20 мл/кг. АТ 75/30, ЧСС — 135/хв. Констатовано шок. Ургентно проведено ультразвукове дослідження (FAST-протокол). Виявлено значний гідроперикард з ознаками тампонади серця. Проведено ургентне дренування та катетеризацію перикарда (рис. 2). Під час дренування виникла фібриляція шлуночків, зупинка кровообігу. Реанімаційні заходи тривали протягом 10 хвилин. Проведено 2 дефібриляції. Відновлено синусовий ритм серця. Після закінчення процедури пацієнт був гемодинамічно стабільним, без неврологічного дефіциту.

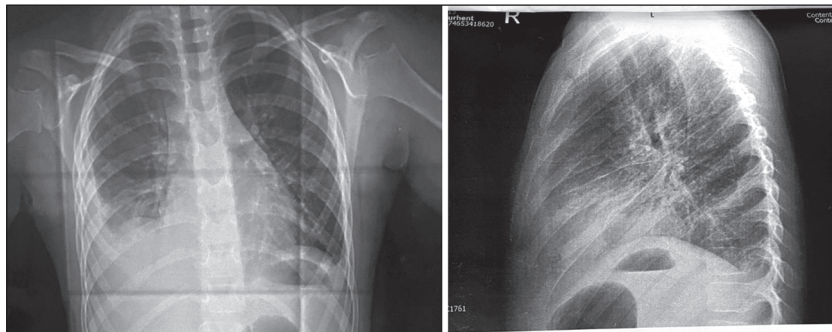


Рисунок 1. Клінічний випадок 1. Правобічна плевропневмонія

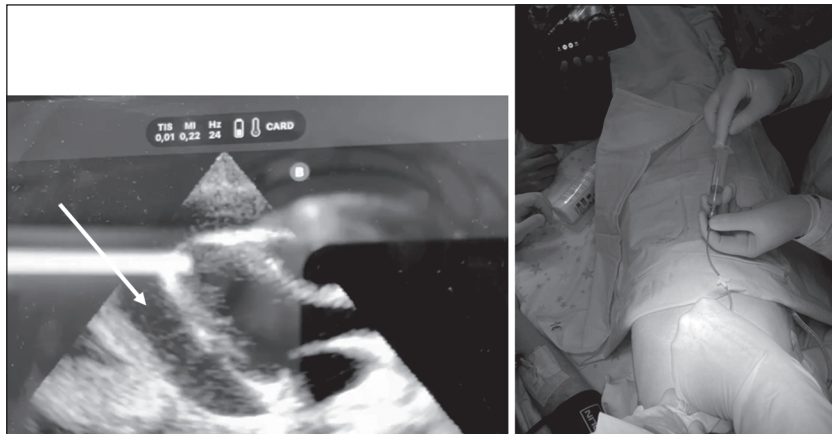


Рисунок 2. Клінічний випадок 1. Гідроперикард. Дренування перикарда

Лабораторні дані: тропонін I — 2,4 нг/мл (норма до 0,16); NT-proBNP — 564 пг/мл (норма до 250); АЧТЧ — 19,2 с (норма до 24–34 с); D-димер > 140 мкг/мл (норма до 0,5); лейкоцитоз 20,8 × 10<sup>9</sup>/л; СРБ — 196 г/л (норма < 5); прокальцитонін — 5,0 нм/мл (норма — 0,5).

Проведено ПЛР-тести на COVID-19, результат негативний. Антитіла IgG до COVID-19 — 4 (норма 0,9).

Після закінчення операції пацієнта переведено у відділення інтенсивної терапії. Отримав лікування: ШВЛ 2 дні. Антибіотикотерапія: меропенем, ванкомицин, амікацин, флюконазол. Добутамін 7 днів, фраксипарин 14 днів. Забрано дренаж з перикарда на 15-ту добу. Забрано плевральний дренаж на 16-ту добу. Тривалість госпіталізації — 27 днів. При виписці ЕхоКГ — варіант норми, загальний стан задовільний.

### Клінічний випадок 2

Хлопчик, 9 років, маса тіла 27 кг. З анамнезу відомо, що за місяць до госпіталізації пацієнт хворів на COVID-19. Надійшов у відділення інтенсивної терапії з ознаками ССН та ДН. Виражена брадикардія — ЧСС 35–40/хв; ЧД 32–35/хв, SpO<sub>2</sub> — 92 %. Рентгенологічно підтверджено правобічну пневмонію. Параклінічно: СРП — 96 г/л, АлАТ — 192,7 Од/л, АсАТ — 225,4 Од/л; АЧТЧ — 22,0 с.

На ЕхоКГ: лівий шлуночок: КДР — 3,8–4,0 см, задня стінка лівого шлуночка — 0,6 см, перегородка — 0,7 см. Ліве передсердя — 2,4 см. Хід судин правильний. Аорта d = 2,2 см, клапан без патологічних змін. Дуга аорти — 2,3 см. Легенева артерія d = 2,0 см, клапан без патології. Стулки обох атріовентрикулярних клапанів не змінені, функція добра. Коронарні артерії відходять типово, не розширені. Скоротливість міокарда дифузно знижена. Рідина в перикарді відсутня. Потовщені листки перикарда. Фракція викиду 44–46 %.

Лабораторні дані: КФК-МВ — 161 нг/мл (норма 5); тропонін I — 19,38 нг/мл (норма до 0,16); NT-proBNP — 1788 пг/мл (норма до 250); АЧТЧ — 19,2 с (норма до 24–34 с); D-димер > 10 мкг/мл (норма до 0,5); лейкоцитоз — 20,8 × 10<sup>9</sup>/л, прокальцитонін — 0,05 нг/мл (норма 0,5).

Проведено ПЛР-тести на COVID-19, результат негативний. IgG до SARS-CoV-2 — 5,24 (норма 0,9).

Пацієнт отримав лікування: атропін 10–20 мкг/кг симптоматично, добутамін 5–10 мкг/кг/хв, оксигенотерпію через лицеву маску 7 л/хв O<sub>2</sub>, антибіотикотерапію — цефуроксим; постійну інфузію гепарину 10 од/кг/год. Через 22 години виникли часті напади Морганьї — Едемса — Стокса, що супроводжувались втратою свідомості та тонічними судомами. Хворий переведений на ШВЛ. Через 26 годин виник епізод асистолії (реанімація 2 хв, ефек-



тивна). Налагоджено інфузію адреналіну 0,1 мкг/кг/хв. Проведено ургентну імплантацію зовнішнього кардіостимулятора, відновлено задовільну гемодинаміку: ЧСС — 75/хв, АТ — 115/70 мм рт.ст., САТ — 80 мм рт.ст.

Подальше лікування: імплантований тимчасовий ЕКС на 21 день, ШВЛ 4 дні, добутамін 7 днів, цефепім 10 днів, дексаметазон 25 днів, фраксипарин 14 днів з переходом на аспірин 150 мг/день, фуросемід (симптоматично). Двічі проведено холтеровське обстеження серця, забрано ЕКС. Тривалість госпіталізації була 31 день. Хворий був виписаний у задовільному стані.

### Клінічний випадок 3

Дівчинка, 1 рік, маса тіла 12 кг. Стан при надходженні вкрай тяжкий за рахунок неврологічного дефіциту, сепсису. За шкалою коми Глазго 7–8 б., клонічні судоми (перевід на ШВЛ). ЧСС — 177/хв, ЧД — 45/хв, АТ — 100/60 мм рт.ст. Значні периферичні набряки, порушення мікроциркуляції на стопах і лівій руці. В анамнезі перенесений COVID-19 за 26 днів до надходження, гіпертермія протягом останніх 6 днів. Рентгенографія та УЗД легень — картина двобічної вогнищевої пневмонії. На ЕхоКГ виявлено ознаки бакендокардиту з вегетациями у лівому шлуночку та ураженням мітрального і трикуспідального клапанів, знижену скоротливу здатність міокарда, фракція викиду 50 %.

Лабораторні зміни: лейкоцити —  $25,42 \times 10^9$ /л, гемоглобін — 71 г/л, гематокрит — 17,3 %, тромбоцити —  $640 \times 10^9$ /л, фібриноген — 8 г/л, D-димер — 10 мкг/мл (норма до 0,5), СРП — 180 г/л, NT-proBNP — 518 пг/мл (норма до 250).

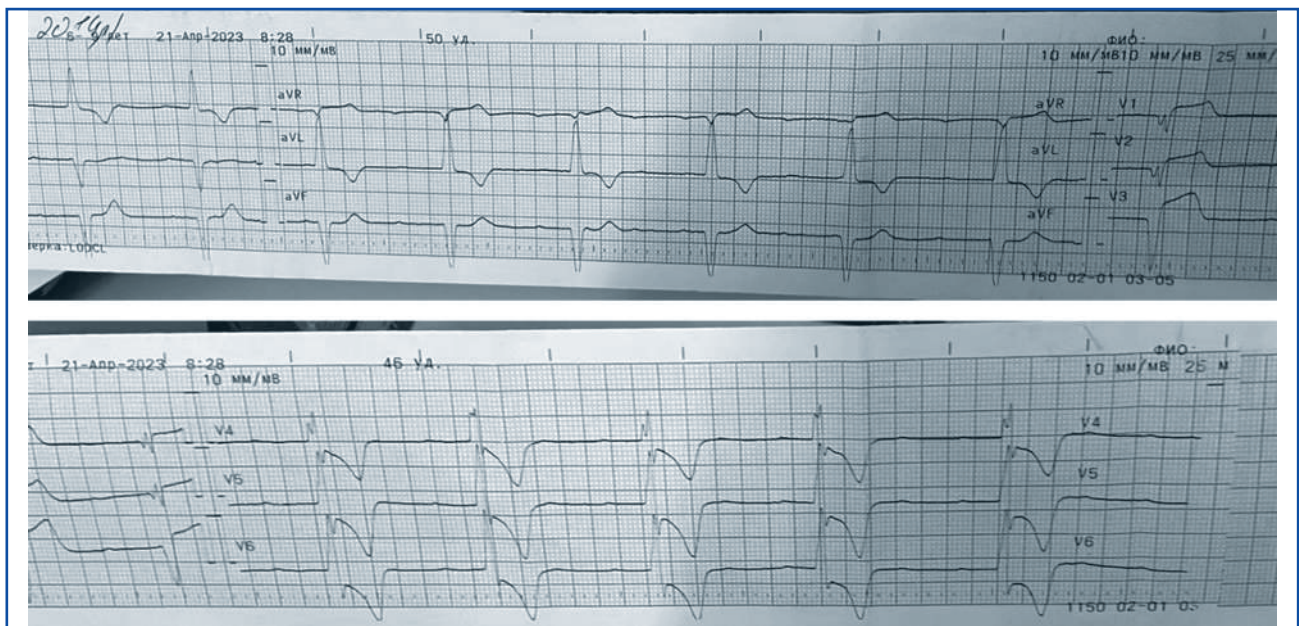
ПЛР-тест на COVID-19 — негативний. IgG до SARS-CoV-2 — 8 (норма 0,9).

Лікування: ШВЛ 12 днів, антибіотикотерапія — меронем, лінезолід, метронідазол, флюконазол; добута-

мін 7 днів, гепарин 27 днів, трентал 10 днів, фуросемід, в/в імуноглобулін 2 г/кг. Тривалість госпіталізації 52 дні. У результаті захворювання сформувалась набута вада серця внаслідок ушкодження мітрального і трикуспідального клапанів. Дитина виписана у відносно задовільному стані.

### Обговорення

Ушкодження серцево-судинної системи у гострій стадії COVID-19 добре описані у дорослих і дітей. На сьогодні увагу клініцистів все частіше привертають постгострі, а також довгострокові постковідні ускладнення. Королівський коледж лікарів загальної практики (RCGP) розділив інфекцію COVID-19 на 3 періоди: ознаки та симптоми інфекції COVID-19, що зберігаються до 4 тижнів, називаються гострим COVID-19, від 4 до 12 тижнів — триваючим симптоматичним COVID-19, а якщо симптоми зберігаються через 12 тижнів, це кваліфікується як пост-COVID-19-синдром [26]. Останній синдром погано вивчений, оскільки він розвивається у тих пацієнтів, які перехворіли на SARS-CoV-2 з різним за тяжкістю перебігом, у всіх вікових категоріях пацієнтів. Захворювання найчастіше пов'язане із задишкою та втомою після виписки з лікарні. Однак інші стійкі симптоми, як-от біль у грудях, серцебиття, міалгія, порушення нюху та смаку, кашель, біль голови, а також симптоми ураження шлунково-кишкового тракту і серця можуть утримуватись протягом 1 року. Очікується, що поява серцево-судинних проявів після COVID-19 матиме подальший негативний вплив на захворюваність, поширеність та економічні прогнози серцево-судинних захворювань. У китайському дослідженні після гострого захворювання на COVID-19 через 6 місяців спостережень скарги на прискорене серцебиття та біль у грудях було зареєстровано у 9 і 5 % відповідно [26]. Довгостроковий ризик



**Рисунок 3. Клінічний випадок 2. ЕКГ: брадикардія, ЧСС 45/хв. Електрична вісь серця відхилена вліво. АВ-блокада 3-го ступеня, ознаки ішемії міокарда. Елевация сегмента ST у V1–V3. Патологічний зубець Q у V3. Від'ємні T у V4–V6, AVL**

венозного тромбоемболізму, виходячи із сучасних знань, визначений менш чітко. У ретроспективному обсерваційному когортному дослідженні 163 пацієнтів, з яких 42 (26 %) потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, його кумулятивна частота через 30 днів після виписки становила 0,6 % (95% ДІ 0,2–4,6 %) [12]. Сукупна частота усіх тромбозів (включаючи тромбоемболію легеневої артерії, тромб лівого шлуночка, оклюзію центральної артерії сітківки, тромбоз артеріовенозної діалізної фістули та ішемічний інсульт) становила 2,5 % (95% ДІ 0,8–7,6 %) [10]. У дітей найбільш частим постковідним серцево-судинним ускладненням є MIS-C. У перший рік пандемії центрами контролю та профілактики захворювань було зареєстровано понад 2600 випадків MIS-C, з частотою 1 випадок на 3164 випадки інфекції SARS-CoV-2 у дітей. Близько 50 % дітей з MIS-C мають ураження міокарда, включаючи зниження функції лівого шлуночка, розширення коронарної артерії або аневризми, міокардит, підвищення рівня тропоніну та BNP або NT-proBNP чи пе-



**Рисунок 4. Клінічний випадок 3. Бакендокардит, вегетації в проясненні лівого шлуночка**



**Рисунок 5. Клінічний випадок 3. Геморагічна висипка та набряки на кінцівках**

рикардіальний випіт. Маркери гострої фази, зокрема С-реактивний білок, D-димер, феритин і фібриноген, можуть бути значно підвищені при MIS-C, співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів може бути вищим, а кількість тромбоцитів нижчою, ніж у пацієнтів з лихоманкою без MIS-C. Проте результати лікування MIS-C загалом добрі, зі зникненням запалення та серцево-судинних аномалій протягом 1–4 тижнів після встановлення діагнозу. Водночас є повідомлення про прогресування аневризми коронарної артерії після виписки, що підкреслює потенціал довгострокових ускладнень. Смерть внаслідок MIS-C зустрічається рідко, рівень смертності становить 1,4–1,9 %. Порівняно з дітьми та молодими людьми, які померли від гострої інфекції SARS-CoV-2, більшість смертельних випадків від MIS-C були у раніше здорових осіб без супутніх захворювань [27].

У наведених нами випадках діти в анамнезі перенесли COVID-19 протягом одного місяця (випадки 2, 3), а також ГРВІ за два тижні до виникнення ускладнень (випадок 1). Жодна дитина на момент госпіталізації не була вакцинована від COVID-19. У всіх пацієнтів були значно підвищені титри IgG до COVID-19, що свідчило про перенесений або безсимптомний перебіг COVID-19 в анамнезі. Слід зауважити, що в усіх пацієнтів спостерігались значно вищі від норми рівні прозапальних маркерів (СРП, фібриноген), а також високі значення маркерів ушкодження міокарда (NT-proBNP, тропонін I) і гіперкоагуляція (D-димер, фібриноген, АЧТЧ). У всіх наведених клінічних випадках мали місце симптоми ураження інших органів, однак серцево-судинні розлади домінували і визначали тяжкість стану дітей. Важливо підкреслити, що вираженість гемодинамічних порушень була загрозливою для життя пацієнтів (шок, повна AV-блокада). Поєднання симптомів ураження інших органів і систем частково маскувало клініку ураження серцево-судинної системи, чим пояснюється запізнє виявлення серцево-судинних ускладнень (випадки 1, 3).

## Висновки

Серцево-судинні ускладнення у дітей можуть виникати у віддаленому періоді після перенесеного COVID-19. Найбільш частими клінічними варіантами пост-COVID-19 ушкодження серцево-судинної системи у дітей є MIS-C, міокардит, порушення ритму серця, гідроперикард. Симптоми ураження серця можуть маскуватись проявами ураження інших органів, оскільки клінічна маніфестація часто має мультиорганний характер. Враховуючи можливість розвитку загрозливих для життя станів, усім пацієнтам дитячого віку, які перехворіли на COVID-19 і надійшли в стаціонар, варто проводити скринінгове кардіологічне обстеження з метою виявлення кардіальних ускладнень. У випадку складності



діагностики, а також при розгорнутій клінічній картині визначення NT-проBNP, тропоніну I може стати вирішальним аргументом щодо встановлення діагнозу.

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

**Інформація про фінансування.** Робота проводилася коштом ресурсів авторів проекту.

**Подяка.** Автори висловлюють подяку батькам пацієнтів, усім лікарям, молодшому медичному персоналу Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ».

**Внесок авторів.** Мішук В.Р. — концепція дослідження, аналіз отриманих даних; Приймакова В.О. — збирання й обробка матеріалів; Литвин Г.О. — дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тексту статті; Стасів М.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Іванюшко О.В. — написання тексту статті, аналіз результатів кардіологічних досліджень; Кузьмін Ю.Б. — написання тексту статті, аналіз результатів УЗД легень.

## Список літератури

- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1-8.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5:802-10.
- Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2043-554.
- Pousa PA, Mendonça TSC, Oliveira EA, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97:116-39.
- Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021 Aug;46:382-391.
- Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2020;8(21):5250-5283.
- Guner Ozenen G, Akaslan Kara A, Kiyem E, et al. The Evaluation of Troponin I Levels and Myocarditis in Children with COVID-19: A Pediatric Single-Center Experience. *Pediatr. Cardiol.* 2022;1-9.
- Patel T, Kelleman M, West Z, et al. Comparison of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-Related Myocarditis, Classic Viral Myocarditis, and COVID-19 Vaccine-Related Myocarditis in Children. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11:e024393.
- Rahman T, Al-Ishaq F.A, Al-Mohannadi F.S, et al. Mortality Prediction Utilizing Blood Biomarkers to Predict the Severity of COVID-19 Using Machine Learning Technique. *Diagnostics.* 2021;11:1582.
- Ni W, Yang X, Yang D, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit. Care.* 2020;24:422.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:91-95.
- Zabeida A, Winikoff R, Pelland-Marcotte M, Charlebois J, Sabapathy C. COVID-19-associated coagulopathy in children: A multicenter observational cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70:e30079.
- Lara D, Young T, Del Toro K, et al. Acute Fulminant Myocarditis in a Pediatric Patient with COVID-19 Infection. *Pediatrics.* 2020;146:e20201509.
- Sirico D, Basso A, Sabatino J, et al. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in children. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2022;23:1066-1074.
- Güllü UU, Güngör S, Ipek S, Yurttutan S, Dilber C. Predictive value of cardiac markers in the prognosis of COVID-19 in children. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;48:307-311.
- Saed Aldien A, Ganesan GS, Wahbeh F, et al. Systemic Inflammation May Induce Cardiac Injury in COVID-19 Patients Including Children and Adolescents without Underlying Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Cardiovasc. Revascularization Med.* 2022;35:169-178.
- Joshi K, Kaplan D, Bakar A, et al. Cardiac Dysfunction and Shock in Pediatric Patients with COVID-19. *JACC Case Rep.* 2020;2:1267-1270.
- Sirico D, Basso A, Sabatino J, et al. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in children. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2022;23:1066-1074.
- Petersen SE, Friedrich MG, Leiner T, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance for Patients With COVID-19. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2022;15:685-699.
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;142:68-78.
- Ciccarelli GP, Bruzzese E, Asile G, et al. Bradycardia associated with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19: A case series. *Eur. Heart J. Case Rep.* 2021;14,5(12):1-9.
- Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56:837-848.
- Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-Initial Therapy and Outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:23-34.
- Das BB, Akam-Venkata J, Abdulkarim M, Hussain T. Parametric Mapping Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Myocarditis in Children in the Era of COVID-19 and MIS-C. *Children.* 2022;9:1061.
- Yan Xie, Evan Xu, Benjamin Bowe, Ziyad Al-Aly. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022 Mar;28(3):583-590.
- Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021;372:n136.
- Pei-Ni Jone, Anitha John, Matthew E Oster, Kiona Allen, et al. SARS-CoV-2 Infection and Associated Cardiovascular Manifestations and Complications in Children and Young Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145:e1037-e1052.

Отримано/Received 04.08.2024

Рецензовано/Revised 15.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.08.2024

**Information about authors**

Volodymyr Mishchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: mishchukdoc@gmail.com; phone: +380 (50) 920-83-95; Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Ohmatdyt", Center of Children's Healthcare, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0542-0891>

Halyna Lytvyn, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: golytvyn2012@gmail.com; phone: +380 (67) 742-04-93, +380 (32) 275-76-32; <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>

Vira Pryimakova, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Ohmatdyt", Center of Children's Healthcare, Lviv, Ukraine; e-mail: lodcl.oxmatdyt@gmail.com; phone: +380 (96) 66-97-23

Olena Ivaniushko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: elenlemborg@gmail.com; phone: +380 (97) 949-84-56; <https://orcid.org/0000-0002-7700-075X>

Mariia Stasiv, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: mariatanchuk@gmail.com; phone: +380 (67) 341-90-81; <https://orcid.org/0000-0002-7110-0557>

Yuriy Kuzminov, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kouzminoff@gmail.com; phone: +380 (67) 731-36-56; <https://orcid.org/0000-0003-0535-5516>

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

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

**Acknowledgments.** The authors would like to express their gratitude to the patients' parents, all doctors, junior medical staff of the Lviv Regional Children's Clinical Hospital Okhmatdyt.

**Authors' contribution.** *V. Mishchuk* — research concept, analysis of the obtained data; *V. Pryimakova* — collection and processing of materials; *H. Lytvyn* — research design, analysis of the obtained data, preparation of the text of the article; *M. Stasiv* — analysis of the received data, writing the text of the article; *O. Ivaniushko* — writing the text of the article, analyzing the results of cardiac research; *Yu. Kuzminov* — writing the text of the article, analysis of lung ultrasound results.

*V.R. Mishchuk<sup>1,2</sup>, H.O. Lytvyn<sup>1</sup>, V.O. Pryimakova<sup>2</sup>, O.V. Ivaniushko<sup>1</sup>, M.V. Stasiv<sup>1</sup>, Yu.B. Kuzminov<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>*Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Ohmatdyt", Center of Children's Healthcare, Lviv, Ukraine*

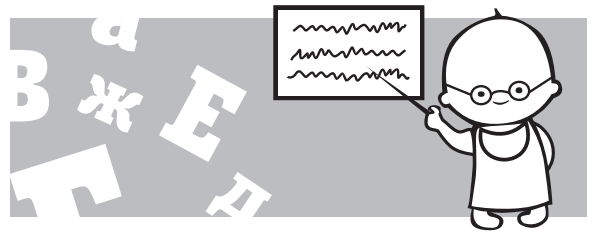
### Post-COVID-19 cardiovascular complications in children. Description of clinical cases

**Abstract. Background.** Cardiovascular complications in children can occur in the remote period after coronavirus disease 2019 (COVID-19). The most frequent clinical variants of damage to the cardiovascular system in children after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are multisystem inflammatory syndrome, myocarditis, heart rhythm disorders, hydropericardium. Signs of heart damage can be masked by manifestations of damage to other organs, since the clinical symptoms are often multi-organ. The purpose was to analyze cases of cardiovascular lesions in children who suffered SARS-CoV-2 infection. **Materials and methods.** Three clinical cases of post-COVID-19 cardiovascular complications in children aged 8, 9 and 1 are presented. The patients developed life-threatening conditions caused by hydropericardium with cardiac tamponade (case 1), complete atrioventricular block (case 2), bacterial endocarditis with mitral valve damage and heart failure (case 3). **Results.** All patients showed high levels of pro-inflammatory markers (C-reactive protein, pro-

calcitonin, erythrocyte sedimentation rate, interleukin-6, fibrinogen), markers of myocardial damage (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP), troponin I), hypercoagulation (D-dimer, fibrinogen, activated partial thromboplastin time), high titers of immunoglobulin G (IgG) to COVID-19. In presented clinical cases, there were symptoms of damage to other organs, but cardiovascular disorders dominated and determined the severity of children's condition. **Conclusions.** Given the risk of developing life-threatening conditions, all pediatric patients admitted to the hospital with a history of COVID-19 and a high level of IgG to SARS-CoV-2 should be screened for cardiac complications. In case of the complexity of the diagnosis, as well as with an extensive clinical picture, the determination of NT-pro-BNP, troponin I can become a decisive argument in establishing the diagnosis.

**Keywords:** SARS-CoV-2; post-COVID; children; complications; inflammatory markers; cardiovascular lesions; markers of myocardial damage; hypercoagulation





## Ендометріоз у підлітків

**Резюме.** Ендометріоз є однією з найважливіших проблем у жінок будь-якого віку, зокрема підлітків. Поширеність оцінюють в середньому у 15 %, але даних щодо підлітків немає, і реальні цифри можуть бути значно вищими. Ендометріоз у підлітків — глобальна медична та соціально-економічна проблема, оскільки симптоми, пов'язані з ним, погіршують якість життя, знижують рівень соціалізації, мають негативні наслідки на загальні показники здоров'я та якості життя, репродуктивні можливості у майбутньому, підвищують економічні витрати. Довгий час ендометріоз вважався захворюванням жінок репродуктивного віку, однак на сьогодні відомо, що це захворювання притаманно жінкам будь-якого віку. У дівчат-підлітків воно є недостатньо вивченим, іноді ігнорованим чи нерозпізнаним, що призводить до затримки діагнозу і, відповідно, лікування. Метою цього огляду був аналіз клінічних проявів ендометріозу у підлітків, факторів, пов'язаних з ризиком розвитку та перебігом захворювання, особливостей діагностики та лікування у підлітковому віці. Розуміння особливостей розвитку цього захворювання, симптоматики, діагностики та лікування у підлітків дозволить значно поліпшити якість життя, стримувати захворювання та поліпшити репродуктивні можливості у майбутньому.

**Ключові слова:** тазовий біль; дисменорея; ендометріоз; підлітковий вік

### Вступ

Ендометріоз у підлітків — глобальна медична та соціально-економічна проблема. Раніше вважалося, що ендометріоз притаманний жінкам здебільше зрілого віку, однак після звернення уваги на це питання та поліпшення діагностики стало зрозуміло, що ендометріоз — це хвороба жінок та дівчат будь-якого віку, навіть у періоді до менархе [1].

Поширеність ендометріозу у підлітків невідома, деякі дослідники оцінюють її від 19 до 73 %, тоді як великих досліджень не проводилось, і вважається, що у підлітків поширеність така сама, як і у дорослих, і становить 15 % населення [10, 18].

Вплив ендометріозу на підліткову популяцію є значним, з потенційними довгостроковими наслідками для фертильності, фізичного та психологічного здоров'я. З огляду на це дуже важливо мати розуміння цього захворювання, вчасної діагностики та лікування у підлітковому віці. Існує прогалина у знаннях щодо ендометріозу у підлітків, як наукова, так і клінічна. Лікарі можуть не мати належного уявлення про те, як прояв-

ляється ендометріоз у підлітків порівняно з дорослими. Прогалини в знаннях можуть зрештою призвести до нездатності точно діагностувати захворювання і, як наслідок, до затримки або відсутності патогенетично обґрунтованого лікування [5]. Клінічна презентація, діагностика та лікування ендометріозу у підлітків становлять значну і дуже важливу проблему.

**Мета:** аналіз клінічних проявів ендометріозу у підлітків, факторів, пов'язаних з ризиком розвитку та перебігом захворювання, особливостей діагностики та лікування у підлітковому віці.

### Матеріали та методи

Пошук літературних джерел здійснювався у базі MEDLINE та PubMed. Комбінація пошукових термінів включала: *тазовий біль, дисменорея, ендометріоз, підлітковий вік*. Список літератури також включав дослідження, знайдені вручну, і дослідження, на які посилалися для інших цілей. В огляд літератури були включені джерела за останні 10 років, однак наявні посилання на більш ранні джерела, які були доступні в

повному обсязі. Проводився аналіз статей українською та англійською мовами. Було проаналізовано 39 джерел, які включали систематичні огляди, рандомізовані плацебо-контрольовані сліпі дослідження, ретроспективні аналізи, метааналізи, експертні висновки, настанови на тему ендометріозу та ендометріозу у підлітків. Потім посилання з визначених джерел шукали вручну. Дані з відповідних джерел були синтезовані для створення огляду.

## Результати

Ендометріоз — складне захворювання, що характеризується наявністю ендометріоподібного епітелію та/або стромы за межами ендометрію та міометрію, зазвичай із супутнім запальним процесом [1]. Ендометріоз може мати різні форми та субтипи і, відповідно, різні прояви. Він поділяється на поверхневий перитонеальний ендометріоз, ендометріومی яєчників («шоколадні» кисти) та глибокий ендометріоз. Окремою формою є аденоміоз (ураження м'язового шару матки).

Ендометріоз — важлива соціально-економічна проблема, вплив якої має негативні репродуктивні наслідки та збільшує витрати на лікування. Ендометріоз та пов'язані з ним симптоми можуть суттєво вплинути на якість життя підлітка, зниження рівня соціалізації та сексуальні розлади [4, 5].

Поширеність ендометріозу у симптоматичних підлітків відрізняється в різних дослідженнях і становить від 19 до 73 %, тоді як дані про ендометріоз у безсимптомних підлітків відсутні [1, 18]. Ранні дослідження припускали, що ендометріоз у підлітків зустрічається рідко, однак це, ймовірно, було пов'язано з тим, що раніше діагноз можна було встановити лише при лапаротомії [18]. На підвищення виявлення ендометріозу у підлітків значною мірою вплинула поява лапароскопії як діагностично-лікувального методу, і частка захворюваності виросла до 65 % випадків ендометріозу у дівчат з тазовим болем [19]. Також на дані вплинуло вивчення «атипових» ендометріодних перитонеальних уражень (прозорі, білі або червоні ураження), які частіше зустрічаються у підлітків порівняно з дорослими [9]. Однак навіть лапароскопічна візуалізація не є підставою для виключення ендометріозу, оскільки ураження можуть бути візуально непомітними [1]. Сучасна діагностика ендометріозу має проводитись у першу чергу на основі клінічних симптомів та анкетування підлітків без обов'язкової лапароскопічної верифікації для встановлення діагнозу, як це було раніше, коли лапароскопія вважалась золотим стандартом. Отже, реальна поширеність ендометріозу у підлітків має бути переглянутою.

Як і у дорослих, патофізіологія ендометріозу підлітків є недостатньо вивченою. Обговорюються різні теорії розвитку, зокрема теорія Сампсона про ретроградну менструацію, гематогенне та/або лімфатичне поширення тканини ендометрія, метапластична трансформація, порушення імунної системи в ектопічному ендометрії, вплив навколишнього середовища (наприклад, діоксину) та генетична схильність. Жодна з теорій окремо не дає достатнього пояснення, а до-

кази залишаються сумнівними. Схильність до ендометріозу залежить від складної взаємодії генетичних, імунологічних, гормональних та екологічних факторів, а також епігенетичних змін. Загалом патологічне розростання — це локальний процес, який супроводжується запальними процесами в органах малого тазу, спричиняє зміни функції деяких клітин, пов'язаних з імунітетом, — імовірно, клітин хронічної фази запалення, як-от макрофаги та моноцити, які вивільняють фактори росту, що призводить до прогресування змін ендометріальних бляшок [24]. Останнім часом також вивчається роль протеому, метаболому та порушень регуляції специфічних мікроРНК у розвитку ендометріозу [17, 23, 25].

У систематичному аналізі Р. Kopinckx автори дійшли висновку, що ендометріоз асоціюється з більшою кількістю інфекцій верхніх статевих шляхів та очеревини, які можуть бути кофакторами, що спричиняють генетично-епігенетичні випадки та впливають на розвиток ендометріозу. Ендометріодні ураження мають специфічну бактеріальну колонізацію, причому частіше зустрічаються молікути (54 %), а також ВПЛ-інфекції високого та середнього ступеня ризику (11 %) [13].

Як зазначалось, ендометріоз може вражати дівчат та жінок будь-якої вікової категорії. Причиною раннього ендометріозу, що з'являється до менархе, ймовірно, є неонатальні маткові кровотечі, які можуть виникнути в постнатальному періоді внаслідок виведення материнського прогестерону [11].

Підвищений ризик ендометріозу може спостерігатись у дівчат з коротшими менструальними циклами, раннім менархе, а також з ендометріозом у сімейному анамнезі та аномаліями Мюллера, хоча описано суперечливі результати [1, 10].

Дисменорея та тазовий біль є найпоширенішими клінічними проявами всіх форм ендометріозу підлітків [2, 12]. Для підлітків характерний більш різноманітний больовий синдром порівняно з дорослими [1, 2]. Біль може бути як циклічним, так і нециклічним, що особливо важливо враховувати. Больовий синдром може проявлятися як дисменорея, хронічний тазовий біль, овуляторний біль, включно з болем, пов'язаним з іншими системами органів (дисхезія, дизурія), а також як диспареунія у випадках, коли підліток веде статеве життя [1, 2, 12]. Аномальні маткові кровотечі, рясні менструації також можуть бути проявами ендометріозу. У випадках глибоких уражень екстрагенітальних органів, як-от кишечник та сечовий міхур, можуть спостерігатись ректальні кровотечі та гематурія відповідно. У тяжких випадках обструкції сечоводів ендометріодними вузлами можуть спостерігатись явища гідронефрозу. Одним з проявів ендометріозу можуть бути скарги, пов'язані з безпліддям, що є важливим маркером у дорослих, однак у підлітків може бути своєчасно не виявленим [12]. Особливістю ендометріозу у підлітків є поява нудоти під час менструації порівняно з дорослими, а також наявність головного болю [8]. Прояви ендометріозу можуть бути цілком неспецифічними і пов'язаними з позатазовими органами і системами (біль у кінчику плеча, катамінальний пневмоторакс,

циклічний кашель/кровохаркання/біль у грудях, циклічний набряк, втома) [1, 5, 7, 12].

Раніше вважалося, що ендометріоз у підлітків зазвичай легкої та помірної стадії, що відповідає I–II стадії за переглянутою класифікацією Американського товариства гінекологів-лапароскопістів. Однак на сьогодні у підлітків все частіше діагностують більш тяжкі форми ураження, включаючи ендометріоми яєчників, вузловий глибокий ендометріоз, спайковий процес у малому тазі (помірний та виражений), що відповідає III–IV стадії класифікації [7, 20].

С. Charpon та ін. дослідили можливість виявлення маркерів «глибокого ендометріозу», особливо у підлітковому віці, та виявили, що дівчата-підлітки з глибоким ендометріозом частіше пропускали школу під час менструації і частіше та довше використовували оральні контрацептиви для лікування тяжкої первинної дисменореї [2, 3]. Ендометріоз у підлітків, особливо з ураженням яєчників, призводить до зниження оваріального резерву, якості яйцеклітин та утворення спайок в малому тазі, що має значний негативний вплив для репродуктивних можливостей у майбутньому.

Основним етапом діагностики є збір анамнезу з деталізацією всіх форм больового синдрому, характеристики менструації, скарг з боку шлунково-кишкового тракту, супутніх захворювань, сімейного анамнезу та історії самої хвороби [1, 7].

Для оцінки симптомів слід використовувати шкали оцінки болю, а також щоденники симптомів, що дає змогу об'єктивувати скарги [1]. Для оцінки болю часто використовують візуально-аналогову шкалу, чисельні шкали якості життя — опитувальники профілю здоров'я ЕНР-5 і ЕНР-30 (Endometriosis Health Profile). Депресію оцінюють за допомогою шкали Бека [1].

Згідно з останньою настановою Європейської асоціації репродукції та ембріології (ESHRE), за відсутності доказів, що стосуються саме підлітків, можна застосовувати рекомендації щодо клінічного обстеження дорослих [1].

Фізикальне обстеження включає бімануальний гінекологічний огляд та/або ректальне пальцеве дослідження. Бімануальний гінекологічний огляд слід проводити з використанням гінекологічних дзеркал. Гінекологічний огляд є можливим, коли підлітки ведуть статеве життя, після обговорювання з самим підлітком чи особами, які здійснюють догляд за ним, враховуючи вік та культурні особливості. Ректальне пальцеве дослідження може бути корисним у дівчат, які не ведуть статеве життя, чи при підозрі на ураження прямої кишки [1]. У літературних джерелах існують дані про низьку діагностичну точність фізикальних методів дослідження. Очевидно, що поверхневі ураження оцінити фізикально неможливо, однак бімануальний/ректальний огляд може бути корисним при підозрі на глибокі форми ендометріозу (ретроцервікальні вузли, вузли крижово-маткових зв'язок, кишкові вузли до ректосигмоїдного згину, оцінка облітерації дугласового простору), ендометріоми, для оцінки спайкового процесу, болючості, а використання дзеркал надає додаткову інформацію про стан шийки матки та піхви,

наявність ендометріюїдних гетеротопій [1]. Діагностична точність фізикального методу підвищується під час менструації, оскільки ендометріюїдні ураження є гормонально залежними. Важливо враховувати, що негативний результат фізикального обстеження не може виключати діагноз [1].

Існують дані про дослідження біохімічних маркерів у біологічних рідинах, як-от зв'язаний з вітаміном D протеїн (VDBP), CA-125, енолаза, А1АТ, ген нейронального маркерного білка 9.5 (PGP 9.5) та інші. Дослідження щодо користі біохімічних маркерів у діагностиці ендометріозу підлітків низької якості чи недостатні. Робоча група ESHRE не рекомендує використовувати біохімічні маркери ані для діагностики, ані для моніторингу пацієнток, ані для спростування діагнозу [1]. Нещодавно як перспективний маркер було запропоновано визначення мРНК у слині, але він є лімітованим за віком (18–43 роки) та потребує додаткових досліджень у підлітків та зовнішньої валідації.

Трансвагінальне ультразвукове дослідження (т-УЗД) є першою лінією візуалізації органів малого таза у жінок та золотим стандартом діагностики гінекологічної патології. Прямих доказів щодо ролі т-УЗД у підлітків немає [1]. Т-УЗД є методом для виявлення ендометріом, глибоких форм ендометріозу та аденоміозу, тоді як дані щодо виявлення поверхневих уражень мають гетерогенність і результати не є цілком зрозумілими. Підліткам метод т-УЗД може бути неприйнятним, враховуючи можливу інтактну дівочу плівку та культурні особливості. Альтернативами т-УЗД може бути трансабдомінальне або трансректальне УЗД [1]. Користь трансабдомінального методу для виявлення ендометріозу цілком не зрозуміла, він може бути корисним у виявленні ендометріюїдних кіст, а трансректальна сонографія є корисною у виявленні глибоких форм певних локацій (зокрема, ендометріозу кишечника), хоча порівнянні значення чутливості та специфічності з т-УЗД має тільки для ректосигмоїдного відділу [16].

У дослідженні Z. Pugsley лікарі загальної практики призначали УЗД підліткам з ендометріозом, воно виявилось корисним для його діагностики лише у 10,6 % дівчат, однак форми виявленого ендометріозу у дослідженні не було зазначено [15, 18].

Для підвищення точності діагностики УЗ-візуалізація при підозрі на ендометріоз має бути виконана згідно з кроками, зазначеними в консенсусі Інтернаціонального аналізу глибокого ендометріозу (IDEA).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) вважається здебільшого другою лінією діагностики, з огляду на її вартість та доступність. Однак МРТ є корисною при підозрі на глибокі ураження для деталізації діагнозу, у складних випадках множинних глибоких уражень чи незрозумілої картини т-УЗД, а також може використовуватись у дівчат з інтактною плівкою. МРТ надає змогу стадіювати ендометріоз та стратифікувати пацієнтів на доопераційному рівні, якщо проводити аналогію з дорослими при глибоких формах уражень. Загальна середня специфічність 77 % (95% ДІ від 44 до 100 %), середня чутливість 94 % (95% ДІ від 90 до 97 %) [1, 16].

Затримка діагностики є основною проблемою для пацієнтів з ендометріозом і становить 7 років для дорослих жінок та 12,1 року для підлітків [9]. С. Simpson, С. Lomiguen визначили причини затримки діагностики ендометріозу у підлітків, які включали прогалини в знаннях у лікарів, «нормалізацію» симптомів (з боку як лікарів, так і пацієнок), лікування недиагностованих симптомів та хибно-негативні дослідження. «Нормалізація» дисменореї та інших симптомів менструального болю призвела до того, що підлітки втричі довше чекали на звернення до лікаря, ніж дорослі з такими ж симптомами [20, 22].

Лікування ендометріозу поділяється на консервативне та хірургічне. До консервативного лікування належать нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та гормональна терапія. Серед хірургічних методів надається перевага лапароскопічному доступу зі страфікацією пацієнок на той чи інший метод залежно від глибини, локації уражень та кінцевої мети терапії. Метою терапії у підлітків є зменшення симптомів, запобігання прогресуванню захворювання та збереження фертильності [14].

Використання прогестагенів, гонадотропінів та агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону є перспективним для полегшення симптомів та зменшення кількості рецидивів [14, 21]. Ефективність НПЗП або інших анальгетиків у підлітків з болем, пов'язаним з ендометріозом, недостатньо вивчена, оскільки клінічні дослідження здебільшого проводилися у дорослих жінок, однак робоча група ESHRE включає цю групу препаратів у лікування підлітків з больовим синдромом [1]. Гормональне лікування у підлітків із симптомним ендометріозом є патогенетичним і вважається терапією першої лінії, якщо це є можливим.

Терапія препаратами, у складі яких є прогестини (комбіновані оральні контрацептиви, гормономісні пластири) чи «чисті» прогестини, створює середовище з домінуванням прогестину, що призводить до атрофії тканин ендометрія [21]. Доказових переваг того чи іншого прогестину щодо впливу на ендометріоз немає, однак більш вивченим залишається дієногест [8, 12]. Дієногест є ефективним засобом для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, як у дорослих, так і у підлітків, оскільки до лікування підлітків потрібен індивідуальний підхід, враховуючи можливий вплив на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) [1]. У літературі існують суперечливі дані щодо комбінованих оральних контрацептивів, однак вони показують значну ефективність у дорослих і підлітків, а також не знижують МЩКТ [1, 6].

Щодо гормономісних спіралей результати досліджень суперечливі. Вважається, що вони зменшують біль, пов'язаний з ендометріозом, однак у підлітків треба їх використовувати з обережністю, тому що підлітки, які ведуть статеве життя, перебувають у групі ризику щодо інфекцій, що передаються статевим шляхом [1, 26].

Агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) у підлітків слід застосовувати з обережністю як короткочасне лікування за умови неефективності інших ме-

тодів терапії через широкий спектр побічних ефектів, включаючи перепади настрою, припливи, а також негативний вплив на МЩКТ. Якщо вважається за доцільне призначити агоністи ГнРГ підліткам, для зниження побічних ефектів слід додавати add-back терапію. Add-back терапія включає додавання гормональних препаратів, у яких комбінація прогестинів з естрогеном є більш ефективною [6]. У рекомендаціях є ліміт використання терапії агоністами ГнРГ, що становить 1 рік з додаванням замісної терапії [1]. Ці препарати слід застосовувати лише після ретельного вивчення та обговорення потенційних побічних ефектів і довгострокових ризиків для здоров'я з лікарем у закладах вторинної або третинної медичної допомоги [1].

Хірургічне лікування у дівчат-підлітків може розглядатись при симптомному ендометріозі, коли перша лінія гормональної терапії неефективна протягом 3–6 міс. чи протипоказана, і за наявної обструктивної симптоматики (непрохідність кишечника, гідронефроз та ін.). Однак на сьогодні чітких показань до оперативного лікування підлітків немає [1, 12]. У клінічній практиці перевага надається лапароскопії і, меншою мірою, роботизованій хірургії, оскільки ці доступи зазвичай асоціюються з меншим післяопераційним болем, коротшим перебуванням у лікарні, швидшим відновленням і кращим косметичним ефектом [7].

У підлітків, порівняно з дорослими, хірургічне лікування має бути виключно органозберігаючим та має виконуватись досвідченим хірургом у спеціалізованих центрах третинної та четвертинної допомоги, а діагноз має бути запідозрений та якомога більш уточнений шляхом неівазивної діагностики [7].

Субтипи ендометріозу мають важливе значення для відбору пацієнок на хірургічне лікування.

Перитонеальний ендометріоз — ендометрієподібні ураження тканин, що охоплюють поверхню очеревини. Ураження можуть мати різний вигляд і колір, наприклад прозорий, чорний тощо [24]. У підлітків може спостерігатись переважання атипових білих, червоних або прозорих уражень, це є важливим для розуміння хірургів [1]. Прозорі, білі та червоні ураження пов'язані з більшим виробленням простагландинів, метаболічною активністю, болем і запаленням, ніж звичайні старші ураження, що пояснює, чому пацієнти, у яких діагностовано ранню стадію, можуть страждати від значного болю [7, 21]. Підліткам з перитонеальним ендометріозом використовують техніки ексцизії та абляції. Немає доказових однозначних переваг одного метода щодо больового синдрому над іншим, але відзначається більша схильність наукового світу до повної ексцизії вогнищ за аналогією з дорослими [1].

Ендометріоми — ендометрійподібна тканина у вигляді кіст яєчників. Це можуть бути як інвагінаційні кісти, так і справжні кісти, стінка яких також містить ендометрієподібну тканину і темну кров'янисту рідину, колір і консистенція якої дає підстави для назви «шоколадні кісти» [24]. Хірургічне лікування ендометріом включає цистектомію та вапоризацію CO<sub>2</sub>. Досліджень лікування підлітків не було. У дорослих частота рецидивів може бути нижчою після цистектомії протягом



першого року [1]. Лікування має проводитись з максимально можливим збереженням тканини яєчника, оскільки агресивність може призвести до зниження оваріального резерву. У випадках зниженого оваріального резерву та/або рецидивуючих кіст варто розглянути можливість криозаморозки тканини яєчника для збереження репродуктивних можливостей у майбутньому [1].

Глибокий ендометріоз — ендометрійподібні ураження тканин у черевній порожнині, що поширюються на поверхню очеревини або під нею. Зазвичай вони мають вузлувату форму, здатні проростати в сусідні структури, супроводжуються фіброзом і порушенням нормальної анатомії [24]. При глибокому ендометріозі можливе ураження екстрагенітальних органів (кишечник, сечовий міхур, сечоводи), ректовагінальної перетинки, облітерація дугласового простору тощо, з можливим порушенням функцій органів. Техніки операцій включають повну чи неповну резекцію вузлів або резекцію органа з ендометрійодними ураженнями з подальшим відновленням анатомічної цілісності. Існує потенційний ризик утворення спайок, що може спричинити подальший біль при застосуванні агресивних методів, однак радикальні методи мають переваги щодо поліпшення больового синдрому у дорослих чи показані при глибоких порушеннях структур з наявними анатомічними та функціональними розладами [24].

Післяопераційна супресивна гормональна терапія є важливою для полегшення симптомів та зменшення кількості рецидивів [21]. Ефективні терміни післяопераційного протирецидивного лікування у підлітків залишаються до кінця не з'ясованими. Оскільки ендометріоз є хронічним і прогресуючим захворюванням, рекомендується, щоб пацієнти продовжували гормональну супресивну терапію, якщо вони не бажають завагітніти [21].

## Висновки

1. Ендометріоз у підлітків — складне захворювання з нез'ясованими причинами, різноманітними формами і субтипами, неспецифічними клінічними проявами, часто відтермінованим лікуванням та довгостроковими наслідками для фертильності, фізичного та психологічного здоров'я.

2. Клінічними проявами ендометріозу у підлітків є: циклічні та нециклічні прояви больового синдрому, в тому, хронічні порушення з боку шлунково-кишкового тракту, аномальні маткові кровотечі, менорагія та неспецифічні прояви, пов'язані з іншими органами та системами (дизурія, дисхезія, болісна ректальна кровотеча або гематурія, біль у кінчику плеча, катамінальний пневмоторакс, циклічний кашель/кровохаркання/біль у грудях, циклічний набряк).

3. Діагностика ендометріозу у підлітків має проводитись на основі клінічних симптомів з їх деталізацією (рекомендовано використовувати анкети, опитувальники) та методів візуалізації (т-УЗД, МРТ) у поєднанні з клінічним обстеженням, коли це є можливим.

4. Основою лікування підліткового ендометріозу є патогенетично обґрунтоване гормональне лікування з

НПЗП як перша лінія, враховуючи те, що хірургічне лікування також може бути потрібним.

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

**Внесок авторів.** Федоренко О.В. — концептуалізація, перевірка, методологія, рецензування та редактування; Очеретна Ю.С. — ресурси, аналіз отриманих даних, написання тексту (70 %); Тарновська Г.П. — ресурси, написання тексту (30 %).

## Список літератури

1. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009.
2. Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2026-31.
3. Chapron C, Lafay-Pillet M-C, Monceau E, Borghese B, Ngo C, Souza C, et al. Questioning patients about their adolescent history can identify markers associated with deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95:877-881.
4. de Sanctis V, Matalliotakis M, Soliman AT, Elsefedy H, Di Maio S, Fiscina B. A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:138-150.
5. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:324.
6. DiVasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, et al. Hormonal Add-Back Therapy for Females Treated With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2015;126:617-627.
7. Dun EC, Kho KA, Morozov VV, Kearney S, Zurawin JL, Nezhat CH. Endometriosis in adolescents. *JSLs*. 2015;19:0.
8. Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Botcher B, et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30:560-567.
9. Geysenbergh B, Dancet EAF, D'Hooghe T. Detecting Endometriosis in Adolescents: Why Not Start from Self-Report Screening Questionnaires for Adult Women? *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2017;82(4):322-328.
10. Gubbels A, Spivack L, Lindheim SR, Bhagavath B. Adolescent endometriosis. *Obstet Gynecol Surv*. 2020 Aug;75(8):483-496.
11. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2014;20:591-598.
12. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2009;91(1):32-39.
13. Koninckx PR, Ussia A, Tahlak M, Adamyan L, Wattiez A, Martin DC, Gomet V. Infection as a potential cofactor in the genetic-epigenetic pathophysiology of endometriosis: a systematic review. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019 Sep;11(3):209-216.
14. Liakopoulou MK, Tsarna E, Eleftheriades A, Arapaki A, Toutoudaki K, Christopoulos P. Medical and Behavioral Aspects of Adolescent Endometriosis: A Review of the Literature. *Children (Basel)*. 2022 Mar 9;9(3):384.

15. Martire FG, Lazzeri L, Conway F, Siciliano T, Pietropoli A, Piccione E, et al. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertil Steril* 2020;114:1049-1057.
16. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2(2):CD009591.
17. Panir K, Schjenken JE, Robertson SA, Hull ML. Non-coding RNAs in endometriosis: A narrative review. *Hum. Reprod. Updat.* 2018;24:497-515.
18. Pugsley Z, Ballard K. Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis. *Br J Gen Pract.* 2007 Jun;57(539):470-6.
19. Seckin B, Ates MC, Kirbas A, Yesilyurt H. Usefulness of hematological parameters for differential diagnosis of endometriomas in adolescents/young adults and older women. *Int J Adolesc Med Health.* 2018.
20. Simpson CN, Lomiguen CM, Chin J. Combating Diagnostic Delay of Endometriosis in Adolescents via Educational Awareness: A Systematic Review. *Cureus.* 2021 May 20;13(5):e15143.
21. Sinsky-Jones LF, Godin JM. Pharmacological Treatment of Endometriosis during Adolescence: Literature Review and Clinical Recommendations. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2018;31(3):309-313.
22. Suvitie PA, Hallamaa MK, Matomäki JM, Mäkinen JJ, Perheentupa AH. Prevalence of pain symptoms suggestive of endometriosis among Finnish adolescent girls (TEENMAPS Study). *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29:97-103.
23. Toczek J, Jastrzębska-Stojko Ż, Stojko R, Drosdzol-Cop A. Endometriosis: New Perspective for the Diagnosis of Certain Cytokines in Women and Adolescent Girls, as Well as the Progression of Disease Outgrowth: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 29;18(9):4726.
24. Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JJ, Horne AW, et al. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES. An International Terminology for Endometriosis, 2021. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2021;28(11):1849-1859.
25. Vicente-Muñoz S, Morcillo I, Puchades-Carrasco L, Payá V, Pellicer A, Pineda-Lucena A. Pathophysiologic processes have an impact on the plasma metabolomic signature of endometriosis patients. *Fertil Steril.* 2016;106:1733-1741.e1.
26. Yoost J, LaJoie AS, Hertweck P, Loveless M. Use of the levonorgestrel intrauterine system in adolescents with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26:120-124.

Отримано/Received 05.08.2024

Рецензовано/Revised 16.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2024

**Information about authors**

Oksana Fedorenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: oksana.fedorenko@onmedu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4720-7431>

Yuliia Ocheretna, Department of Propaedeutics of Pediatrics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: ocheretnaya2048@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-1063-8424>

Hanna Tarnovska, PhD in Medicine, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: atkacenko940@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4342-1385>

**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.V. Fedorenko — conceptualization, validation, methodology, review and editing; Yu.S. Ocheretna — resources, analysis of the received data, writing the text (70 %); H.P. Tarnovska — resources, text writing (30 %).

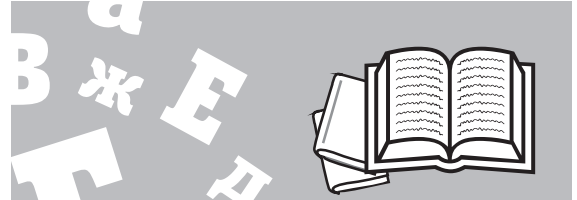
O.V. Fedorenko, Yu.S. Ocheretna, H.P. Tarnovska  
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Endometriosis in adolescents**

**Abstract.** Endometriosis is one of the most significant disorders affecting women of all ages, including adolescents. Its prevalence is estimated at an average of 15 %, but data in adolescents is lacking and the real data may be significantly higher. Endometriosis in adolescents is a global medical, social and economic problem, as the associated symptoms worsen the quality of life, reduce the level of socialization, have negative impact on health indicators and quality of life, affect future reproductive capabilities and increase economic costs. For a long time, endometriosis was considered as a disease of women of reproductive age; however, now it is known that it affects women of all ages. In adolescent girls, endometriosis

is understudied, sometimes ignored, or unrecognized that leads to delays in diagnosis and, consequently, in treatment. The aim of this review was to analyze clinical manifestations of endometriosis in adolescents, factors associated with the risk of development and progression of the disease, and the peculiarities of diagnosis and treatment in adolescence. Understanding the features of this disease, its symptoms, diagnosis, and treatment in adolescents will significantly improve the quality of life, control the disease, and enhance future reproductive capabilities.

**Keywords:** pelvic pain; dysmenorrhea; endometriosis; adolescence



## Діагностика та хірургічне лікування ускладненої гострої деструктивної пневмонії в дітей (огляд літератури)

**Резюме.** *Актуальність.* У наш час проблема діагностики, лікування та профілактики гнійно-деструктивних захворювань бронхолегеневої системи в дітей лишається актуальною через велику кількість легенево-плевральних форм і ускладнень гострої деструктивної пневмонії, які супроводжуються піофібринотораксом, що призводить до спайкоутворення в плевральній порожнині. **Мета:** на основі узагальнення даних літератури висвітлити клініко-параклінічні особливості пневмоній, викликаних поширеними збудниками в дітей, і їх лікування. Завданням даного дослідження є проведення аналітичного огляду літератури з питань етіопатогенезу, діагностики та лікування цієї патології для виділення основних проблем у діагностиці й лікуванні дітей, хворих на гостру деструктивну пневмонію. **Матеріали та методи.** Розглянуто й проаналізовано сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела щодо клініко-параклінічної діагностики та лікування деструктивних пневмоній. Для пошуку літературних джерел вивчалися бази даних Web of Science, Scopus, PubMed, Google Scholar. При визначенні рекомендацій взято до уваги результати проспективних і ретроспективних досліджень, проведених останніми роками. **Результати.** Наведено сучасні дані щодо гострих деструктивних пневмоній у дітей. Проаналізовано сучасний стан проблеми ранньої діагностики й лікування деструктивних пневмоній. Рекомендовано більш широке впровадження сучасних методів діагностики, зокрема ультразвукового дослідження, і лікування гострої деструктивної пневмонії в дітей як системно, так і через вплив на вогнище запалення. Розглянуто питання лікування пневмоній у дітей різних вікових груп. З'ясовано, що встановлення механізмів формування піофібринотораксу може дати поштовх у профілактиці цього ускладнення. Потребує з'ясування в експерименті роль грибів у перебігу запального процесу в плевральній порожнині при гострій деструктивній пневмонії. **Висновки.** Актуальною є розробка схеми-алгоритму діагностики та лікування дітей, хворих на гостру деструктивну пневмонію з легенево-плевральними ускладненнями, на основі ранньої діагностики, профілактики та лікування з використанням медичних препаратів і мініінвазивних технологій, включно з торакоскопією.

**Ключові слова:** гостра деструктивна пневмонія; піофібриноторакс; діти; ускладнення; діагностика; лікування

У наш час проблема діагностики і лікування гнійно-деструктивних захворювань бронхолегеневої системи, а також їх профілактики в дітей залишається актуальною. Пов'язано це з великою кількістю легенево-плевральних форм і ускладнень гострої деструктивної пневмонії, які супроводжуються піофібринотораксом, що призводить до спайкоутворення в плевральній порожнині й подальшої інвалідизації даної категорії хворих внаслідок стійкого порушення дихальної функції [6, 8, 34].

З огляду на це є актуальним вивчення й аналіз даних вітчизняних і закордонних літературних джерел з питань діагностики та лікування гострої деструкції легень (ГДЛ).

Завданням даного дослідження є проведення аналітичного огляду літератури з питань етіопатогенезу, діагностики та лікування цієї патології для виділення основних проблем у діагностиці та лікуванні дітей, хворих на ГДЛ.

Захворювання органів дихання є однією з провідних проблем хірургічних захворювань дитячого віку. ГДЛ є

ускладненням пневмонії, в основі якого лежить руйнування і некроз тканин грудної порожнини, і однією з основних причин смерті в дітей, тому становить актуальну проблему, що потребує ретельного вивчення [27, 29, 31].

У наш час захворюваність на ГДЛ у дітей становить від 5 до 10 % усіх випадків пневмонії [1, 2].

Летальність при ГДЛ у дітей коливається в межах від 5,5 до 7,5 % [20, 31, 34].

Відомо багато збудників, які викликають ГДЛ, тому термін «стафілококова деструкція легень», запропонований у СРСР у 1962 р., у наш час втратив свою актуальність. У той час це поняття об'єднувало майже всі форми гострих легеневих і легенево-плевральних ускладнень у дітей. Стафілокок сьогодні не єдиний збудник гнійно-септичних захворювань легень і плеври, тому багато авторів відмовилися від терміна «стафілококова деструкція легень», замінивши його на «бактеріальну деструкцію легень» [2].

Ускладнення бактеріальної пневмонії були основними причинами смерті в дітей усіх вікових груп як до початку ери антибіотиків, так і до застосування сучасних хірургічних методів лікування. Унаслідок широкого застосування антибактеріальної терапії первинна бактеріальна пневмонія стала менш поширеною у ХХ столітті, тому кількість тяжких форм захворювання зменшилася. За останні два десятиліття частота ГДЛ знову зросла, що зумовлено резистентністю мікрофлори до антибактеріальних і місцевих антисептичних препаратів, які застосовуються при лікуванні [9, 20, 21, 29].

З початку ХХІ століття у світі спостерігається різке збільшення ГДЛ [9, 11, 22, 26]. Так, наприклад, за період з травня 2006 року по квітень 2011 року зареєстровано 4859 випадків встановлення пневмонії в педіатричному відділенні надзвичайних ситуацій у Франції. У цих випадках 635 пацієнтів (13 %) потребували госпіталізації, а 41 (0,8 %) був пізніше встановлений діагноз деструктивної пневмонії. Слід зазначити, що у 2009–2011 рр. питома вага пневмонії збільшилася удвічі порівняно з періодом з 2006 по 2009 р. [16].

Вірусно-бактеріальні асоціації, за даними літератури, посідають провідне місце як основний етіологічний фактор. Так, пригнічуючи ланки імунітету дитини, віруси грипу, парагрипу й аденовірус створюють підґрунтя для приєднання бактерій [17].

Проведений аналіз бактеріологічних посівів (із плевральної порожнини і бронхів) показав, що в більшості випадків мікрофлору захворювання становить *S.aureus* (28,22 %) і його асоціація з *E.coli* (21,29 %). Також були ідентифіковані *P.aeruginosa* (6,93 %), *K.pneumoniae* (4,95 %) і *S.pneumoniae* (7,42 %). Етіологія захворювання у 21,29 % дітей залишилася невизначеною. У 9,9 % дітей збудниками захворювання були умовно-патогенна флора та гриби. З меншою частотою були зареєстровані такі збудники, як *Fusobacterium nucleatum*, *Klebsiella pneumoniae*, гемофільна і кишкова палички [26].

У проведеному у Франції дослідженні 41 хворої дитини з ГДЛ було визначено, що у 13 хворих дітей захворювання було викликано метицилінрезистентним золотистим стафілококом (MRSA), у 7 хворих — пневмококом [11].

Останніми роками дослідження стафілококової флори як одного з провідних етіологічних факторів були направлені на вивчення її основного фактора агресивності, яким є цитотоксин Panton-Valentine лейкоцидин (ПВЛ). Вважають, що ПВЛ призводить до некрозу легеневої тканини в результаті фагоцитоз-опосередкованого запалення [16].

Наступною за частотою виявлення після стафілококової флори є пневмококова [11]. Відомо близько 90 хвороботворних серотипів пневмококу, при цьому різні серотипи цієї флори викликають різну клінічну картину захворювання. Деякі серотипи пневмококів розрізняються за їх схильністю викликати захворювання в різних органах і системах через їх вірулентність і потенціал інвазивності, а також здатністю колонізувати носоглотку і ймовірністю експресії генів, які відповідають за резистентність до антибактеріальних препаратів та антисептиків [11, 19, 22].

Не з'ясованим за даними літератури є вплив грибової флори на формування позалегенових ускладнень, зокрема піофібринотораксу [22, 29].

Зростання захворюваності на гостру деструктивну пневмонію переважно припадає на осінньо-зимовий період. Дану патологію в Україні виявляють частіше в хлопчиків раннього дитячого віку (від 1 до 3 років) [4]. Частіше за все пневмонія виникає за наявності таких преморбідних факторів, як:

— патологія вагітності та хронічні хвороби матері (гестози (61 %), хронічна плацентарна недостатність (41,4 %), що призводить до внутрішньоутробної гіпоксії та хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів у новонародженої дитини (35,9 %));

— патологія новонароджених (недоношеність (30,1%), пневмонії новонароджених (32,3 %), пневмопатії (17,7 %));

— захворювання верхніх дихальних шляхів у дітей у різні вікові періоди життя (гострі респіраторні вірусні інфекції (80 %), які ускладнилися синуситами (48,6 %), бронхітами (50,5 %) і пневмоніями (65,9 %)) [4].

За даними літератури, до групи ризику розвитку ГДЛ належать діти, старші за 3 роки. У дослідженні, що проводилося у Франції, середній вік 50 дітей з деструктивною пневмонією становив 14,5 року [16].

Ланки патогенезу гострої гнійної деструктивної пневмонії на сьогодні досить добре вивчені [5, 20, 31].

Якщо запальний процес при несприятливому перебігу поширюється на кортикальну зону легень, то у вогнища запалення перифокально залучається плевра з розвитком піопневмотораксу або піофібринотораксу [2].

При тяжкій гнійно-деструктивній інфекції процес не обмежується бронхолегеневою системою, страждає весь організм. Розвивається так званий синдром ендотоксикозу, що являє собою складний, багатокомпонентний процес, в основі якого лежить патологічна біологічна активність цілої низки ендогенних продуктів. Встановлено, що білково-волемічний гомеостаз є ключовою ланкою стадійності та ступеня прояву ендотоксикозу [5, 31].

При поширеному некрозі ситуація ускладнюється за рахунок не тільки більшого об'єму деструкції, але й слабо вираженого процесу обмеження, що сприяє резорбції



токсичних продуктів та інтоксикації (гнійно-резорбтивна лихоманка, сепсис, ДВЗ-синдром з поліорганною недостатністю) [5, 33].

Легені є першим бар'єром на шляху бактерій. В умовах важкого ендотоксикозу в легенях порушується синтез ліпідів, які беруть участь в утворенні сурфактанту і клітинних мембран. Велике значення в патогенезі ендотоксикозу у хворих на ГДЛ має порушення функції нирок. Саме вони разом з печінкою забезпечують основне виведення токсинів і підтримують кислотно-основний і водно-електролітний баланс. Порушення функції ниркової паренхіми виникає в результаті гіпоксії та дії мікробних токсинів. Ураження печінки можна розглядати як токсичну гепатопатію, яка проявляється паренхіматозною жовтяницею, гіперферментемією та глибокою диспротеїнемією [4].

Гостра деструкція легень супроводжується значною дихальною недостатністю, яка на ранніх стадіях захворювання призводить до артеріальної гіпоксемії. Крім того, важливою ланкою патофізіологічних порушень, що утруднюють транспорт кисню до тканин, вважають порушення мікроциркуляції, яке викликається накопиченням біологічно активних речовин і погіршенням реологічних властивостей крові. У подальшому це призводить до розвитку системної вторинної тканинної гіпоксії [1, 4].

Дихальна недостатність також призводить і до серцевої недостатності. Режим кровопостачання підтримується за рахунок тахікардії [4].

У відповідь на тяжкий гнійно-деструктивний процес у легенях кровотворна система реагує зниженням продукції еритроцитів і гемоглобіну (зниження проліферативної активності клітин кісткового мозку). Відзначається збільшення в'язкості крові, гіпертромбоцитоз, зниження агрегаційної та дезагрегаційної властивості тромбоцитів, гіперфібриногенемія, що становить небезпеку тромбоутворення [9, 20, 21].

Водно-електролітні порушення на висоті гнійно-деструктивного процесу характеризуються гіпонатріємією та гіпокаліємією. Кислотно-лужна рівновага зміщується в бік

ацидозу. Розвивається гіперкапнія, різко знижується парціальний тиск кисню і насичення гемоглобіну киснем [4].

Імунологічні дослідження доводять, що гнійно-деструктивний процес перебігає на фоні вже зниженої реактивності організму. Відзначається порушення клітинного і гуморального імунітету, а також показників неспецифічного захисту [7, 33].

Загальновідома класифікація пневмонії в дітей подана в табл. 1 [4].

Серед педіатричних пацієнтів деструктивна пневмонія виникає у хворих, що становлять групу попередньо здорових дітей [4, 20, 29].

Початок захворювання пов'язують зі значним інтоксикаційним синдромом: піретична лихоманка, тахікардія, слабкість, млявість, плаксивість, сплутаність свідомості. У дітей частіше спостерігається сухий кашель, але є випадки вологого з гнійним мокротинням, біль у грудях, утруднене дихання, тахіпноє. Об'єктивно при перкусії виявляється кам'яниста тупість плевриту й ознаки зсуву середостіння, при аускультатії вислуховується бронхіальне дихання [2, 4, 21]. Тривалість симптомів, що передують госпіталізації, надзвичайно різноманітна, від декількох днів до 1 тижня [4, 20, 29, 34].

Особливо тяжкий перебіг виявляється при ПВЛ-асоційованій стафілококовій деструктивній пневмонії, яка характеризується високою температурою (> 39 °C), підвищеним ризиком кровохаркання і гнійного мокротиння, появою блискавичної пурпури. Провісниками смерті при ПВЛ-позитивній стафілококовій деструктивній пневмонії в проаналізованих випадках були наявність легеневої кровотечі, лейкопенія і еритродермія [16].

Деструктивна пневмонія супроводжується високими показниками маркерів запалення, а саме лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка. Також у тяжких випадках при даному захворюванні виявляють анемію, тромбоцитоз або тромбоцитопенію. При біохімічному дослідженні крові спостерігають диспротеїнемію [15, 18, 24, 32, 34].

**Таблиця 1. Класифікація пневмонії в дітей (Антипкін Ю.Г., Майданник В.Г., Лапшин В.Ф. та співавт., 2011)**

Походження	Клініко-рентгенологічна форма	Локалізація	Ускладнення	Ступінь тяжкості	Ступінь ДН	Перебіг
Позаликарняна (амбулаторна)	Вогнищева	Однобічна (ліво- чи правобічна; вказати сегмент(-и) чи частку)	Неускладнена Ускладнена: — токсичні; — кардіореспіраторні; — циркуляторні; — гнійні; — легеневі (деструкція, абсцес, плеврит, пневмоторакс); — позалегенові (остеомиєліт, отит, менінгіт, пієлонефрит та ін.)	I	ДН I	Гострий (до 6 тижнів)
	Сегментарна			II	ДН II	
Нозокоміальна (госпітальна)	Лобарна (крупозна)	Однобічна (ліво- чи правобічна; вказати сегмент(-и) чи частку)	Неускладнена Ускладнена: — токсичні; — кардіореспіраторні; — циркуляторні; — гнійні; — легеневі (деструкція, абсцес, плеврит, пневмоторакс); — позалегенові (остеомиєліт, отит, менінгіт, пієлонефрит та ін.)	III	ДН III	Затяжний (від 6 тижнів до 8 міс.)
Вентиляційна: — рання — пізня	Інтерстиціальна			IV V		
Аспіраційна						
При імунодефіциті						
Внутрішньо-утробна (природжена)						

Мокротиння в дітей не є вірогідним матеріалом для дослідження, тому що найчастіше в ньому виявляються представники нормальної мікрофлори порожнини рота. Носоротові аспірати можуть бути обґрунтовано прийняті для дослідження в молодших дітей. Бронхоскопія не отримала визнання як спосіб отримання бронхоальвеолярного матеріалу для мікробіологічних і вірусних досліджень через наявність проблем щодо потенціонування несприятливих ефектів і збільшення респіраторного дистресу [14, 19, 22, 23, 29].

На сьогодні хірурги все більше не бажають виконувати плевральну пункцію з діагностичною метою, хоча це, як правило, безпечна процедура. Якщо плевральну рідину отримують, то вона повинна бути відправлена для бактеріального дослідження. Більш передовими технологіями є полімеразна ланцюгова реакція плевральної рідини та крові, а також визначення серотипу збудника методом імуноферментного аналізу. У плевральній рідині повинні бути визначені рівень глюкози, рН, лактатдегідрогенази і загального білка, а також проведений цитологічний аналіз [18].

Рентгенологічне дослідження на сьогодні є одним з головних методів виявлення даної патології. Деструктивний процес може бути в будь-якій частці легень, але частіше в правій нижній, правій середній, лівій нижній частках [10, 15].

На початку хвороби важко рентгенологічно віддиференціювати некротичну пневмонію від неускладненої, тому що порожнина заповнена рідиною. У тому разі, коли некротичні частинки відкашлюються і повітря надходить до порожнини, чітко візуалізується рентгенологічний рисунок порожнини розпаду. Частіше на ранніх стадіях виявляють порожнини в межах однієї частки. На пізніх стадіях можливі мультилобулярні порожнини, були і рідина в плевральних порожнинах [32].

Комп'ютерна томографія (КТ) є більш чутливим методом, ніж прості рентгенограми, для виявлення гнійного ускладнення пневмонії та простеження динаміки в процесі лікування [24, 32, 34]. КТ допомагає віддиференціювати некротичне ураження від абсцесу, який на відміну від порожнини деструкції має товстішу стінку і може містити рідину [24].

КТ грудної клітки повинна бути методом вибору в діагностиці деструктивної пневмонії, тому що деякими авторами не рекомендується використовувати цей метод при всіх підозрюваних випадках внаслідок високої дози опромінення, особливо в дітей раннього віку, які мають велику кількість недозрілих клітин [6, 24, 32, 34].

Рандомізоване контрольоване дослідження, проведене в Сполученому Королівстві, розглядало консервативний підхід при лікуванні емпієми (встановлення черезшкірного дренажу і внутрішньоплевральне введення урокінази) порівняно з відеоасоційованою торакоскопічною хірургією (VATS). Під час дослідження було виявлено, що додаткові дані, отримані при КТ грудної клітки, не змінюють план лікування і не мають ніякої прогностичної цінності [12]. Згідно з даними дослідження, результати КТ не вплинули на консервативний метод лікування. Отже, дослідники дійшли висновку, що не було ніякої додаткової користі від КТ, коли діти з емпіе-

мою вже лікувалися поєднанням дренажу грудної клітки з внутрішньоплевральним введенням урокінази.

Останніми роками зростає інформаційний потенціал ультразвукового дослідження (УЗД) грудної клітки, особливо в діагностиці плевриту, емпієми [18].

Директива з управління плевральними інфекціями Британського торакального товариства вказує, що ультразвукове дослідження може відрізнити консолідацію від параневмонічного випоту, просте у використанні, а також потрібне для визначення алгоритму лікування: тільки антибіотик, дренаж грудної клітки та внутрішньоплевральне фібринолітичне лікування або навіть хірургічне втручання. Його роль у діагностиці деструктивної пневмонії добре відома на даний час. Доповідь з Тайваню, одна з багатьох із цього приводу, показала, що периферичний гіпоехогенний простір має конкретні ехографічні особливості в дітей молодшого віку з ГДЛ, що специфічні й прогностичні на 100 %, однак низька чутливість не виключає наявності ГДЛ у випадку негативного результату [12]. Вивчення показало, що результати ультразвукового обстеження випоту і пасивного ателектазу обидва були специфічними (специфічність 100 %) для емпієми, але з низькою чутливістю — 40 і 47 % відповідно. Коли був застосований ще один метод, Colour Doppler, для ідентифікації сигналів судин у консолідації, то була виявлена відмінність у діагностиці периферичного абсцесу легені з чутливістю 94 %, специфічністю 100 %, позитивна прогностична цінність 100 % і негативне прогностичне значення 94 % відповідно. Отже, здійснено величезний прогрес у галузі ультразвукового дослідження грудної клітки. Найближчим часом воно буде широко використовуватися як основний інструмент для дослідження підозрюваної ГДЛ і виявлення інших легневих ускладнень [12].

Основним методом лікування ГДЛ залишається терапія антибіотиками, що вводяться внутрішньовенним шляхом. При призначенні антибактеріальної терапії потрібно керуватися регіональною поширеністю окремих організмів і національними керівними принципами. Дози антибіотиків повинні бути у верхній частині рекомендованого діапазону.

У більшості країн важливо охопити золотистий стафілокок і стрептококову інфекцію, але чутливість до антибіотиків цих організмів відрізняється по всьому світу. За результатами одного з мікробіологічних досліджень, ідентифікація етіологічних факторів була лише в 37,5 % хворих, і під час дослідження не було знайдено відмінностей у критеріях оцінки дітей, у яких збудник був ідентифікований і в яких його не було. Спираючись на дані стосовно етіологічного чинника ГДЛ, найбільш часто застосовують пеніциліни широкого спектра дії, друге або третє покоління цефалоспоринів, кліндамідин і ванкомицин [3, 8, 27, 28, 30, 32, 34].

Лікування антибіотиками при ГДЛ рекомендують проводити до того часу, поки в дитини не нормалізується температура тіла або кількість вільної рідини в плевральній порожнині не залишиться в межах вікової норми. Після внутрішньовенної антибіотикотерапії переходять на пероральний прийом тривалістю від 1 до 4 тижнів після виписки дитини [1, 29].

ГДЛ та емпієма зазвичай співіснують, і практика в лікувальних закладах вказує на середню тривалість упродовж 4 тижнів або 2 тижнів після того, як у пацієнта буде відсутня лихоманка і з'явиться клінічне поліпшення [29, 32, 34].

Незалежно від тяжкості підтримуюча терапія і інтенсивний догляд необхідні всім пацієнтам [7]. При гіпоксії діти потребують штучної вентиляції легень, а іноді екстракорпоральної мембранної оксигенації. Обов'язковим симптоматичним лікуванням є адекватне знеболювання, тому що плевральний біль призводить до поверхневого дихання і небажання пацієнта адекватно відкашлюватися. Особлива увага повинна бути приділена оцінці й корекції об'єму циркулюючої крові.

Загальноприйнятим підходом є максимальне уникнення хірургічного втручання при ГДЛ у дітей [27].

Існують такі показання до оперативного втручання:

- неефективність консервативних методів лікування;
- декортикація, якщо емпієма викликає ателектаз [2];
- хірургічне видалення ураженої легеневої паренхіми з постійною бронхоплевральною норичею [13];
- дренажування або висічення великої були, що викликає сильний тиск на сусідні здорові тканини легень [32, 34].

За даними літератури, серед хірургічних методів лікування на перший план виходить встановлення дренажу з наступною внутрішньоплевральною фібринолітичною санацією. Закордонні автори приймають такий підхід і рекомендують хімічну санацію як першу лінію терапії. Хірургічну санацію рекомендують залишити для тяжких випадків як останній варіант лікування. Внутрішньоплевральне введення урокінази іноді пов'язане з неповною ерадикацією інфекції з плевральної порожнини і розвитком сепсису. Також може існувати потреба в подальшій торакотомії в близько 10 % випадків захворювання [6, 19].

У більшості пацієнтів при встановленні діагнозу деструктивної пневмонії, як правило, виявляють низку ускладнень, а саме: септичний шок, ДВЗ-синдром, гостру ниркову недостатність, порушення водно-електролітного балансу, гострий респіраторний дистрес-синдром. Також існують тяжкі легеневі ускладнення, які потрібно корегувати одночасно: парапневмонічна емпієма, бронхоплевральна норича, були й абсцес легень [9, 20, 21].

Деструктивна пневмонія майже повсюди асоціюється з плевритом і емпіємою [27]. Наявність бронхоплевральної норичі означає поширення некрозу тканин з легеневої паренхіми до суміжної плеври. Це ускладнення слід підозрювати, коли існує пневмоторакс при деструктивній пневмонії [6, 13, 15].

Враховуючи, що ГДЛ як ускладнення пневмонії виникає частіше в попередньо здорових дітей і не має чітких критеріїв ризику виникнення, дане питання і на сьогодні є актуальним і відкритим.

Схильність до формування ускладнень пов'язана з несвоечасним надходженням хворих у стаціонар, труднощами діагностики, зокрема відсутністю чітких діагностичних критеріїв визначення початкових етапів спайкового процесу в плевральній порожнині під час лікування хворого в динаміці. Також формуванню

плевральних ускладнень сприяють тривале і не завжди ефективне лікування на попередніх етапах захворювання, формування резистентності збудників захворювання до антибактеріальних і антисептичних засобів [13]. Крім того, часто методики профілактики спайок у плевральній порожнині залежать від рівня освіченості лікаря, тому що на даний час не існує єдиного підходу до вибору медичних препаратів і засобів, які впливають на запалення в плевральній порожнині.

Для більш чіткого розуміння механізмів спайкоутворення, на наш погляд, слід визначити фактори ризику, що призводять до цього процесу. Насамперед вони пов'язані з особливостями перебігу патологічного процесу й індивідуальними фенотиповими особливостями пацієнтів. До цих факторів слід віднести супутню патологію; супутню бактеріальну інфекцію, некроз тканин унаслідок використання діатермокоагуляції та інших впливів на плевральні листки; сторонні предмети в плевральній порожнині; вплив різноманітних речовин (тальк з рукавичок, бавовняний пил із серветок); використання сухих серветок; зневоднення плеври внаслідок впливу світла й тепла; гіпоксія плеври при грубому ушиванні післяопераційних ран, повторні хірургічні маніпуляції в плевральній порожнині [5].

Загальноприйнятими методами лікування легенево-плевральних ускладнень у дітей, окрім антибактеріальної терапії та лікування, спрямованого на відновлення гомеостазу, є пункція та дренажування плевральної порожнини. Але при цьому в 41–45 % випадків легені в фібринозно-гнійній стадії плеврити тривалий час залишаються нерозправленими, що призводить до прогресування піофібринотораксу з формуванням гнійних порожнин, абсцесів. Існуючий комплекс консервативних заходів у більшості випадків не дає бажаного позитивного ефекту [8, 27, 28, 30, 32, 34].

Сучасні підходи до лікування контингенту хворих з гострою деструктивною пневмонією з проявами піофібринотораксу дуже різняться. За наявності негативної динаміки, відсутності ефекту від тривалого консервативного лікування, при посиленні проявів дихальної недостатності внаслідок обмеження реекспансії легенів деякі хірурги проводять торакотомію, інші використовують мініторакотомію, санацію плевральної порожнини, плевроліз або декортикацію легенів [29, 32].

Однак торакотомія при цьому захворюванні є травматичною операцією з високим ризиком ускладнень, а за даними деяких авторів, післяопераційна летальність може становити близько 16 %. Тому перевагу слід віддавати менш травматичним втручанням, наприклад торакокопії [34].

Крім того, у літературі відсутні чіткі діагностичні критерії стадійності перебігу піофібринотораксу, що викликає утворення спайок у плевральній порожнині.

Незважаючи на досить широкий арсенал методів і засобів профілактики спайкоутворення, залишаються невизначеними питання, що стосуються профілактики піофібринотораксу, зокрема за допомогою використання сучасних протиспайкових бар'єрних засобів, які запобігають утворенню фібрину. Препарати виконують бар'єрну функцію тканин організму таким чи-



ном: тимчасово ізолюють прошарком поверхні органів плевральної порожнини і запобігають їх тертю, що є дуже важливим для запобігання спайкоутворенню. Також недостатньо літературних даних щодо безпечності їх використання при ураженнях плеври в зростаючому організмі. Крім того, відсутні дані про ефекти їх впливу на анатомічні складові плевральної порожнини. Тому експериментальне вивчення ефективності й безпечності протиспайкових бар'єрних засобів є перспективним, особливо в зростаючому організмі [29].

За структурою розрізняють рідкі, гелеподібні й тверді протиспайкові бар'єрні засоби. До рідких відносять кристалоїдні розчини (0,9% розчин натрію хлориду, розчин Рінгера — Локка та інші). При введенні їх в плевральну порожнину у великій кількості виникає ефект гідрофлотації, що запобігає склеюванню плевральних листків, але доказова база цього ефекту відсутня, що, імовірно, обумовлено великою швидкістю виведення кристалоїдів з плевральної порожнини. До твердих відносять нерозчинні й розчинні мембрани. Нерозчинні потребують шовної фіксації та видалення після використання (політетрафлуроетилен). Розчинні мембрани з целюлози, гіалуронової кислоти з карбоксиметилцелюлозою, поліетиленоксиду ефективні, але потребують установки під контролем зору (торакоскопія). До гелеподібних відносять біодеградуючі гелі на основі гіалуронової кислоти у вигляді натрієвої солі. На відміну від твердих мембран вони не потребують введення під контролем зору і можуть бути введені під час плевральної пункції або через дренажну трубку.

Сучасним хірургічним мініінвазивним методом діагностики й лікування захворювань органів грудної порожнини в дітей є торакоскопія. Але використання цієї методики при гострій деструктивній пневмонії та її ускладненнях потребує подальшого вивчення і вдосконалення [8, 29, 34].

Отже, можна дійти висновку, що в наш час у дітей з гострою деструктивною пневмонією часто відзначається формування піофібринотораксу за рахунок несвоечасної діагностики й неадекватної лікувальної тактики, що в подальшому призводить до інвалідизації даної категорії хворих.

Особливого значення набуває рання діагностика на основі знань про чинники можливого формування піофібринотораксу в дітей з гострою деструктивною пневмонією на етапах її лікування, його залежність від легенево-плевральних проявів захворювання, вмісту плевральної порожнини, мікрофлори, що потребує подальшого вивчення.

## Висновки

Актуальним є встановлення механізмів формування піофібринотораксу, що може дати поштовх у профілактиці цього ускладнення, і з'ясування в експерименті ролі грибів у перебігу запального процесу в плевральній порожнині при ГДЛ.

У свою чергу, потребують вдосконалення мініінвазивні методи лікування гострої деструктивної пневмонії з піофібринотораксом, включно з торакоскопією.

На основі вищевикладеного актуальною є розробка схеми-алгоритму діагностики та хірургічного лікування

дітей, хворих на гостру деструктивну пневмонію з проявами спайкоутворення в плевральній порожнині, на основі ранньої діагностики, профілактики й усунення легенево-плевральних ускладнень з використанням медичних препаратів та мініінвазивних технологій, включно з торакоскопією.

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

## Список літератури

1. Державний експертний центр. Міністерство охорони здоров'я України. Клінічна настанова, заснована на доказах «Пневмонії у дітей» від 02.08.2022. <https://www.dec.gov.ua/mtd/pozalikarnyani-pnevmoniyi-u-ditej>.
2. Катилів О.В., Дмитрієв Д.В., Дмитрієва К.Ю. Клінічна пульмонологія дитячого віку: посібник для вищих мед. навч. закладів. Вінниця: Нова книга, 2020. 320 с.
3. Наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою».
4. Артеменко Є.О., Бабаджанян О.М., Белоусова О.Ю. та ін. Педіатрія: підручник: у 3 т. За ред. О.В. Катілової, А.В. Варзаря, А. Валуліса, Д.В. Дмитрієва. Вінниця: Нова Книга, 2022. Т. 1. С. 308-506.
5. Поляниц І.В. Патологіологічні механізми пневмонії на різних етапах її розвитку: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.04. Одеса, 2005. С. 19.
6. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care, 2021.
7. Chow EJ, Beigi RH, Riley LE, Uyeki TM. Clinical Effectiveness and Safety of Antivirals for Influenza in Pregnancy. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Mar 20;8(6):ofab138. doi: 10.1093/ofid/ofab138.
8. De Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet.* 2020;396(10253):786-798.
9. Dudnyk Veronika M, Pasik Valentyna Yu. Liver dysfunction in children with community-acquired pneumonia: the role of infectious and inflammatory markers. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021;11(11):169-181.
10. Freeman AM, Leigh TR Jr. Viral Pneumonia. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.*
11. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007;369:1179-86.
12. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax.* 2011;66:11-23.
13. Hsieh YC, Wang CW, Lai SH, Lai JY, Wong KS, Huang YC et al. Necrotizing pneumococcal pneumonia with bronchopleural fistula among children in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:740-4.
14. Khomenko VE, Iemets OV, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Mozyrska OV. Etiological spectrum of pneumonia in children in Kyiv, Ukraine. *Child's Health.* 2023;18(2):73-79. doi: 10.22141/2224-0551.18.2.2023.1565.
15. Li F, Kong S, Xie K, Zhang Y, Yan P, Zhao W. High ratio of C-reactive protein/procalcitonin predicts *Mycoplasma pneu-*



*moniae* infection among adults hospitalized with community acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021 Feb;81(1):65-71. Doi: 10.1080/00365513.2020.1858491.

16. Löffler B, Niemann S, Ehrhardt C. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia. The role of PVL and an influenza coinfection. *Expert Rev AntiInfect Ther.* 2013;11(10):1041-51.

17. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020;72(10):2097-2111.

18. Nathan N, Berdah L, Delestrain C, Sileo C, Clement A. Interstitial lung diseases in children. *Presse Med.* 2020;49(2):103909.

19. Nathan AM, Teh CSJ, Jabar KA, et al. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2020 Feb 14;15(2):e0228056. doi: 10.1371/journal.pone.0228056.

20. Kliegman RM, St Geme III J, et al. *Nelson textbook of Pediatrics.* 21<sup>st</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier, 2020.

21. Niu Y, Xing Y, Li J, Shui W, Gu Y, Zhang C, Du H. Effect of community-acquired pneumonia on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2021;18(4):417-424.

22. Popovsky EY, Florin TA. Community-Acquired Pneumonia in Childhood. *Encyclopedia of Respiratory Medicine.* 2022:119-131. doi: 10.1016/B978-0-08-102723-3.00013-5.

23. Robb CT, Goepf M, Rossi AG, Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4899-4920.

24. Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA, et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr.* 2022 Mar 31;22(1):169. doi: 10.1186/s12887-022-03235-z.

25. Rousan LA, Elobeid E, Karrar M, Khader Y. Chest x-ray findings and temporal lung changes in patients with COVID-19 pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine.* 2020;20(1). DOI: 10.1186/s12890-020-01286-5.

26. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan).* 2020 Oct 5;12:11. doi: 10.1186/s41479-020-00074-3.

27. Shim JY. Current perspectives on atypical pneumonia in children. *Clin Exp Pediatr.* 2020 Dec;63(12):469-476. doi: 10.3345/cep.2019.00360

28. Singh A, Avula A, Sankari A, Zahn E. Acute Bronchitis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

29. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Apr 8;7(1):25. doi: 10.1038/s41572-021-00259-0.

30. Teoh AKY, Corte TJ. Nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(2):184-201.

31. Wang Y, Ma L, Li Y, Li Y, Zheng Y, Zhang X. Epidemiology and clinical characteristics of pathogens positive in hospitalized children with segmental/lobar pattern pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):205.

32. Wu CP, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(11):659-663.

33. Xu-Chen X, Weinstock J, Rastogi D, Koumbourli A, Nino G. The airway epithelium during infancy and childhood: A complex multicellular immune barrier. *Basic review for clinicians. Paediatr Respir Rev.* 2021;38:9-15.

34. Al Omran HI. Unilateral double round pneumonia in a child: A case report and literature review. *Radiol Case Rep.* 2021;16(11):3266-3269.

Отримано/Received 02.08.2024

Рецензовано/Revised 13.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 22.08.2024 ■

#### Information about author

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

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

A.F. Halahan

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

## Diagnosis and surgical treatment of complicated acute necrotizing pneumonia in children (literature review)

**Abstract. Background.** Currently, the problem of diagnosing, treating, and preventing purulent-destructive diseases of the bronchopulmonary system in children remains relevant due to a large number of pulmonary pleural forms and complications of acute necrotizing pneumonia, accompanied by pyofibrinorhax, which leads to adhesion formation in the pleural cavity. The purpose: based on a summary of the available literature, to present the clinical and paraclinical features of pneumonias caused by common pathogens in children and their treatment. The objective of this research is to conduct an analytical review of the literature on the etiopathogenesis, diagnosis, and treatment of this pathology to highlight the main problems in diagnosing and treating children with acute necrotizing pneumonia. **Materials and methods.** Modern domestic and foreign literary sources on the clinical and paraclinical diagnosis and treatment of destructive pneumonias were reviewed and analysed. The following databases were used for literature search: Web of Science, Scopus, PubMed, and Google Scholar. The results of prospective and retrospective studies conducted in recent years were taken into account when determining recommenda-

tions. **Results.** Current data on acute destructive pneumonia in children are presented. The current state of the problem of early diagnosis and treatment of necrotizing pneumonias is studied. A broader implementation of modern diagnostic methods, particularly ultrasound, and the treatment of acute necrotizing pneumonia in children, both systemically and by affecting the inflammatory focus, are recommended. The treatment of pneumonias in children of different age groups is considered. It was found that establishing the mechanisms of pyofibrinorhax formation could provide an impetus in preventing this complication. The role of fungi in the course of the inflammatory process in the pleural cavity in acute necrotizing pneumonia requires clarification in the experiment. **Conclusions.** The development of diagnostic and treatment algorithm for children with acute necrotizing pneumonia with pulmonary-pleural complications based on early diagnosis, prevention and treatment using medications and minimally invasive technologies, including thoracoscopy, is relevant.

**Keywords:** acute necrotizing pneumonia; pyofibrinorhax; children; complications; diagnosis; treatment

**Для нотаток**

# ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



**AKSAMED**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

**(044) 390 0055**  
**AKSAMED.UA**

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я





«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