

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 19, № 8, 2024

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 19, № 8, 2024

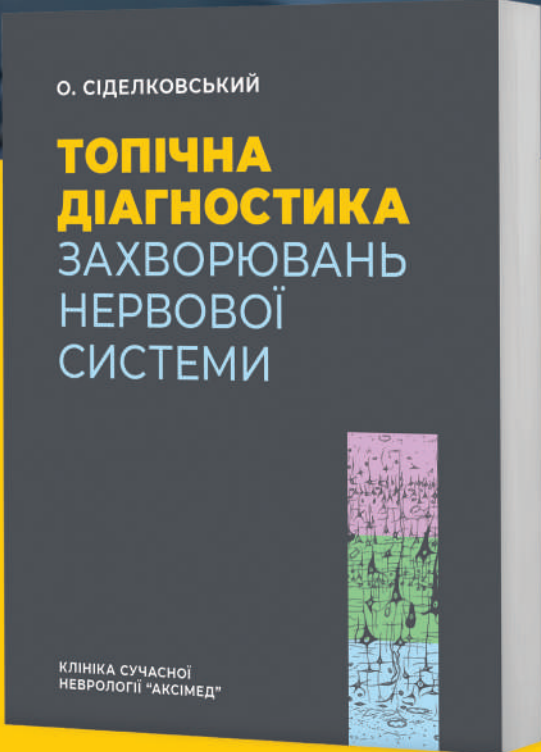
ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ





**ТИРАЖ
ОБМЕЖЕНИЙ**

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!
Більше 200 унікальних
ілюстрацій.



AKSIMED.UA
(044) 390-0055

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, № 8, 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, № 8, 2024

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



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

Завідуюча редакцією *Купріненко Н.В.*

Адреси для звертань

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

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

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради Дніпровського державного
медичного університету від 22.11.2024 р., протокол № 6

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

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 8,83
Зам. 2024-чн-142. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)
Тел.: +38 (067) 325-10-26
www.mif-ua.com
<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Больбот Ю.К. (Дніпро, Україна)
Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (Львів, Україна)
Дегтяр В.А. (Дніпро, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Карімджанов І.А. (Узбекистан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
Кривопустов С.П. (Київ, Україна)
Крючко Т.О. (Полтава, Україна)
Леженко Г.О. (Запоріжжя, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Омельченко Л.І. (Київ, Україна)
Хайтович М.В. (Київ, Україна)
Чернишова О.Є. (Лиман, Україна)
Guggenbichler J. Peter (Німеччина)
Landrigan Philip J. (США)
Valenta Rudolf — заступник головного
редактора (Австрія)
Vasylyeva Tetyana L. (США)
Yulish Yevgeniy I. — заступник головного
редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

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

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

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

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



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 19, № 8, 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_iliyana@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 23.12.2022 № 1166

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 22.11.2024, Protocol № 6

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

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 8.83.
Order 2024-ch-142. 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

- Asmaa Hassan Khudhair, Zahraa Mohammed Majeed, Ghassan Hatif Hadi, Talib Abdul-Jaleel Al-Madany, Alaa Jumaah Manji Nasrawi*
Частота аваскулярного некрозу в пацієнтів із серпоподібноклітинною анемією, які отримували гідроксисечовину та переливання крові: порівняльне дослідження 5
- Леженко Г.О., Спільник М.С.*
Можливості неінвазивної діагностики діабетичної периферичної поліневропатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу 10
- Аряєв М.А., Селімханова Д.С., Шевченко І.М.*
Якість життя в дітей із підвищеною масою тіла та ожирінням 17
- Бекетова Г.В., Мошчич О.О.*
Фактори ризику формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби й ерозивних уражень стравоходу у підлітків 23

Лікаря, що практикує

- Несіна І.М., Крючко Т.О., Пода О.А., Бубир Л.М., Ткаченко О.Я., Литус С.І.*
Helicobacter pylori у дітей: сучасні аспекти діагностики і лікування у світлі останніх міжнародних рекомендацій 32
- Іванців В.А., Нянковський С.Л., Ющик Л.В., Нянковська О.С., Тумак І.М., Кочеркевич Т.О., Юрків О.В., Кочеркевич О.Н.*
Сторонні тіла верхніх відділів травного каналу в дітей, сучасні підходи до видалення. Клінічний випадок 42

Огляд літератури

- Страшок Л.А., Рак Л.І., Єщенко А.В., Кашіна-Ярмак В.Л., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю.*
Клінічні наслідки психоемоційного стресу в підлітковому віці 48
- Шварацька О.В., Бордій Т.А., Годяцька К.К., Калічевська М.В., Клименко О.В., Таран О.М., Клімова О.В., Віленський Я.В.*
Автозапальні захворювання. Частина 2. Піринові інфламасомопатії та інші синдроми посилення сигналу інтерлейкіну-1 55

Contents

Original Researches

- Asmaa Hassan Khudhair, Zahraa Mohammed Majeed, Ghassan Hatif Hadi, Talib Abdul-Jaleel Al-Madany, Alaa Jumaah Manji Nasrawi*
Incidence of avascular necrosis in patients with sickle cell anemia received hydroxyurea and blood transfusion: a comparative study 5
- H.O. Lezhenko, M.S. Spilnik*
Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes 10
- M.L. Aryayev, D.S. Selimkhanova, I.M. Shevchenko*
Quality of life in overweight and obese children 17
- H.V. Beketova, O.O. Moshchych*
Risk factors for the formation of gastroesophageal reflux disease and erosive lesions of the esophagus in adolescents 23

Practicing Physician

- I.M. Nesina, T.O. Kryuchko, O.A. Poda, L.M. Buby, O.Ya. Tkachenko, S.I. Lytus*
Helicobacter pylori in children: modern aspects of diagnosis and treatment in the light of the latest international recommendations 32
- V.A. Ivantsiv, S.L. Nyankovskyy, L.V. Yushchyk, O.S. Nyankovska, I.M. Tumak, T.O. Kocherkevych, O.V. Yurkiv, O.N. Kocherkevych*
Foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in children, modern approaches to removal. A clinical case 42

Review of Literature

- L.A. Strashok, L.I. Rak, A.V. Yeshchenko, V.L. Kashina-Yarmak, E.M. Zavelya, M.Yu. Isakova*
Clinical consequences of psychoemotional stress in adolescence 48
- O.V. Shvaratska, T.A. Bordii, K.K. Hodiatska, M.V. Kalichevska, O.V. Klymenko, O.M. Taran, O.V. Klimova, Ya.V. Vilenskyi*
Autoinflammatory diseases. Part 2. Pyrin inflammasomopathies and other enhanced interleukin 1 signaling syndromes 55

Asmaa Hassan Khudhair¹, Zahraa Mohammed Majeed², Ghassan Hatif Hadi³,
Talib Abdul-Jaleel Al-Madany¹, Alaa Jumaah Manji Nasrawi¹

¹College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

²College of Medicine, Jabir ibn Hayyan Medical University Najaf, Iraq

³Najaf Health Directorate, Iraq

Incidence of avascular necrosis in patients with sickle cell anemia received hydroxyurea and blood transfusion: a comparative study

Abstract. Background. Sickle cell anemia is the most common hereditary disease recognized as a priority public health problem. Vaso-occlusive crises, particularly avascular necrosis (AVN), are one of its serious complications; early detection and proper treatment of AVN prevent or reduce its worse progression. The purpose of the study: to compare the incidence rates of avascular necrosis in pediatric patients with sickle cell anemia who received hydroxyurea and blood transfusions. **Materials and methods.** A prospective comparative study was conducted at Al Zahra Teaching Hospital in Al Najaf from November 2022 to October 2023, and included 43 patients who received hydroxyurea and 70 people on blood transfusion. Avascular necrosis was confirmed by X-ray and magnetic resonance imaging, and it was staged according to the Steinberg staging system. **Results.** The incidence of AVN was 28.3 %, and it was significantly lower in the hydroxyurea than in the blood transfusion group (16.3 vs. 35.7 %). The relative risk was 0.456, indicating a likely protective effect of hydroxyurea against AVN. A significant association was found between the incidence of AVN and advancing age ($P < 0.05$). Neither incidence nor staging of AVN shows a significant association with gender ($P > 0.05$). **Conclusions.** A lower incidence rate and less severe AVN were reported in patients who received hydroxyurea than in those on blood transfusion. AVN was significantly associated with advancing age but was not affected by the gender of patients.

Keywords: sickle cell anemia; hydroxyurea; blood transfusion; avascular necrosis

Introduction

Sickle cell anemia (SCA) is the most common hereditary disease in the world and is recognized by the World Health Organization as a priority public health problem. In some areas, the percentage of children born with this disorder can reach 2 % [1]. This is a disease, which is distinguished by chronic hemolytic anemia and painful crises, transmitted by recessive inheritance, resulting from a point mutation in the chain of the hemoglobin molecule that makes sickle cells more adherent to the endothelial cells lining the blood vessels, with hypoxia and infarction in tissues [2].

The clinical course of sickle cell anemia does not follow a single pathway; some patients have mild symptoms, and others have very serious symptoms, but the basic problem is the same: red blood cells in an elongated and shrunken shape

tend to get stuck in the narrow blood vessels, obstructing the blood flow [3, 4]. Therefore, the health problems that people present come from severe anemia, complications of vascular occlusions, and chronic bilirubinemia [5–7]. One of the serious complications of SCA is vaso-occlusive crises, which lead to avascular necrosis (AVN) in different parts of the body depending on the occlusion site [8].

Both hydroxyurea (HU) and blood transfusion are useful treatment modalities. Hydroxyurea has no serious side effects, and recent studies documented that it is a safe drug with beneficial effects in SCA children and reduces painful events and rates of blood transfusion. On the other hand, earlier studies referred to increased incidence of AVN in SCA patients and proved a beneficial effect of hydroxyurea on its reduction [9]. This study tried to assess and compare

the incidence of avascular necrosis in pediatric patients with sickle cell anemia who received hydroxyurea and blood transfusion.

Materials and methods

This prospective comparative study was conducted at Al Zahra Maternity and Pediatric Teaching Hospital in Al Najaf Al Ashraf City from November 2022 to October 2023. The study included 103 pediatric patients with proven-diagnosed sickle cell anemia.

Patients with one or more of the following conditions were excluded from the study: chronic comorbidities other than SCA; neutropenia; malignancies; one or more contraindications for hydroxyurea; current active infectious disease; refusal of parents or caregivers to participate in the study.

Study groups

Patients in this study were assigned into two groups: the first one included 43 children who received hydroxyurea, and the second group consisted of 70 patients who received blood transfusion.

Data collection

Data was collected through full history taking, thorough clinical examination, laboratory, and radiological investigations. The data collection sheet included the socio-demographic characteristics of the patients in addition to clinical, laboratory, and imaging findings.

Diagnosis of avascular necrosis

AVN was initially diagnosed with anteroposterior and lateral X-ray; MRI was performed to confirm the diagnosis. All imaging procedures, examinations, and staging of AVN were performed by or under the supervision of expert specialists in radiology and pediatrics.

The Steinberg staging system used is concisely and accurately delineates the progression and extent of AVN. This system has gained increasing acceptance in the orthopedic community:

- stage I: normal radiographs; abnormal MRI or bone scan;
- stage II: abnormal lucency or sclerotic site in the femoral head;

- stage III: subchondral collapse (i.e., crescent sign) without flattening of the femoral head;
- stage IV: flattening of the femoral head; normal joint space;
- stage V: joint space narrowing, acetabular changes, or both;
- stage VI: advanced degenerative changes.

Stages I–IV are further subdivided according to the percentage of femoral head involvement: A (15 %), B (15–30 %), or C (> 30 %).

Data analysis

Data were managed and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences, version 25. Descriptive statistics are presented as mean, standard deviation (SD), frequencies, and percentages according to the type of variables.

The incidence was calculated according to the standard equation by dividing the number of cases with AVN by the total number of cases in each group multiplied by 100 %. The chi-square test is used to compare frequencies. Epi-Calc® 2000 software is used to compare incidence rates and find their confidence interval (CI). All statistical tests performed under a confidence level of 95% and a significance (P-value) of 0.05 or less are considered significant. Finally, findings are presented in tables and figures with interpretations for each using Microsoft Office software, including Word and Excel programs.

Results

One hundred and thirteen pediatric patients with sickle cell anemia were enrolled in this study, and they composed two studied groups: 43 cases were on hydroxyurea, and 70 cases received a blood transfusion. The age ranged from 9 to 15 years, with a mean of 11.8 ± 1.6 and 12.1 ± 1.8 years in the groups, respectively ($P > 0.05$, not significant (ns)). Other demographic characteristics are shown in Tables 1, 2.

The incidence of AVN was reported in 32 out of 113 cases, giving an overall of 28.3 %. Furthermore, it was found that the incidence of AVN was significantly lower in the hydroxyurea group compared to the blood transfusion group: 16.3 vs. 35.7 %, respectively. The relative risk (risk ratio) was significantly lower than 1 (0.456), with a 95% CI of 0.216–0.952, indicating a likely protective effect of hydroxyurea against AVN (Table 3).

Table 1. Comparison of patient age in both study groups

Age	Hydroxyurea		Blood transfusion		Total		P
	N	%	N	%	N	%	
9	5	11.6	9	12.9	14	12.4	0.991, ns
10	7	16.3	10	14.3	17	15.0	
11	8	18.6	14	20.0	22	19.5	
12	7	16.3	12	17.1	19	16.8	
13	6	14.0	7	10.0	13	11.5	
14	6	14.0	11	15.7	17	15.0	
15	4	9.3	7	10.0	11	9.7	
Total	43	38.1	70	61.9	113	100.0	
Mean age \pm SD	11.8 \pm 1.6		12.1 \pm 1.8		12.0 \pm 1.9		0.417, ns

A comparison of the AVN staging between both groups revealed that more advanced stages were associated with blood transfusion ($P < 0.05$, significant) (Table 4).

From another point of view, the comparison of AVN incidence depending on age (Table 5) revealed a significant association with advancing age ($P < 0.05$). Neither incidence nor staging of AVN shows a significant association with gender ($P > 0.05$) (Tables 6, 7).

Discussion

In the present study, we tried to assess the incidence of AVN among a group of Iraqi SCA pediatric patients in addition to comparing AVN in two modalities of treat-

ment: hydroxyurea and blood transfusion. All groups were matched for age, gender, disease duration since diagnosis, follow-up duration, and other demographic characteristics. Males were dominant, with a male-to-female ratio of 1.3 to 1. These findings are similar to Adesina et al. [10] when patients of both sexes were diagnosed at the age of 3 months to 11 years, with a mean age at presentation of 12.6 years; additionally, they found a male-to-female ratio of 1.4 to 1. In Saudi Arabia, two earlier studies, in 2011 and 2008, reported almost similar findings [11]. In Basrah province (South of Iraq), most reported cases until 2015 were aged 5–20 years, with a dominance of males over females [12]. The male predominance may be related to

Table 2. Gender distribution of patients in the study groups

Gender	Hydroxyurea		Blood transfusion		Total		P
	N	%	N	%	N	%	
Male	25	58.1	39	55.7	64	56.6	0.801, ns
Female	18	41.9	31	44.3	49	43.4	
Total	43	38.1	70	61.9	113	100.0	

Table 3. Comparison of AVN incidence in the study groups

AVN	Hydroxyurea		Blood transfusion		Relative risk (95% CI)
	N	%	N	%	
AVN	7	16.3	25	35.7	0.456 (0.216–0.952)
No AVN	36	83.7	45	64.3	
Total	43	38.1	70	61.9	

P = 0.026, significant

Table 4. Comparison of AVN staging in the study groups

AVN stage	Hydroxyurea		Blood transfusion		Total		P
	N	%	N	%	N	%	
I	3	42.9	2	8.0	5	15.6	0.032, significant
II	2	28.6	3	12.0	5	15.6	
III	1	14.3	8	32.0	9	28.1	
IV	1	14.3	12	48.0	13	40.6	
Total	7	21.9	25	78.1	32	100.0	

Table 5. Comparison of AVN versus no AVN cases according to age

Age	AVN		No AVN		Total		P
	N	%	N	%	N	%	
9	0	0.0	10	12.3	10	8.8	0.001
10	1	3.1	14	17.3	15	13.3	
11	5	15.6	20	24.7	25	22.1	
12	7	21.9	14	17.3	21	18.6	
13	9	28.1	5	6.2	14	12.4	
14	6	18.8	17	21.0	23	20.4	
15	4	12.5	1	1.2	5	4.4	
Total	32	28.3	81	71.7	113	100.0	

Table 6. The incidence of AVN depending on gender

Gender	AVN		No AVN		Total		P
	N	%	N	%	N	%	
Male	19	29.7	45	70.3	64	56.6	0.685
Female	13	26.5	36	73.5	49	43.4	
Total	32	28.3	81	71.7	113	100.0	

Table 7. Comparison of AVN stages by gender

AVN stage	Male		Female		Total		P
	N	%	N	%	N	%	
I	2	10.5	3	23.1	5	15.6	0.712
II	4	21.1	1	7.7	5	15.6	
III	5	26.3	4	30.8	9	28.1	
IV	8	42.1	5	38.5	13	40.6	
Total	19	59.4	13	40.6	32	100.0	

higher physical activity. These variations in the distribution of SCA in different studies on both international and national levels could be attributed to the fact that the incidence of SCA is affected by ethnic and geographical variation, in addition to the differences in the study designs and sample size.

Regarding avascular necrosis in our 113 SCA patients, it was reported in 32 patients, representing 28.3 % of the studied group. This rate was not unexpected because AVN is one of the more frequent complications in SCA [5]; however, the incidence in our study was close to that in previous studies. In 2005, interesting findings reported that the prevalence of AVN in SCA patients was 3 % in those less than 15 years old and rose with advancing age to reach 50 % in patients over 35 years [13]. In another study, the same author found that the peak incidence of AVN was among adolescents, and half of the patients with homozygous disease will develop AVN by the age of 35 [14]. The high incidence of SCA is related to many reasons, like nutrition, physical activity, type of treatment, hemoglobin level, and osteomalacia. Furthermore, when the studied groups were compared with regards to the incidence of AVN, the present study reported its lower rate in patients who received hydroxyurea compared to those on blood transfusion: 16.3 vs. 35.7 %, with a risk ratio of 0.456 (95% CI: 0.216–0.952) ($P < 0.05$), which indicated a protective and beneficial effect of hydroxyurea. In a study conducted by Ferster et al. in 2001, different beneficial effects of hydroxyurea were documented, including protection against osteonecrosis. They found that HU was feasible, effective with no serious side effects, and very useful in SCA patients with a history of stroke as a valid alternative to chronic blood transfusion [15].

In the study by Adekile et al., the incidence of AVN was 27.6 %, much lower in patients on HU than in those not treated with HU [16]. Regarding the staging of AVN, the present study significantly found that patients on HU had less advanced stages than those on blood transfusion, which supported the idea that HU decreases the disease severity in SCA patients [17].

Further analysis in the current study revealed that AVN was more frequent in older children, and its incidence increased with advancing age, and patients with AVN had greater mean age than those without it ($P < 0.05$). The incidence of AVN did not correlate with the gender of the patients ($P > 0.05$). Similar findings were also reported in previous studies that found that AVN increases with advancing age, particularly in patients older than 20 years [18]. In contrast, there was no significant association between age and gender, on the one hand, against AVN, on the other hand ($P > 0.05$) [19].

This study is not free of limitations; of these is a shortage of time, and the COVID-19 pandemic makes it difficult to enroll more patients from different centers; however, further studies with larger sample sizes are suggested.

Conclusions

1. Avascular necrosis among Iraqi patients with sickle cell anemia is frequent, contributing to 28.3 %.
2. The rate of avascular necrosis in this study was comparable to that reported in other countries in our region.
3. A lower incidence rate was noted in patients who received hydroxyurea than those on blood transfusion.
4. Less severe avascular necrosis was reported among cases in which hydroxyurea was received.
5. The incidence of AVN appeared to be higher with the advancing age of SCA patients while it was not affected by the gender of the patient.

References

1. Sousa GGO, Fonseca FF, Regis ET, et al. Painful crises in children with sickle cell disease. *Rev Médica Minas Gerais*. 2015;25(Suppl 6):23-7.
2. Frenette PS, Arweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest*. 2007;117(4):850-8.
3. Vi JGT, Nolan VG, Mendelsohn L, et al. Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: association of vascular complications and mortality with less frequent vasoocclusive pain. *PLoS One*. 2008;3(5):e2095.
4. Bradshaw H, Woolridge D. Sickle cell crisis. *Emerg Dep Analg An Evidence-Based Guide*. 2008;365-79.

5. Lamsal K. Sick cell anemia with avascular necrosis of femur being managed as rheumatic fever. *J Inst Med.* 2013;34(1):38-40.
6. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sick cell disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1):1-22.
7. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. *Lancet.* 2017;390(10091):311-23.
8. Jena R, Swain TR. Beneficial Effect of Hydroxyurea on Avascular Necrosis of Femoral Head in Adult Sick Cell Disease (Homozygous) — One Year Prospective Study in Orissa, India. *American Society of Hematology.* 2006;108(11):3784.
9. Anand Somkuwar, Chandrakant M Bokade. View of short-term safety and beneficial effects of hydroxyurea therapy in children with sickle cell disease. *IJCH.* 2020;7(1):8.
10. Adesina O, Brunson A, Keegan THM, et al. Osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: Prevalence, comorbidities, and surgical outcomes in California. *Blood Adv.* 2017;1(16):1287-95.
11. Al-Qurashi MM, El-Mouzan MI, Al-Herbish AS, et al. The prevalence of sickle cell disease in Saudi children and adolescents. *Saudi Med J.* 2008;29(10):1480-3.
12. Hassen MK. An overview of sickle cell burden in Iraq. 2015;5:41-52.
13. Aguilar C, Vichinsky E, Neumayr L. Bone and joint disease in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(5):929-41.
14. Aguilar CM, Neumayr LD, Eggleston BE, et al. Clinical evaluation of avascular necrosis in patients with sickle cell disease: Children's Hospital Oakland hip evaluation scale — A modification of the Harris hip score. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(7):1369-75.
15. Ferster A, Tahriri P, Vermeylen C, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood.* 2001;97(11):3628-32.
16. Adekile AD, Gupta R, Al-Khayat A, et al. Risk of avascular necrosis of the femoral head in children with sickle cell disease on hydroxyurea: MRI evaluation. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(2):1-5.
17. Jayabose S, Tugal O, Sandoval C, et al. Clinical and hematologic effects of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 1996;129(4):559-65.
18. Madu AJ, Madu AK, Umar GK, et al. Avascular necrosis in sickle cell (homozygous S) patients: Predictive clinical and laboratory indices. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(1):86-9.
19. Al-Jafar H, AlFadhli S, Al-Feeli M, et al. Effects of Age and Sex on Sickle Cell Disease Avascular Necrosis. *J Hematol Blood Disord.* 2016;2(1):48.

Received 01.10.2024

Revised 21.11.2024

Accepted 01.12.2024 ■

Information about authors

Asmaa Hassan Khudhair, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq
 Zahraa Mohammed Majeed, College of Medicine, Jabir ibn Hayyan Medical University Najaf, Iraq
 Ghassan Hatif Hadi, Najaf Health Directorate, Iraq
 Talib Abdul-Jaleel Al-Madany, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq
 Alaa Jumaah Manji Nasrawi, Professor, Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq; e-mail: alaa.jnasrawi@uokufa.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-7638-2055>

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

Asmaa Hassan Khudhair¹, Zahraa Mohammed Majeed², Ghassan Hatif Hadi³, Talib Abdul-Jaleel Al-Madany¹, Alaa Jumaah Manji Nasrawi¹

¹College of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

²College of Medicine, Jabir ibn Hayyan Medical University Najaf, Iraq

³Najaf Health Directorate, Iraq

Частота аваскулярного некрозу в пацієнтів із серпоподібноклітинною анемією, які отримували гідроксисечовину та переливання крові: порівняльне дослідження

Резюме. Актуальність. Серпоподібноклітинна анемія (СКА) є найпоширенішим спадковим захворюванням, визнаним пріоритетною проблемою охорони здоров'я. Вазо-оклюзійні кризи, зокрема аваскулярний некроз (АВН), є одним із її серйозних ускладнень; раннє виявлення та належне лікування АВН запобігають погіршенню СКА або зменшують його. **Мета:** порівняти показники захворюваності на аваскулярний некроз у пацієнтів дитячого віку зі СКА, які отримували гідроксисечовину й переливання крові. **Матеріали та методи.** Проспективне порівняльне дослідження було проведено в навчальній лікарні Al Zahra (Ен-Наджаф, Ірак) з листопада 2022 року до жовтня 2023 року й включало 43 пацієнти, які отримували гідроксисечовину, і 70 осіб, яким переливали кров. Аvasкулярний некроз підтверджено рентгенівськими даними та магнітно-резонансною томографією,

його стадію визначали за системою Steinberg. **Результати.** Частота АВН становила 28,3 %, і вона була значно нижчою в групі гідроксисечовини, ніж у групі переливання крові (16,3 проти 35,7 %). Відносний ризик становив 0,456, що вказує на ймовірний захисний ефект гідроксисечовини щодо АВН. Виявлено значний зв'язок між частотою АВН та зростанням віку ($P < 0,05$). Ані захворюваність, ані стадія АВН не мають суттєвого зв'язку зі статтю ($P > 0,05$). **Висновки.** Повідомляється, що в пацієнтів, які отримували гідроксисечовину, був нижчий рівень захворюваності на АВН та менш тяжкий перебіг, ніж у тих, кому переливали кров. АВН був вірогідно пов'язаний зі зростанням віку, але стать пацієнтів на нього не впливала.

Ключові слова: серпоподібноклітинна анемія; гідроксисечовина; переливання крові; аваскулярний некроз

Possibilities of non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes

Abstract. Background. Most diagnostic tests for diabetic peripheral polyneuropathy (DPNP) are not suitable for use in childhood, resulting in low diagnostic accuracy of this complication. Therefore, it is necessary to identify reliable and simple markers for early detection and monitoring of diabetic polyneuropathy progression in children. The purpose was to investigate the diagnostic value of the Clinical Neurological Examination (CNE), the pediatric-modified Total Neuropathy Score (ped-mTNS), and the Pediatric Balance Scale (PBS) in the non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. **Materials and methods.** Ninety-one children with type 1 diabetes aged 10 to 17 years were examined. Group 1 included 57 patients with a duration of type 1 diabetes of up to 5 years, while group 2 consisted of 34 children with a disease duration of more than 5 years. To diagnose DPNP, a comprehensive neurological examination was conducted using the CNE, the ped-mTNS, and the PBS followed by determination of the diagnostic significance of each scale using ROC analysis. **Results.** It has been proven that two scales have diagnostic significance for identifying DPNP, the CNE and the ped-mTNS; based on the results of using both, DPNP was diagnosed in 50.5 % of patients. The clinical picture of DPNP was dominated by motor and sensory disorders, which are one of the first manifestations of this condition in children. The first signs of DPNP were registered already on the first years of illness. The frequency of development and stage of neurological disorders increased along with disease progression and the deterioration of glycemic control. **Conclusions.** Diabetic peripheral polyneuropathy is a common complication of diabetes in children, which is registered in 50.5 % of cases. The CNE and the ped-mTNS allows to expand diagnostic capabilities regarding the detection of DPNP in children without the use of invasive diagnostic methods.

Keywords: diabetes mellitus; neurological condition; diabetic neuropathies; medical screening; ROC analysis; children

Introduction

According to the International Diabetes Federation, 425 million people worldwide suffer from diabetes mellitus, making it the largest global epidemic of the 21st century [1]. Between 1 and 35 new cases of type 1 diabetes mellitus per 100,000 children population (under 14 years of age) are diagnosed annually. In different countries, its incidence has at least doubled over the past two decades [2]. Among the complications leading to a decrease in the quality of life and disability, the most common group of clinical syndromes, commonly referred to as various forms of diabetic neuropathy, is caused by diffuse and focal damage to the peripheral and autonomic nervous system and occur in approxi-

mately half of all individuals with diabetes [3, 4]. Diabetic peripheral polyneuropathy (DPNP) is the most common form of diabetic neuropathy, affecting approximately 30 % of patients, with an annual incidence of approximately 2 % [5]. Some researchers believe that the prevalence of diabetic neuropathy is much higher if asymptomatic neuropathy is included and is 45 % in type 2 and 54 % in type 1 diabetes. According to experts, without successful intervention, of the expected 9.7 billion people living in 2050, one third will have diabetes, and half of them will have neuropathy [5]. Therefore, there is no doubt that early diagnosis and timely intervention are important to prevent the development of diabetic neuropathy. However, the diagnosis of dia-

betic neuropathy, determining its prevalence and incidence remain difficult, despite the constant search for methods for the early diagnosis of this complication of diabetes. Unlike adults whose clinical symptoms are easily recognized, children do not report early symptoms and early signs are less specific [6]. Diagnostic tests for diabetic peripheral polyneuropathy may include nerve conduction studies, punch biopsy, quantitative sudomotor axon reflex test, corneal confocal microscopy, but they are time-consuming, poorly available, and not suitable as clinical screening tools. As a result, this complication is underdiagnosed in children with type 1 diabetes [7]. Thus, there is a need to identify reliable and simple markers for early detection and monitoring of diabetic polyneuropathy progression in children.

Purpose: to investigate the diagnostic value of the Clinical Neurological Examination (CNE), the pediatric-modified Total Neuropathy Score (ped-mTNS), and the Pediatric Balance Scale (PBS) in the non-invasive diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes.

Materials and methods

We examined 91 children with type 1 diabetes, 53 boys and 38 girls aged 10 to 17 (average of 13.52 ± 0.26) years. Depending on the duration of disease, participants were divided into 2 groups: group 1 included 57 patients with an average age of 13.24 ± 0.37 years and a duration of type 1 diabetes of up to 5 (average of 2.11 ± 0.17) years; group 2 consisted of 34 children with an average age of 14.19 ± 0.35 years and a disease duration of more than 5 (average of 7.56 ± 0.44) years.

Diagnosis and verification of the clinical diagnosis of type 1 diabetes mellitus was carried out in accordance with the Standards of Medical Care “Diabetes Mellitus in Children” (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 413 dated February 28, 2023) [8].

All patients received basal-bolus insulin therapy that meets modern requirements for the management of type 1 diabetes mellitus [8].

The children who participated in this study underwent a comprehensive examination in accordance with the specified standard. The presence and degree of diabetic peripheral polyneuropathy was assessed by the severity of symptom manifestations on the CNE [9], which was used to clinically test sensory sensitivity (pinprick, light touch, vibration, and position sense) of the feet; the anatomical level below which the sense of light touch is impaired; strength of the extensor hallucis longus and gastrocnemius muscles; ankle reflexes. A total score of the neurophysiological examination of 0 was graded as no polyneuropathy, 1–8 as mild, 9–15 as moderate, and 16–20 as severe polyneuropathy [9].

Additionally, all children were examined using the ped-mTNS [10]. According to it, sensation (tactile, pain, temperature and vibration) was tested on the forearm and then on the distal parts of the limbs (palmar pads and plantar pads of the toes) in patients with closed eyes. The strength of the extensors of the big toe, dorsiflexors of the ankle, abductors of the fingers and extensors of the wrist were evaluated according to the recommendations [10].

Deep tendon reflexes were assessed by eliciting the Achilles reflex and the knee reflex when the subject was sitting on a chair with free movement of the lower limbs. Upper limb reflexes were not tested because the distal reflex is not standard for the upper limbs.

To determine motor impairment in children with type 1 diabetes, the PBS was used [11], which included timed measurements of a static seat, tandem tests at rest, and modified Romberg tests: simple upright postures with different foot placement options (with open and closed eyes), and an evaluation of overall motor function. Each test was scored from 0 to 4 points with a total score calculated. The maximum score a patient could receive was 72 [11].

All tests were conducted in a quiet room with a stable temperature ($20\text{--}22\text{ }^{\circ}\text{C}$).

The results of the study were processed using the statistical licensed software package Statistica for Windows 13.0, serial number JPZ804I382130ARCN10-J, and SPSS 23.0 for Windows with the definition of the arithmetic mean (M), standard deviation (σ) and average errors (m) for indicators whose distribution met the criteria of normality. Normality was checked using the Shapiro-Wilk asymmetry test. The relationship between the indicators was estimated using the methods for calculating the Pearson correlation coefficient.

The diagnostic significance of each scale was determined using the receiver operating characteristic (ROC) analysis with calculation of the area under the ROC curve (AUC). The area value from 0.9 to 1 corresponds to excellent model quality, from 0.8–0.9 — very good, 0.7–0.8 — good, 0.6–0.7 — average, 0.5–0.6 — unsatisfactory. The cut-off point was calculated by determining the threshold criteria with maximum sensitivity and specificity. To select the optimal cut-off point, the Youden J criterion was used, determined by the formula: $J_{\max} = \{\text{sensitivity}(c) + \text{specificity}(c) - 1\}$ [12].

To assess the differences in the indicators in the compared groups, the Student's t-test and the ϕ criterion (Fisher's angular transformation) were used. The assessment of differences for small samples was carried out using the nonparametric Mann-Whitney U-test. Differences were considered reliable at $p < 0.05$.

Results

Subjective data analysis showed that 82 (90.1 %) of 91 patients reported neurological symptoms, predominantly sensory (periodic aching or tingling in the limbs, a feeling of cramps in the muscles of the shins) and asthenovegetative (general weakness, rapid fatigue, emotional lability, dizziness) (Table 1).

Functional complaints (difficulty climbing up or down the stairs, pain in the limbs when walking and frequent stumbling) ranked third — 34.1 %. In 31.9 % of children, complaints of a cerebral nature were observed (headaches, psychoemotional disorders) and 27.5 % of patients complained of impaired thermoregulation. It was noteworthy that such complaints as headaches, general weakness, periodic muscle cramps were significantly more common in children of group 2 ($p < 0.05$), while the frequency of other complaints did not have a statistical difference between the monitoring groups.

Further, we assessed the initial indicators of the neurological status in children with type 1 diabetes depending on its duration using the CNE. The analysis of the obtained results showed that 41 (45.0 %) children had some deviations, including 21 (36.8 %) patients of group 1 and 20 (58.8 %) of group 2. At the same time, the maximum score on the CNE in both groups did not exceed 8 points, which corresponded to the initial stage of peripheral diabetic polyneuropathy. The analysis showed that 14 (24.6 %) children of group 1 had a decrease in sensory sensitivity, and in 8 (14.0 %) cases, these changes occurred already in the first year of the disease. A decrease in reflexes of the lower limbs was found in 10 (17.5 %) patients of group 1, including in the first year of the disease — in 6 (10.5 %) cases. With an increase in the duration of diabetes mellitus, the percentage of patients with the above-mentioned types of neurological disorders in group 2 increased and amounted to 41.2 % (14 children) and 52.9 % (18 children), respectively ($p < 0.05$). Other types of neurological disorders according to the CNE were detected in isolated cases. Thus, a decrease in tactile sensitivity was observed only in 5 (14.7 %) patients of group 2 and was not found in group 1. A reduction in the strength of the calf muscles was also recorded in 4 (11.8 %) children of group 2 and in 2 (3.5 %) of group 1. There were no cases of a decrease in the strength of the finger muscles. The results of our study showed that it is the impairment of sensory sensitivity and decreased reflexes of the lower limbs that can be considered one of the first manifestations of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes. The correlation analysis conducted in them showed the presence of a positive relationship ($r = +0.33$, $p < 0.05$) between the CNE score and the level of glycated hemoglobin. That is, the degree of neurological disorders increased with deterioration of glycemic control.

In order to identify additional symptoms of diabetic polyneuropathy, we assessed neurological manifestations in children with type 1 diabetes using the ped-mTNS. The

study found that the average score on this scale in group 1 was 3.68 ± 0.46 points, and in group 2, it was 4.20 ± 0.97 points ($p > 0.05$). The total score in 45 (49.4 %) children was 0–2 points, in 25 (27.5 %) — 3–5 points, in 16 (17.6 %) — 6–9 points, and in 5 (5.5 %) patients — 10–12 points. As with the CNE, the analysis on the ped-mTNS confirmed the dominance of sensory disorders and decreased deep tendon reflexes of the lower limbs (ankle and/or Achilles and/or patellar) in both study groups.

To identify kinetic disorders in children with type 1 diabetes depending on its duration, we assessed their mobility and functional capabilities using the PBS. The results of the study showed no statistically significant differences between groups 1 and 2: the average score was 70.32 ± 0.25 points and 70.27 ± 0.34 points, respectively ($p > 0.05$). It should be noted that the maximum score (72 points) was reported by 22.8 % of children in group 1 and only 11.8 % of children in group 2, i.e. 81.3 % of children with type 1 diabetes, regardless of the duration of the disease, have mild kinetic disorders, namely, impaired balance function.

To compare the prognostic significance of the scales used in the study to diagnose diabetic peripheral polyneuropathy, we compared the ROC curves constructed for the Clinical Neurological Examination, the pediatric-modified Total Neuropathy Score, and the Pediatric Balance Scale (Fig. 1, Table 2).

As evidenced by the data in Fig. 1 and Table 2, two scales had the largest AUC and higher sensitivity and specificity, the ped-mTNS and the CNE. Pairwise comparison of ROC curves showed the absence of statistical significance between the above scales (Table 2).

Comparisons confirmed the presence of a close direct relationship between the CNE and the ped-mTNS ($r = +0.89$, $p < 0.01$) (Fig. 2).

At the same time, we did not obtain a correlation between the CNE and the PBS ($r = +0.10$; $p > 0.05$), as well as between the ped-mTNS and the PBS ($r = +0.20$; 0.05).

Table 1. The frequency of neurological symptoms in children with type 1 diabetes

Complaints	Total (n = 91)		Group 1 (n = 57)		Group 2 (n = 34)	
	n	%	n	%	n	%
Headache	22	24.2	11	19.3	11	32.4*
Psychoemotional disorders	7	7.7	5	8.8	2	5.9
Weakness	6	6.6	1	1.7	5	14.7*
Dizziness	31	34.1	20	35.1	11	32.4
Rapid fatigue	14	15.4	9	15.8	5	14.7
Emotional lability	7	7.7	5	8.8	2	5.9
Periodic aching in the limbs	6	6.6	4	7.0	2	5.9
Tingling in the extremities	25	27.5	16	28.1	9	26.5
Shin cramps	40	44.0	20	35.1	20	58.8*
Difficulty climbing up or down the stairs	14	15.4	9	15.8	5	14.7
Pain in the limbs while walking	3	3.3	1	1.7	2	5.9
Frequent stumbling when walking	14	15.4	9	15.8	5	14.7
Thermoregulation disorders	25	27.5	14	24.6	11	32.4

Note: * — $p < 0.05$ — compared to the indicators of group 1.

Thus, correlation analysis, as well as the low AUC and the low sensitivity of the PBS don't allow using it as a screening tool in the diagnosis of DPNP in children.

Given the lack of clear criteria for the score necessary to diagnose diabetic peripheral polyneuropathy in children according to the ped-mTNS, in the future, with the help of ROC curve analysis, we calculated the cut-off point for the number of points during the examination of the child. The following ROC curve was obtained when assessing the

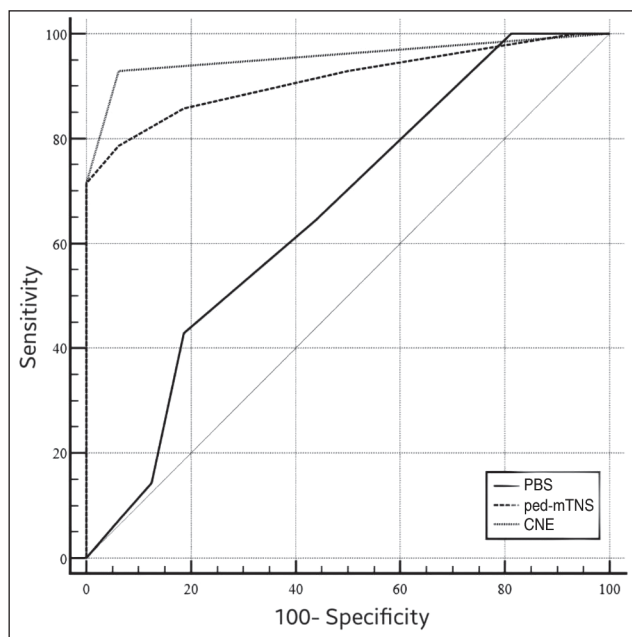


Figure 1. The ROC curves of the impulse scales (PBS, ped-mTNS, CNE)

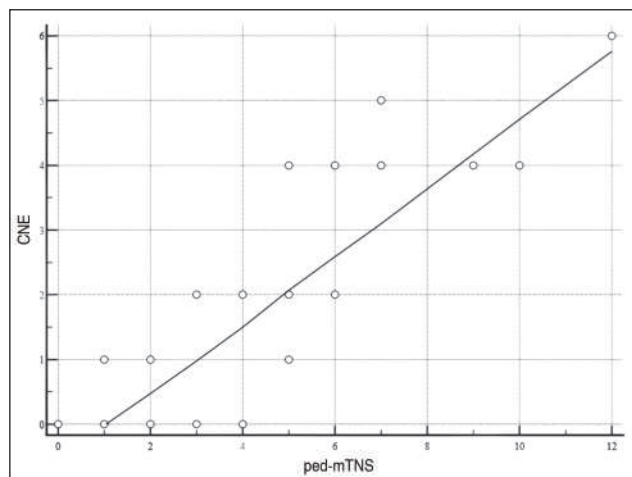


Figure 2. Correlation between the Clinical Neurological Examination and the pediatric-modified Total Neuropathy Score

probability of the development of DPNP depending on the obtained score (Fig. 3).

The AUC was 0.928 ± 0.044 with a 95% confidence interval of 0.787–0.988. The resulting model was statistically significant ($p < 0.001$). The score at the cut-off point, which corresponded to the highest value of the Youden index (0.727), was 3 points. That is, if, according to the results of the ped-mTNS, the score is 3 points or more, then the child is diagnosed with diabetic peripheral polyneuropathy. The sensitivity and specificity of the model were 78.95 and 93.75 %, respectively. Given the obtained cut-off point, the score on this scale of 3 points or more was received by 50.5 % of children with type 1 diabetes, including 5 (10.0 %) patients whose score on the CNE was 0.

Thus, according to the results of using the CNE and the ped-mTNS, diabetic peripheral polyneuropathy was diagnosed in 46 (50.5 %) children with type 1 diabetes mellitus, including 20 (35.1 %) patients in group 1 and 26 (76.5 %) in group 2 ($p < 0.05$).

Analysis of clinical manifestations of DPNP depending on the duration of diabetes mellitus showed that in the first 5 years of the disease, manifestations of polyneuropathy were limited to one type of disorder in 10 (50 %) patients, two types of disorders were observed in 9 (45 %) patients, and only in 1 case (5.0 %), there was a combination of all three types of disorders (Fig. 4A).

At the same time, the clinical picture of DPNP was dominated by motor (reduced deep tendon reflexes in the

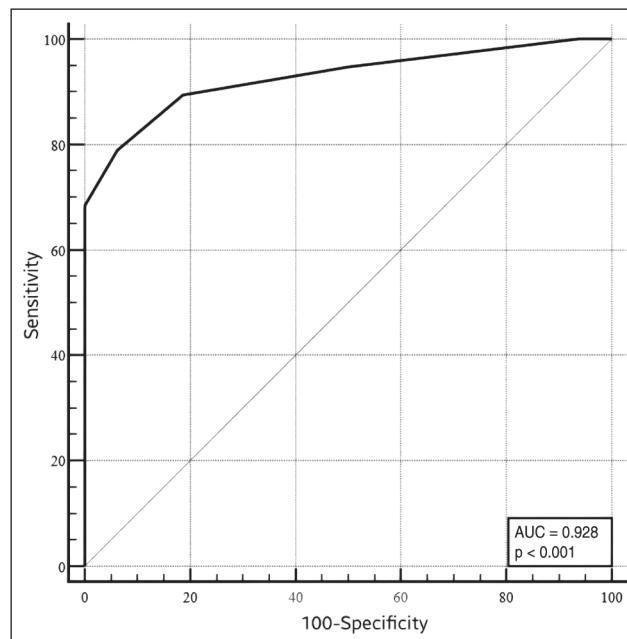


Figure 3. ROC curve of diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children with type 1 diabetes using the ped-mTNS

Table 2. AUC of level scales and their 95% confidence interval

Scale	AUC	Standard error	95% confidence interval	Sensitivity, %	Specificity, %
PBS	0.656	0.0984	0.461–0.819	42.86	81.25
ped-mTNS	0.928	0.0443	0.752–0.984	78.95	93.75
CNE	0.955	0.0386	0.811–0.997	92.86	93.75

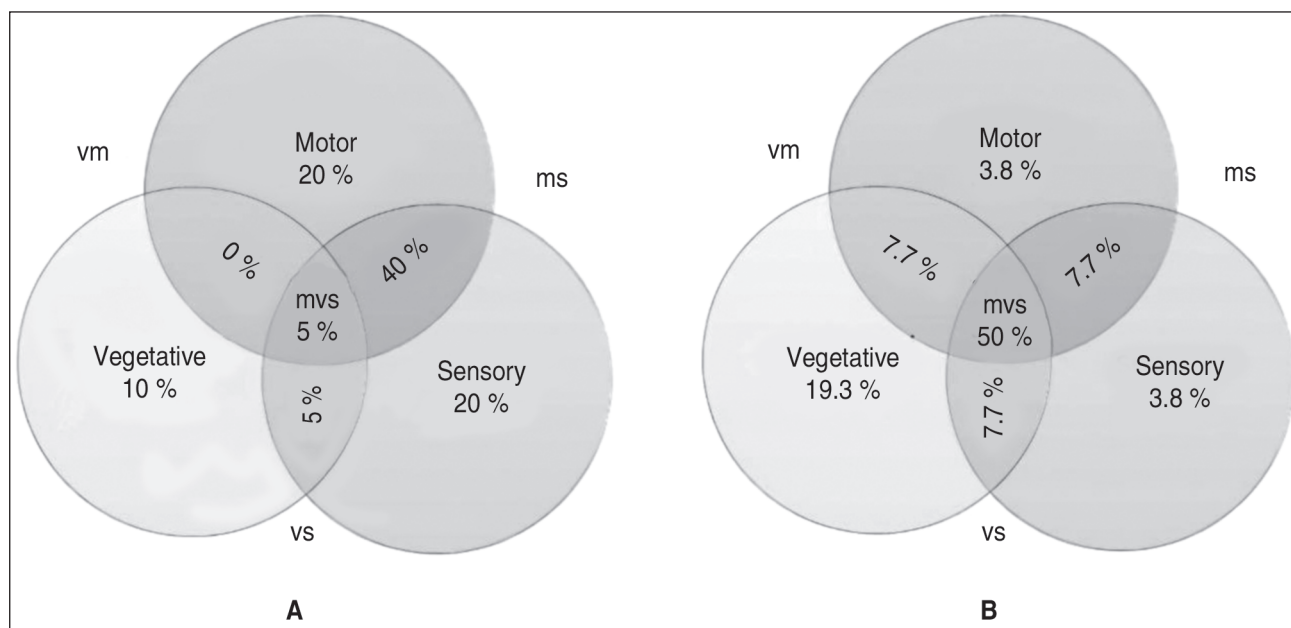


Figure 4. Venn diagram showing the main clinical manifestations of diabetic peripheral polyneuropathy in groups 1 (A) and 2 (B)

Notes: *vm* – a combination of vegetative and motor manifestations; *ms* – a combination of motor and sensory manifestations; *vs* – a combination of vegetative and sensory manifestations; *mvs* – a combination of motor, vegetative and sensory manifestations.

lower limbs and the presence of functional symptoms) and sensory disorders (various types of impaired sensitivity and complaints of pain, hyperesthesia or cramps in the lower or upper extremities), as well as their combination with other manifestations of polyneuropathy. In contrast to the first observation group, in the group 2, only 7 (26.9 %) children had manifestations of polyneuropathy limited to one type of disorder, two types of disorders were diagnosed in 6 (23.1 %) cases, while simultaneous motor and sensory deficit and autonomic dysfunction were present in 13 (50.0 %) patients ($p < 0.05$), that is, there was a combination of all three types of disorders (Fig. 4B). It should be noted that most children diagnosed with DPNP (69.6 %, 32 patients) had poor glycemic control, with a high risk to life, in 8 (17.4 %) patients, glycemic control was suboptimal and only 6 (13.0 %) children had optimal glycemic control. With the presence of all three types of disorders in the clinical picture of DPNP, glycemic control was poor in 85.7 % of cases. At the same time, in the group of children without signs of polyneuropathy, glycemic control with a high risk to life was 1.74 times less often (40.0 %, 18 people) than in the presence of DPNP ($p < 0.05$). Eighteen (40.0 %) children in this group had ideal (15.6 %) or optimal (24.4 %), another 9 (20.0 %) patients had suboptimal glycemic control.

Discussion

Currently, studies on the prevalence of diabetic peripheral polyneuropathy in children are limited due to the variability of tests used to diagnose this complication. In addition, many children have subclinical neuropathy, which is difficult to diagnose without sensitive tests and/or a detailed neurological examination [13, 14]. According to various authors, the prevalence of DPNP in children with type 1 diabetes ranges from 3 to 62 % [6, 14, 15]. As a rule, low

rates of DPNP in these patients were associated with the use of a minimal number of criteria for diagnosing neuropathy symptoms [14–16]. The American Diabetes Association suggests screening for DPNP five years after the initial diagnosis in children with type 1 diabetes, and then annually performing simple clinical tests with 10-g monofilaments [17]. However, our study using several scales, namely the Clinical Neurological Examination and the pediatric-modified Total Neuropathy Score, revealed signs of DPNP in 50.5 % of children with type 1 diabetes, and its manifestations in 35.1 %. Children were registered already in the first 5 years of diabetes, which requires screening for this complication from the first year of the disease. This study, as others [18, 19], demonstrated that the duration of diabetes was the most frequently registered risk factor for the development of DPNP. To date, there is a discrepancy regarding the significance of strict glycemic control in preventing late complications of diabetes, including diabetic neuropathy [20]. Our data indicate an increase in the symptoms of neurological disorders with deterioration of glycemic control, which is in line with the results of other studies that demonstrated the effectiveness of glycemic control in preventing the development of DPNP in type 1 diabetes mellitus [18, 21]. DPNP in children was characterized by the dominance of motor (67.4 %) and sensory (69.6 %) disorders, which were among the first manifestations of polyneuropathy. The clinical picture of DPNP indicates a greater involvement of large nerve fibers compared to small ones. This aligns with data from other researchers, suggesting that damage to large nerve fibers plays a dominant role in the clinical picture of diabetic polyneuropathy associated with type 1 diabetes mellitus [22]. It should be noted that among children with type 1 diabetes mellitus, a painless course predominates in the clinical picture of DPNP.

Conclusions

1. Diabetic peripheral polyneuropathy is a common complication (50.5 %) of diabetes mellitus in children.
2. The use of the Clinical Neurological Examination scale and the pediatric-modified Total Neuropathy Score allows us to expand the diagnostic capabilities of detecting diabetic peripheral polyneuropathy in children without using invasive diagnostic methods.

References

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/>.
2. Jawad D. Diabetic neuropathy in children (Article Review). *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2023. 14(7): 431-9. Available from: <https://www.jcdronline.org/admin/Uploads/Files/64a934ee85de13.40687173.pdf>.
3. Azmi S., Petropoulos I.N., Ferdousi M., Ponirakis G., Alam U., Malik R.A. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Research*. 2019. 8: 186. doi: 10.12688/f1000research.17118.1.
4. Callaghan B.C., Price R.S., Chen K.S., Feldman E.L. The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy. *JAMA Neurology*. 2015. 72(12): 1510. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2347.
5. Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L., Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019. 5(1): 1-18. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1.
6. Singh I., Reddy C., Saini A.G., Dayal D., Sharawat I.K., Kasinathan A., Sankhyan N. Prevalence of peripheral neuropathy and associated risk factors in children with type 1 diabetes. *Primary Care Diabetes*. 2022. 16(2): 287-292. doi: 10.1016/j.pcd.2022.01.003.
7. Franceschi R., Mozzillo E., Di Candia F., Rosanio F.M., Leonardini L., Liguori A., Marcovecchio M.L. A systematic review of the prevalence, risk factors and screening tools for autonomic and diabetic peripheral neuropathy in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Acta Diabetologica*. 2022. 59(3): 293-308. doi: 10.1007/s00592-022-01850-x.
8. Zakon.rada.gov.ua. Міністерство охорони здоров'я України. Standards of medical care "Diabetes mellitus in children". 2023. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/8/44300-dn_413_28022023_dod.pdf (in Ukrainian).
9. Valk G.D., Nauta J.J.P., Strijers R.L.M., Bertelsmann F.W. Clinical Examination Versus Neurophysiological Examination in the Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy. *Diabetic Medicine*. 1992. 9(8): 716-21. doi: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01879.x.
10. Gilchrist L.S., Tanner L. The pediatric-modified total neuropathy score: a reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. *Supportive Care in Cancer*. 2012. 21(3): 847-56. doi: 10.1007/s00520-012-1591-8.
11. Franjoine M.R., Gunther J.S., Taylor M.J. Pediatric Balance Scale: A Modified Version of the Berg Balance Scale for the School-Age Child with Mild to Moderate Motor Impairment. *Pediatric Physical Therapy*. 2003. 15(2): 114-28. doi: 10.1097/01.ppt.0000068117.48023.
12. Ruopp M.D., Perkins N.J., Whitcomb B.W., Schisterman E.F. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biometrical Journal*. 2008. 50(3): 419-30. doi: 10.1002/bimj.200710415.
13. Kallinikou D., Soldatou A., Tsentidis C., Louraki M., Kanakantzenbein C., Kanavakis E., Karavanaki K. Diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Diagnosis, pathogenesis, and associated genetic markers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019. 35(7): e3178. doi: 10.1002/dmrr.3178.
14. Akinci G., Savelieff M.G., Gallagher G., Callaghan B.C., Feldman E.L. Diabetic neuropathy in children and youth: New and emerging risk factors. *Pediatric Diabetes*. 2020. 22(2): 132-47. doi: 10.1111/pedi.13153.
15. Moser J.T., Langdon D.R., Finkel R.S., Ratcliffe S.J., Foley L.R., Andrews-Rearson M.L., Lipman T.H. The evaluation of peripheral neuropathy in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013. 100(1): e3-6. doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.015.
16. John H., Sahila M. Nerve Conduction Study in Children with Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2019. 8(5): 289-94. doi: 10.14260/jemds/2019/64.
17. Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K., Plotnick L., Kaufman F., Laffel L., Clark N. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2005. 28(1): 186-212. doi: 10.2337/diacare.28.1.186.
18. Bondar A.C., Popa A.R. Diabetic neuropathy prevalence and its associated risk factors in two representative groups of type 1 and type 2 diabetes mellitus patients from Bihor county. *Maedica*. 2018. 13(3): 229-34. doi: 10.26574/maedica.2018.13.3.229.
19. Galosi E., Hu X., Michael N., Nyengaard J.R., Truini A., Karlsson P. Redefining distal symmetrical polyneuropathy features in type 1 diabetes: a systematic review. *Acta Diabetologica*. 2022. 59(1): 1-19. doi: 10.1007/s00592-021-01767-x.
20. Rodríguez-Gutiérrez R., Montori V.M. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: our evolving faith in the face of evidence. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016. 9(5): 504-12. doi: 10.1161/circoutcomes.116.002901.
21. Pan Q., Li Q., Deng W., Zhao D., Qi L., Huang W., Guo L. Prevalence of and risk factors for peripheral neuropathy in Chinese patients with diabetes: a multicenter cross-sectional study. *Frontiers in endocrinology*. 2018. 9: 617. doi: 10.3389/fendo.2018.00617.
22. Truini A., Spallone V., Morganti R., Tamburin S., Zanette G., Schenone A., Cruccu G. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain*. 2018. 159(12): 2658-66. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001378.

Received 07. 10.2024
 Revised 16. 10.2024
 Accepted 27. 10.2024 ■

Information about authors

Hennadii Lezhenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: genalezh@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-0851-4586>
 M.S. Spilnik, PhD Student, Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: RitaSpilnik@gmail.com

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.

Леженко Г.О., Спільник М.С.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Можливості неінвазивної діагностики діабетичної периферичної полінейропатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу

Резюме. Актуальність. Більшість діагностичних тестів на діабетичну периферичну полінейропатію (ДПП) непридатні для використання в дитячому віці, наслідком чого є низька діагностика цього ускладнення. Тому існує потреба у визначенні надійних і простих маркерів для ранньої діагностики й моніторингу прогресування діабетичної полінейропатії в дітей. **Мета:** вивчити діагностичну цінність шкали клінічного неврологічного обстеження (CNE), модифікованої педіатричної загальної шкали нейропатії (red-mTNS) та педіатричної шкали оцінки рівноваги (PBS) у неінвазивній діагностиці діабетичної периферичної полінейропатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 91 дитину з цукровим діабетом 1-го типу віком від 10 до 17 років. У першу групу увійшли 57 пацієнтів із тривалістю хвороби до 5 років, у другу — 34 дитини з тривалістю діабету більше 5 років. Для діагностики ДПП проводилося комплексне неврологічне обстеження з використанням шкал CNE, red-mTNS та PBS і подальшим визначенням діагно-

стичної значущості кожної з них за допомогою ROC-аналізу. **Результати.** Доведено, що діагностичну цінність у виявленні ДПП мали дві шкали — CNE та red-mTNS, за результатами використання яких ДПП встановлено в 50,5 % пацієнтів. У клінічній картині ДПП домінували моторні й сенсорні розлади, що є одними з перших проявів цього ускладнення в дітей. Перші ознаки ДПП реєстрували вже на першому році захворювання. Частота розвитку та ступінь неврологічних порушень зростали в динаміці захворювання та при погіршенні глікемічного контролю. **Висновки.** Діабетична периферична полінейропатія є частим ускладненням цукрового діабету в дітей, яке реєструють у 50,5 % випадків. Застосування шкал CNE та red-mTNS дозволяє розширити діагностичні можливості щодо виявлення ДПП у дітей без використання інвазивних методів діагностики.

Ключові слова: цукровий діабет; неврологічний стан; діабетична нейропатія; медичний скринінг; ROC-аналіз; діти



Quality of life in overweight and obese children

Abstract. Background. The prevalence of childhood obesity has reached concerning levels worldwide, posing a pressing and serious public health issue. The objective of this study is to examine the quality of life (QoL) in children with elevated body weight and obesity. **Materials and methods.** The study involved 151 children (71 girls and 80 boys) aged 12 to 17 years. The assessment included measurements of body weight, height, and calculation of body mass index, adjusted for age and sex. Based on body mass index, the children were categorised into three groups: 1 — normal weight; 2 — overweight; 3 — obese. The quality of life of participants was evaluated using the PedsQL™ 4.0 questionnaire. **Results.** The findings reveal a marked reduction in QoL among obese children, with the extent of QoL decline correlating with the degree of excess weight. The overall QoL score, based on the children's self-assessment, was significantly lower in higher body weight categories: obesity — 55.96 ± 0.59 points; overweight — 78.97 ± 1.08 points; control group — 84.42 ± 1.69 points. Children in the obesity group reported the greatest reduction in the physical functioning scale, scoring an average of 54.40 ± 3.56 points. In questionnaires completed by parents, the overall QoL scores were as follows: obesity — 56.60 ± 0.77 points; overweight — 79.97 ± 1.11 points; control group — 85.22 ± 2.15 points. Parents identified the largest QoL reduction in the social functioning scale for children with obesity (54.28 ± 2.65 points). **Conclusions.** The study highlights a direct relationship between increased body weight and reduced QoL. Children's self-reports indicate the most significant decline in physical functioning, while parents noted a substantial drop in social functioning of children with obesity.

Keywords: quality of life; children; overweight; obesity

Introduction

Childhood obesity is one of the most critical public health challenges of the 21st century. Excessive body weight and obesity are defined as pathological or abnormal fat accumulation that endangers health. Childhood obesity arises from a complex mix of socioeconomic, environmental, and genetic factors impacting both children and their families. According to official data from the World Health Organization (WHO), 20 to 40 % of the global child population is affected by obesity. In 2022, more than 390 million children and adolescents aged 5 to 19 years were reported to have excess weight. In Ukraine alone, 18,000 to 20,000 new cases of childhood and adolescent obesity are registered annually. The prevalence of childhood obesity has reached alarming levels in numerous countries, making it an urgent issue. European statistics show that one in three children is overweight, and one in ten is obese [1–4]. Obesity develops from a combination of environmental factors, as well as in-

adequate behavioural and biological responses in children. These responses vary by individual and are influenced by developmental factors. Energy imbalance often results from dietary changes, the availability and affordability of certain foods, targeted marketing, and decreased physical activity, with children spending more time in sedentary activities such as watching television, using computers, or engaging in other forms of passive leisure. It is well-documented that, in recent decades, children have significantly increased their intake of sugar and salt, while their levels of physical activity have declined threefold. Health conditions associated with obesity include high blood pressure, elevated cholesterol levels, type 2 diabetes, respiratory issues such as asthma and sleep apnoea, and joint problems [5–7].

Most modern researchers agree that children who are overweight or obese often experience psychological and behavioural disorders, reduced social adaptability [8, 10, 11], and are typically more self-centred, less compliant,

more irritable, and possess lower self-esteem. A child's emotional state has a significant influence on their eating behaviour, with food responsiveness positively correlated with emotional issues and body mass index (BMI) [12–14]. This evidence suggests that the psychological well-being of children with obesity plays an important role in the formation of eating habits and behavioural responses. According to the WHO, a child's quality of life (QoL) is an integrated measure of physical, psychological, and social functioning, based on the child's subjective perception and/or the perceptions of their parents or close social environment [15, 16].

A comprehensive approach is recommended for evaluating children's QoL, incorporating feedback from both children and parents using structured questionnaire scales. One of the most widely recognised tools for this is the PedsQL 4.0 — the Pediatric Quality of Life Inventory (Varni et al., USA, 2001). In multicentre studies conducted worldwide, these questionnaires have proven to be simple, reliable, and sensitive methods for assessing QoL in both healthy and chronically ill children across various age groups [9, 17].

The purpose of this study is to evaluate the quality of life in children and adolescents with excess weight and obesity.

Materials and methods

The research was conducted in accordance with Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study. The study was carried out in primary and secondary schools in Odesa, involving a total of 151 students. Anthropometric measurements were taken, including body weight, height, and BMI, assessed according to age and sex. Following clinical guidelines based on evidence, specifically the “Childhood Obesity” directive and the medical standards for “Childhood Obesity” (2022), obesity was diagnosed when BMI was above the 95th percentile, while excess weight was defined as a BMI above the 85th percentile [10]. Based on their BMI values, the children were categorised into three groups: 1 — those with weight appropriate for their age and sex; 2 — those with excess weight; and 3 — those with obesity.

To evaluate QoL, children completed the PedsQL™ 4.0. The questionnaire measures key components of children's QoL, including physical, emotional, and social functioning, as well as their school life. The overall questionnaire comprises 23 questions organised into the following scales: physical functioning (PF) — 8 questions; emotional functioning (EF) — 5 questions; social functioning (SF) — 5 questions; and school functioning (SchF) — 3 or 5 questions depending on the children's age. Each question offers five response options, representing a Likert scale: “Never”, “Almost never”, “Sometimes”, “Often”, and “Almost always.” The questions of the PedsQL basic scales are scored in reverse order and converted to a scale ranging from 0 to 100: 0 (“Never”) = 100; 1 (“Almost never”) = 75; 2 (“Sometimes”) = 50; 3 (“Often”) = 25; 4 (“Almost always”) = 0.

Higher scores indicate a better health-related QoL, and the overall score for the scale is the mean of all items.

Statistical data analysis was performed using Statistica 12.0, MedCalc 20.0, Microsoft Excel 2003 with AtteStat

12.5 integration, and the Simple Interactive Statistical Analysis online calculator. The means of the quantitative variables are presented in the text as $M \pm m$, where M represents the sample mean and m denotes the standard error of the mean. Proportions (percentages) are reported with 95% confidence intervals (CI). To evaluate the significance of differences between means across the comparison groups, one-way analysis of variance was utilised.

Results

The study comprised 151 children aged between 12 and 17 years, including 71 girls (47.02 %) and 80 boys (52.98 %), with a mean age of 15.0 ± 1.4 years. The group with normal body weight consisted of 45 individuals (29.80 %); the group with excess weight included 50 children (33.11 %); and the group classified as obese comprised 56 individuals (37.09 %). The survey indicated that most children did not maintain a healthy lifestyle. Among those with excess weight and obesity, 20 individuals (18.86 %) were raised in single-parent households; 56 (52.83 %) considered their family income insufficient to meet basic needs; and 79 (74.52 %) reported spending the majority of their leisure time in front of a television or computer. Analysis of the dietary preferences of the respondents revealed that 42.45 % of children consumed fast food while at school, 28.30 % ate homemade sandwiches, and 29.25 % reported not eating anything at all. Carbonated beverages were consumed by 69.81 % of participants; 23.58 % admitted to drinking low-alcohol beverages; and 14.15 % stated they regularly smoked tobacco products. The survey also highlighted that 69.81 % of respondents followed an irregular daily routine, and 46.22 % had one or two parents with excess weight.

As a comorbid condition, biliary dyskinesia was most frequently observed in children with obesity at 14.28 % (95% CI 4.91–23.08 %) and in those with excess weight at 10 % (95% CI 1.68–18.31 %). Arterial hypertension was noted in 10.52 % (95% CI 2.8–19.19 %) of children with obesity and in 4 % (95% CI –1.43–9.43 %) of those with excess weight. Additionally, skin infections and obstructive sleep apnoea were reported in 7.14 % (95% CI 0.3–13.68 %) of children with obesity. Diabetes mellitus was documented in 5.35 % (95% CI –0.7–10.7 %) of the surveyed children with obesity [18–20].

The results from all scales of the PedsQL™ 4.0 questionnaires completed by children and their parents are illustrated in Fig. 1, 2 and are presented in Tables 1–4.

The data indicate a significant reduction in the QoL among children with obesity, with the extent of decline correlating with the degree of excess weight. In cases of obesity, the QoL score reported by the children was 55.96 ± 0.59 points, while those with excess weight scored 78.97 ± 1.08 points, and the control group achieved 84.42 ± 1.69 points. According to the PedsQL™ 4.0 questionnaire completed by the children, the most pronounced decline in QoL within the obesity group was noted in the physical functioning section (54.40 ± 3.56 points), which can be attributed to difficulties in undertaking physical activities.

In analysing the questionnaires completed by parents, the overall QoL score for children with obesity was 56.6 ± 0.77 points, compared to 79.97 ± 1.11 points for those with ex-

cess weight and 85.22 ± 2.15 points for the control group. Furthermore, based on the PedsQL™ 4.0 questionnaire completed by parents, a reduction in QoL was also observed in the emotional functioning section (54.28 ± 2.65 points). This may be attributed to parental anxiety regarding the future well-being of their children (50.89 ± 2.84 points).

In the group of children with overweight, the QoL score (according to both child and adult questionnaires) was moderately lower compared to the control group, although these differences were not statistically significant. The most notable reduction was observed in the emotional functioning domain, which recorded a score of 77.10 ± 2.47 points.

Discussion

The findings from this research indicate that the overall QoL scores for children with obesity were statistically significantly lower than those of children in the other two groups, a conclusion supported by studies conducted by F. Santos [21] and Gang Chen [22]. According to Kelly G.H. van de Pas [23], overweight and obese children and adolescents exhibited the most significant impairments in QoL, particularly among those with severe obesity. Given these results, lifestyle intervention programmes aimed at addressing childhood obesity should consider this particularly vulnerable group to tailor treatment to their specific needs. J. Ste-

Table 1. Assessment of quality-of-life indicators (physical functioning) in patients with increased body weight and obesity compared to healthy children (scores, $M \pm m$)

My health and level of activity	Obesity, n = 56		Overweight, n = 50		Control, n = 45	
	PedsQL (children)	PedsQL (parents)	PedsQL (children)	PedsQL (parents)	PedsQL (children)	PedsQL (parents)
I found it difficult to walk more than one bus stop	$50.89 \pm 3.48^*$	$52.23 \pm 3.13^*$	$72.50 \pm 2.60^*$	$74.50 \pm 2.43^*$	84.44 ± 2.42	81.11 ± 2.40
I found it difficult to run	$45.08 \pm 3.08^*$	$50.44 \pm 2.88^*$	$73.00 \pm 2.75^*$	$72.50 \pm 2.39^*$	79.44 ± 2.41	77.22 ± 2.36
I found it difficult to play sports and engage in physical exercise	$42.41 \pm 3.18^*$	$46.87 \pm 2.85^*$	$70.50 \pm 2.91^*$	75.50 ± 2.81	77.22 ± 2.49	78.88 ± 2.62
I found it difficult to lift heavy objects	$65.17 \pm 2.68^*$	$68.30 \pm 2.06^*$	83.50 ± 2.53	81.00 ± 2.53	86.11 ± 2.70	82.22 ± 2.70
I found it difficult to bathe or shower independently	$63.39 \pm 2.62^*$	$66.96 \pm 2.30^*$	89.50 ± 2.15	85.00 ± 2.67	93.88 ± 1.97	91.11 ± 2.40
I found it difficult to complete household chores	$43.30 \pm 3.02^*$	$49.55 \pm 2.58^*$	70.00 ± 2.57	71.50 ± 2.94	75.55 ± 2.80	78.33 ± 2.82
I experienced pain	$65.62 \pm 2.51^*$	$62.94 \pm 2.62^*$	84.50 ± 2.35	83.00 ± 2.51	88.33 ± 2.33	90.55 ± 2.14
I felt fatigued	$59.37 \pm 2.34^*$	$61.60 \pm 2.29^*$	79.00 ± 2.61	82.5 ± 2.5	87.22 ± 2.59	88.88 ± 2.45
Overall score	$54.40 \pm 3.56^*$	$57.36 \pm 3.01^*$	77.81 ± 2.70	78.18 ± 1.86	84.02 ± 2.19	83.54 ± 2.03

Note (here and in Tables 2–4): * – statistical significance of differences compared to the control group: $p < 0.05$.

Table 2. Assessment of quality-of-life indicators (emotional functioning) in patients with increased body weight and obesity compared to healthy children (scores, $M \pm m$)

My feelings	Obesity, n = 56		Overweight, n = 50		Control, n = 45	
	PedsQL (children)	PedsQL (parents)	PedsQL (children)	PedsQL (parents)	PedsQL (children)	PedsQL (parents)
I have felt frightened	$54.01 \pm 2.90^*$	$57.58 \pm 2.62^*$	73.50 ± 2.80	77.50 ± 2.78	76.66 ± 2.68	82.77 ± 2.73
I have felt sad	$57.14 \pm 2.52^*$	$60.26 \pm 2.44^*$	75.50 ± 2.52	78.00 ± 2.63	78.33 ± 2.58	81.66 ± 2.68
I have felt angry about something	$58.03 \pm 2.55^*$	$59.82 \pm 2.60^*$	71.00 ± 2.70	74.00 ± 2.57	74.44 ± 2.80	76.66 ± 2.79
I have had difficulty sleeping	$57.58 \pm 2.91^*$	$59.37 \pm 3.02^*$	84.50 ± 2.12	81.00 ± 2.72	89.44 ± 2.17	87.77 ± 2.19
I have worried about what might happen to me	$55.35 \pm 3.16^*$	$50.89 \pm 2.84^*$	81.00 ± 2.72	81.50 ± 2.92	85.00 ± 2.68	87.22 ± 2.70
Overall score	$56.42 \pm 0.75^*$	$57.58 \pm 1.73^*$	77.10 ± 2.47	78.40 ± 1.35	80.77 ± 2.79	83.22 ± 2.02

phenson [24, 25] noted a clear inverse relationship between QoL and the degree of increase in BMI.

According to Lucas-Johann Förster [26] and Michael A. Pizzi [27], the most significant decline in quality of life was noted in the areas of physical and emotional health. Children suffering from obesity had significantly lower physical functioning scores compared to their healthy peers. These children reported a tendency to tire quickly during physical activities, experience shortness of breath and muscle pain, perform physical exercises poorly, and participate less frequently in sports. Fereshteh Baygi [28] found that emotional functioning is particularly compromised in cases of obesity, a conclusion that is further corroborated by our research. The authors also under-

scored the effectiveness of psychological interventions in addressing childhood obesity.

It is also important to note that, apart from Kelly G.H. van de Pas [23], most authors indicate the absence of statistically significant differences in the overall QoL assessments between children and their caregivers in their studies [22, 23, 28].

Conclusions

The reduction in QoL scores among children is directly correlated with the degree of increased body weight: children with obesity recorded a score of 55.96 ± 0.59 points, those classified as overweight scored 78.97 ± 1.08 points, while the control group achieved a score of 84.42 ± 1.69

Table 3. Assessment of quality-of-life indicators (social functioning) in patients with increased body weight and obesity compared to healthy children (scores, $M \pm m$)

My interactions with others	Obesity, n = 56		Overweight, n = 50		Control, n = 45	
	PedsQL (children)	PedsQL (parents)	PedsQL (children)	PedsQL (parents)	PedsQL (children)	PedsQL (parents)
I have found it difficult to communicate with other children	$61.16 \pm 2.77^*$	$64.28 \pm 2.90^*$	85.00 ± 2.25	83.00 ± 2.80	87.77 ± 2.33	91.11 ± 2.26
Other children have not wanted to be friends with me	$57.58 \pm 2.62^*$	$54.01 \pm 2.53^*$	81.00 ± 2.90	82.50 ± 2.79	89.45 ± 2.44	90.55 ± 2.42
Other children have teased me	$53.57 \pm 2.65^*$	$51.78 \pm 2.54^*$	77.50 ± 2.60	79.50 ± 2.74	84.44 ± 2.66	86.66 ± 2.70
I have struggled to do things that my peers are able to do	$55.35 \pm 2.76^*$	$52.67 \pm 2.67^*$	84.00 ± 2.34	83.50 ± 2.73	91.11 ± 2.12	93.33 ± 1.84
I have found it difficult to feel equal to other children when playing	$51.34 \pm 2.94^*$	$48.66 \pm 2.73^*$	82.50 ± 2.79	86.50 ± 2.28	92.22 ± 2.35	93.88 ± 1.80
Overall score	$55.80 \pm 1.68^*$	$54.28 \pm 2.65^*$	82.00 ± 1.31	83.00 ± 1.11	89.00 ± 1.36	91.11 ± 1.27

Table 4. Assessment of quality-of-life indicators (school functioning) in patients with increased body weight and obesity compared to healthy children (scores, $M \pm m$)

Regarding school	Obesity, n = 56		Overweight, n = 50		Control, n = 45	
	PedsQL (children)	PedsQL (parents)	PedsQL (children)	PedsQL (parents)	PedsQL (children)	PedsQL (parents)
I have found it difficult to concentrate during lessons	$51.33 \pm 2.87^*$	$53.12 \pm 2.99^*$	75.00 ± 2.67	77.50 ± 2.69	76.66 ± 3.01	82.22 ± 2.70
I have often been forgetful	$53.57 \pm 2.66^*$	$57.14 \pm 2.82^*$	80.50 ± 2.70	81.00 ± 2.42	86.66 ± 2.58	88.88 ± 2.32
I have found it difficult to keep up with school assignments	$51.33 \pm 2.73^*$	$53.57 \pm 2.73^*$	69.50 ± 2.50	70.50 ± 2.54	73.33 ± 2.90	71.11 ± 2.86
I have missed school due to feeling unwell	$65.17 \pm 3.03^*$	$59.82 \pm 2.82^*$	84.00 ± 2.23	84.50 ± 2.35	89.44 ± 2.17	90.55 ± 2.14
I have missed school because I needed to attend medical appointments or go to hospital	$64.73 \pm 3.04^*$	$62.21 \pm 2.61^*$	86.00 ± 2.49	88.00 ± 2.28	93.33 ± 2.01	94.44 ± 2.93
Overall score	$57.23 \pm 3.18^*$	$57.17 \pm 1.75^*$	79.00 ± 3.02	80.30 ± 3.01	83.88 ± 3.81	95.44 ± 4.09

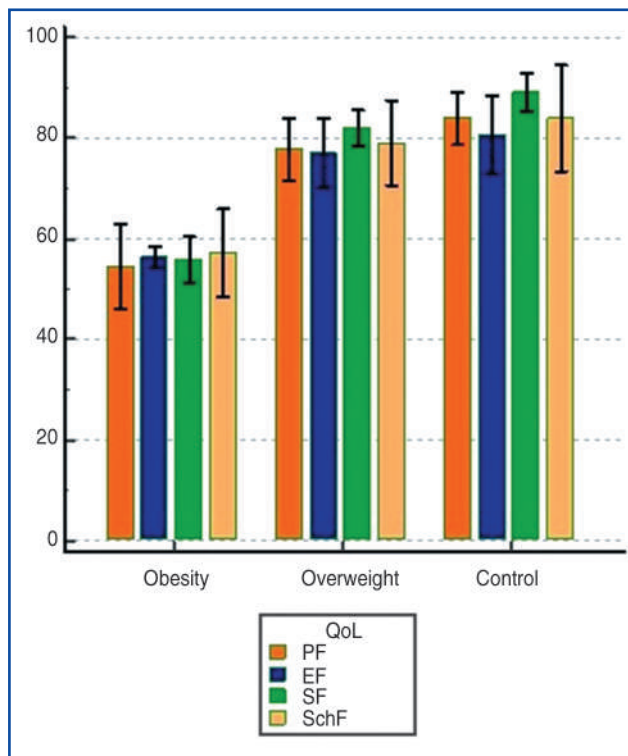


Figure 1. Analysis of quality-of-life indicators in the study groups as determined by children's questionnaires

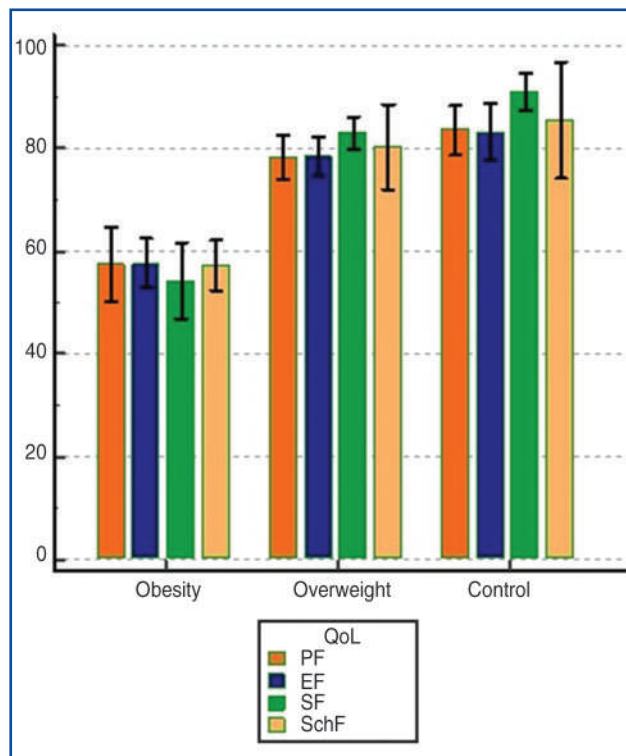


Figure 2. Analysis of quality-of-life indicators in the study groups as determined by parents' questionnaires

points (as assessed using the PedsQL™ 4.0 child questionnaire). The most pronounced decline in QoL was observed in the physical functioning scale, which yielded a score of 54.40 ± 3.56 points.

According to the PedsQL™ 4.0 questionnaire completed by parents, the overall QoL assessment for children with obesity was 56.60 ± 0.77 points, while those with overweight scored 79.97 ± 1.11 points, in contrast to the control group, which attained a score of 85.22 ± 2.15 points. The greatest deterioration in QoL was noted in the social functioning scale, which recorded a score of 54.28 ± 2.65 points.

References

- Apperley LJ, Blackburn J, Erlandson-Parry K, Gait L. Childhood obesity: A review of current and future management options. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96:288-301. doi: 10.1111/cen.14625.
- Aryayev M, Senkivska L, Lowe JB. Psycho-Emotional and Behavioral Problems in Children With Growth Hormone Deficiency. *Front Pediatr*. 2021;9:1-6. doi: 10.3389/fped.2021.707648.
- Aryayev ML, Selimkhanova DS, Shevchenko IM. Anxiety level in overweight and obese children. *Ukr J Perinatol Pediatr*. 2023;3(95):61-65. doi: 10.15574/PP.2023.95.61.
- Baker C. Briefing paper: obesity statistics. House of Commons Library. 2019;3336:1-20.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of childhood obesity in the United States. CDC; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html>.
- Dovidnyk dyttachoho endokrynoloha. Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukrainy. Kyiv; 2008. 105 p.
- Diachuk DD, Zabolotna IY, Yashchenko YB. Ozhyrinnia u ditei: faktory ryzyku ta rekomendatsii z profilaktyky. *Sovremennaya pediatriya*. 2017;2(82):42-46. doi: 10.15574/SP.2017.82.42.
- Hampel SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. doi: 10.1542/peds.2022-060640.
- Nikitina TP, Ionova TI. Aktual'nye aspekty issledovaniia kachestva zhizni v pediatrii. *Pediatricskii vestnik Iuzhnogo Urala*. 2022;1:4-18.
- Krushnapriya SS, Bishnupriya S, Choudhury AK, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):187-192. doi: 10.4103/2249-4863.154628.
- Lemak MV, Petryshche VYu. Psyholohu dlia roboty. Diagnostychni metodyky: zbirnyk. Uzhhorod: Vydavnytstvo Oleksandry Harkushi; 2012. 616 p.
- Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr*. 2000;159(1):14-34. doi: 10.1007/PL00014363.
- Mouratidi P-S, Bonoti F, Leondari A. Children's perceptions of illness and health: An analysis of drawings. *Health Educ J*. 2015;75(4):1-14. doi: 10.1177/0017896915599416.
- MOZ Ukrainy. Pro zatverdzhennia Standartiv medychnoi dopomohy "Ozhyrinnia y ditei". Nakaz MOZ Ukrainy vid 24.09.2022 No. 1732. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_08_29_kn_ozhyrinnia-u-ditej.pdf.
- Mykhailova YA, Kukuruza HV, Shestopalova LF, Pidkorytov VS. Kliniko-psykholohichni osoblyvosti ditei z riznymy formamy ozhyrinnia. *Problemy endokrinnoi patologii*. 2021;2:56-63.
- Skirda IYu, Petishko OP, Gladun VN, Zavgorodnyaya NYu. Ozhirenie v detskom vozraste. Statisticheskaia otsenka rasprostranennosti v Ukraine: regional'nyi aspekt. *Gastroenterologiya*. 2016;1(59):8-14.
- Nyankovskiy SL, Sadova OR. Otsinka efektyvnosti terapii vyrazkovoii khvoroby shlunka ta dvanadtsiatypaloi kyshky v ditei pidliktovoho viku z pozytsii kryteriiv yakosti zhyttia. *Zdorov'e rebenka*. 2016;5.1:23-28. doi: 10.22141/2224-0551.5.1.73.1.2016.78936.

18. Tsyunchyk YG. *Klinichne znachennia psykhoemotsiinykh faktoriv pry ozhyrinni y ditei. Sovremennaia pediatriia.* 2016;5(77):98-101. doi: 10.15574/SP.2016.77.98.
19. WHO. *Obesity and overweight.* WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
20. Zabolotna IE, Yashchenko LV. *Ozhyrinnia ta nadmirna masa tila v ditei, kryterii diahnozyky ta statystyka poshyrenosti. Klinichna ta profilaktychna medytsyna.* 2019;2(8):36-46.
21. Drumond Santos FG, Santos TFC, Hara C, Silva MV, Carvalho F, Gatti R, et al. *Eating behaviour, quality of life and cardiovascular risk in obese and overweight children and adolescents: a cross-sectional study.* *BMC Pediatr.* 2023;23(1):45. doi: 10.1186/s12887-023-04107-w.
22. Chen G, Ratcliffe J, Olds T, Magarey A, Jones M, Leslie E. *BMI, health behaviors, and quality of life in children and adolescents: a school-based study.* *Pediatrics.* 2023;151(3). doi: 10.1542/peds.2022-053965.
23. Van de Pas KGH, de Krom MAP, Winkens B, van Dielen FMH, Vreugdenhil ACE. *Health-related quality of life in children and adolescents with overweight, obesity, and severe obesity: a cross-sectional study.* *Obes Facts.* 2023;16(4):341-352. doi: 10.1159/000530161.
24. Stephenson J, Smith CM, Bissell P. *The association between obesity and quality of life: a retrospective analysis of a large-scale population-based cohort study.* *BMC Public Health.* 2020;20(1):1-10. doi: 10.1186/s12889-020-09090-6.
25. Scazzina F. *Childhood obesity.* *Eur J Public Health.* 2023;33(Suppl 2):566. doi: 10.1093/eurpub/ckad160.566.
26. Förster LJ, Vogel M, Lentz E, Poulain T. *Mental health in children and adolescents with overweight or obesity.* *BMC Public Health.* 2022;22:1-11. doi: 10.1186/s12889-022-13739-0.
27. Pizzi MA. *Promoting health, well-being, and quality of life for children who are overweight or obese and their families.* *Am J Occup Ther.* 2021;75(3):7503205010p1-7503205010p10. doi: 10.5014/ajot.2021.045014.
28. Baygi F, Djalalinia S, Saeedi M, BoNielsen J. *The effect of psychological interventions targeting overweight and obesity in school-aged children: a systematic review and meta-analysis.* *BMC Public Health.* 2023;23:1984. doi: 10.1186/s12889-023-05933-5.

Received 01.10.2024

Revised 10.10.2024

Accepted 21.10.2024

Information about authors

Mykola Aryayev, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: aryayev.nl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Diana S. Selimkhanova, Assistant, Department of Pediatrics, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: selimkhanova.d@gmail.com; fax: +380 (48) 740-52-49; phone: +380 (63) 499-37-77; <https://orcid.org/0000-0001-6251-8452>

Ihor M. Shevchenko, Associate Professor, Director of the Scientific-Research Institute of Translational Medicine, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: igorshifa@gmail.com; phone: +380 (67) 482-68-36; <https://orcid.org/0000-0002-8066-8750>

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. M.L. Aryayev — development of the article idea and final editing; D.S. Selimkhanova — introduction, materials and methods, results and their discussion; I.M. Shevchenko — statistical data processing, conclusions.

Аряев М.Л., Селімханова Д.С., Шевченко І.М.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Якість життя в дітей із підвищеною масою тіла та ожирінням

Резюме. Актуальність. Поширеність дитячого ожиріння досягла тривожного рівня в усьому світі та є невідкладною і серйозною проблемою охорони здоров'я. **Мета:** вивчити якість життя (ЯЖ) дітей із підвищеною масою тіла й ожирінням. **Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження стала 151 дитина (71 дівчинка та 80 хлопчиків) віком 12–17 років. Було проведено оцінку маси тіла й зросту, розраховано індекс маси тіла відповідно до віку та статі. Залежно від індексу маси тіла пацієнтів розділили на 3 групи: першу — з нормальною масою тіла; другу — з надмірною масою тіла; третю — з ожирінням. ЯЖ оцінювали за допомогою опитувальника PedsQL™ 4.0. **Результати.** Наведені дані свідчать про значне зниження ЯЖ у дітей з ожирінням, причому рівень зниження корелює зі ступенем надмірної ваги. Загальний показник ЯЖ, за даними дитячого опитувальника, був вірогідно нижчим за вищої маси тіла: при ожирінні — $55,96 \pm 0,59$ бала, при підвищеній масі тіла — $78,97 \pm 1,08$ бала порів-

няно з контрольною групою — $84,42 \pm 1,69$ бала. У дітей з ожирінням відзначається найбільше зниження за шкалою фізичного функціонування (у середньому $54,40 \pm 3,56$ бала). При аналізі опитувальників, заповнених батьками, загальна оцінка ЯЖ при ожирінні становила $56,60 \pm 0,77$ бала, при підвищеній масі тіла — $79,97 \pm 1,11$ бала, у контрольній групі — $85,22 \pm 2,15$ бала. За даними батьків, у дітей з ожирінням зниження якості життя було найбільшим за шкалою соціального функціонування ($54,28 \pm 2,65$ бала). **Висновки.** У цьому дослідженні підкреслюється пряма залежність підвищення маси тіла та зниження ЯЖ. За результатами опитування дітей, найбільше зниження спостерігається за шкалою фізичного функціонування, тоді як батьки відзначають суттєве погіршення соціального функціонування в дітей з ожирінням.

Ключові слова: якість життя; діти; підвищена маса тіла; ожиріння

Фактори ризику формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби й ерозивних уражень стравоходу у підлітків

Резюме. Актуальність. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є поширеним хронічним рецидивним захворюванням верхніх відділів травного тракту як серед дорослих, так і в дітей та підлітків. Серед дорослого населення найчастіше захворювання виявляють в осіб віком понад 60 років, тоді як серед дітей спостерігається значне зростання його поширеності з віком — із максимумом у підлітків. ГЕРХ характеризується довготривалим перебігом, поліморфізмом клінічних (стравохідних і позастравохідних) проявів, часто стертих (що зумовлює пізнє звернення хворих по медичну допомогу) та може призводити до розвитку важких ускладнень (ерозивно-виразкового рефлюкс-езофагіту, стравоходу Барретта, аденокарциноми) і навіть раптової смерті у дітей. Тому важливо виявляти фактори ризику (ФР) розвитку ГЕРХ і деструктивних уражень стравоходу для вчасної діагностики захворювання та підвищення ефективності його лікування. Автори надають сучасні дані щодо ФР розвитку ГЕРХ у дорослих і дітей, однак щодо підлітків у доступній науковій літературі практично відсутня інформація про статистично значущі комбінації ФР формування як ГЕРХ, так і деструктивних уражень слизової оболонки (СО) стравоходу, що обумовило необхідність проведення цього дослідження. **Метою** нашої роботи стало з'ясування статистично значущих ФР формування ГЕРХ та деструктивних уражень СО стравоходу у підлітків і розробка відповідних математичних моделей прогнозу (ММП). **Матеріали та методи.** Для виявлення ФР формування ГЕРХ проведено опитування 106 школярів 15–17 років та 81 підлітка з ГЕРХ із використанням розробленого авторами опитувальника, попередньо верифікованого й адаптованого для педіатричної когорти, що охоплював 68 питань (соціально-психологічних, соціально-економічних, соціально-гігієнічних і біологічних). Діагноз «ГЕРХ» верифікували відповідно до міжнародних рекомендацій Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management NICE guideline [NG1]2015, updated 2019, діагноз «рефлюкс-езофагіт» — відповідно до критеріїв LA classification system. ММП були створені з використанням кореляційно-регресійного, моно- та мультіваріантного аналізу, покрокового дискримінантного та дискримінантного аналізу Фішера. Статистична обробка проводилася з використанням загальноприйнятих методів медичної статистики. **Результати.** Основними статистично значущими комбінаціями ФР щодо ГЕРХ були: обтяжений сімейний анамнез, патологія гастродуоденальної зони, кожна грижа стравохідного отвору діафрагми (КК СОД), ожиріння, хронічний стрес, тютюнопаління/вживання алкоголю. Для деструктивних уражень стравоходу такими ФР були: обтяжений сімейний анамнез за ГЕРХ, рецидивуючий герпес ротової порожнини, неврологічні розлади, ожиріння, КК СОД, хронічний стрес. З урахуванням статистично значущих ФР створені відповідні ММП та надані приклади їх практичного використання. **Висновки.** З'ясовані ФР дали можливість створити відповідні ММП, що мають достатньо високу чутливість і специфічність, позитивну й негативну прогностичну цінність та можуть бути корисні для використання у практиці педіатра, сімейного лікаря і дитячого гастроентеролога.

Ключові слова: підлітки; гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; ерозивні ураження стравоходу; фактори ризику; прогностичні математичні моделі

Вступ

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є поширеним хронічним рецидивним захворюванням верхніх відділів травного тракту як серед дорослих, так і серед дітей (починаючи з раннього віку) та підлітків [3, 34]. Це один з найчастіше діагностованих розладів травлення, наприклад, у США, що супроводжується прямими й непрямими витратами та є значним економічним тягарем для країни [18, 22]. Дані статистики свідчать, що поширеність цього захворювання становить 18,1–27,8 % у Північній Америці, 8,8–25,9 % у країнах ЄС, 2,5–7,8 % у Східній Азії, 8,7–33,1 % на Близькому Сході, 11,6 % в Австралії та 23,0 % у Південній Америці, а захворюваність на 1000 осіб — приблизно 5 хворих у загальній популяції Великобританії й США та 0,84 в дітей у віці від 1 до 17 років [14, 17]. При цьому за останні десятиліття як поширеність, так і захворюваність на ГЕРХ мають тенденцію до зростання, включно серед дітей і підлітків [33], що пов'язують з епідемією ожиріння у світі [29]. Однак на сьогодні немає точних даних щодо глобальної поширеності ГЕРХ. Відповідно до Перегляду прогнозів щодо народонаселення світу за 2017 рік, оціночна кількість людей, які страждають на ГЕРХ, у всьому світі становить приблизно 1,03 мільярда [27]. Дані сучасних досліджень свідчать, що серед дорослого населення найчастіше це захворювання виявляють в осіб віком понад 60 років [32], тоді як у дітей відзначається значне зростання його поширеності з віком — з максимумом у підлітків [13]. На жаль, в Україні достовірні дані щодо поширеності ГЕРХ відсутні, особливо серед дітей, оскільки застосування інвазивних методів обстеження (рН-метрії й ендоскопії), особливо в молодшому віці, є суттєво обмеженим [2].

Як відомо, ГЕРХ характеризується довготривалим перебігом, поліморфізмом клінічних проявів [5, 7], часто стертих (що зумовлює пізнє звернення хворих за медичною допомогою), погіршенням перебігу іншої хронічної патології (бронхіальної астми, цукрового діабету) та може призводити до розвитку тяжких ускладнень (ерозивного езофагіту, пептичної виразки стравоходу, кровотечі, стриктури органа, передракової хвороби (стравоходу Барретта) й аденокарциноми [10, 16, 23, 25]; а в дітей у тяжких випадках може стати причиною бронхо- та ларингоспазму, обструктивного апное сну й навіть раптової смерті [19].

Патогенетичною сутністю ГЕРХ є фізико-хімічне пошкодження слизової оболонки (СО) стравоходу шлунковим або шлунково-кишковим умістом, що потрапляє ретроградно при гастроєзофагеальному рефлюксі (ГЕР) в результаті як аномальної структури, так і недостатньої функції стравохідно-шлункового переходу, а також порушення кліренсу стравоходу [34] з формуванням низки стравохідних і позастравохідних проявів [25], що значно порушують якість життя пацієнтів та знижують їх працездатність [18, 26].

Як відомо, ГЕРХ зазвичай починається ще в дитячому віці, що потребує раннього виявлення захворювання та в подальшому — ефективного його лікування. Для цього перш за все необхідно з'ясувати фактори ризику (ФР) розвитку ГЕРХ у дітей різних вікових груп,

особливо в підлітків, у яких відмічається достовірне зростання захворюваності, порівняно з іншими віковими групами дітей [4, 5, 17, 27], у зв'язку з нейроендокринною та психологічною перебудовою, що супроводжує процеси дорослішання, і порушеннями в дотриманні основних компонентів здорового способу життя [1].

Результати сучасних досліджень у дорослих свідчать про значний вплив саме способу життя на формування ГЕРХ. Серед керованих ФР розвитку захворювання виділяють наступне:

- тютюнопаління [26, 28, 31, 32];
- вживання алкоголю [26, 32];
- стрес [20, 31];
- дієтичні чинники (кава та гостра їжа, значне споживання солодощів, а також недостатня кількість клітковини в раціоні харчування) [28, 32];
- ожиріння та значний відсоток вісцерального жиру [11, 15, 21, 31];
- гіподинамія [32];
- тривожність і депресія [12, 30, 36];
- сімейний анамнез стосовно кислотної регургітації [4].

При цьому автори зазначають, що саме зміна способу життя може запобігти виникненню ГЕРХ і зменшити виразність її клінічних проявів [32].

Для дітей ФР виникнення ГЕРХ вважаються:

- вроджені дефекти, як-от грижа стравохідного отвору діафрагми, ахалазія;
- ожиріння;
- деякі ліки, що використовують для лікування бронхіальної астми;
- пасивне куріння;
- хірургічні втручання на верхніх відділах травного тракту (наприклад, усунення атрезії стравоходу);
- ураження головного мозку, зокрема церебральний параліч (неврологічна інвалідність);
- хронічна респіраторна патологія (бронхолегенева дисплазія; ідіопатичний інтерстиціальний фіброз; муковісцидоз; трансплантація легень в анамнезі);
- передчасне народження дитини;
- обтяжена сімейна спадковість щодо печії/регургітації кислим;
- генетична схильність [19, 35].

Однак щодо підлітків у доступній науковій літературі нами не виявлено інформації про статистично значущі комбінації ФР формування як ГЕРХ, так і деструктивних уражень СО стравоходу, що обумовило необхідність проведення нашого дослідження.

Метою дослідження стало з'ясування статистично значущих ФР формування ГЕРХ і деструктивних уражень СО стравоходу у підлітків та розробка відповідних математичних моделей прогнозу (ММП).

Матеріали та методи

Для виявлення ФР формування ГЕРХ і ерозивних уражень СО стравоходу та створення відповідних ММП нами з листопада 2019 р. по березень 2020 р. було проведено опитування 106 школярів у віці 15–17 років — група I (порівняння): дівчат 49 (46,2 %), хлопців 57

(53,8 %), а також 81 підліток з ГЕРХ. Група II (основна) перебувала на обстеженні та лікуванні в гастроентерологічних відділеннях ДКЛ № 9 м. Києва (з них 34 (42, %) пацієнти цього ж віку, у яких на фоні ГЕРХ був ендоскопічно підтверджений ерозивний рефлюкс-езофагіт (група Пє): хлопців 18 (52,9 %), дівчат 16 (47,1 %), а також 47 (58,0 %) підлітків з неерозивною формою ГЕРХ (група Пн): хлопців 24 (51,1 %), дівчат 23 (48,9 %)). Для опитування використовували розроблений нами опитувальник (попередньо верифікований і адаптований для педіатричної когорти), що охоплював 68 запитань, згрупованих у 4 блоки: соціально-психологічні, соціально-економічні, соціально-гігієнічні й біологічні.

Верифікація діагнозу ГЕРХ здійснювалася відповідно до міжнародних рекомендацій [NICE guideline [NG1] 2015, updated 2019] [19], що стали підмурком для відповідної Національної клінічної настанови, заснованої на доказах, та Стандарту надання медичної допомоги «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба у дітей» [2] і базувалися на оцінці скарг, тривалості симптомів, фізикального обстеження й анамнезу захворювання, оскільки надійність клінічного діагностування ГЕРХ на підставі симптомів є особливо високою саме у дітей старшого віку: вони, як і дорослі, зазвичай скаржаться на печію та кислотну регургітацію [2]. Згідно з рекомендаціями Стандарту, захворювання може бути запідозрене та діагностоване лікарем будь-якої спеціальності на підставі виявлення у пацієнта *стравохідних* (біль у животі/нічний біль, печія, відрижка/кисла відрижка, дисфагія, біль в епігастральній ділянці та грудях, періодичне блювання, одиофагія (біль при проходженні їжі стравоходом), що виникають частіше при ерозивно-виразкових ураженнях стравоходу) і *позастравохідних* (стоматологічних, ларингофарингеальних, бронхолегеневих, кардіальних) клінічних проявів ГЕРХ або ГЕР.

Пацієнтам, які мали такі симптоми (гематомезис, мелена, дисфагія, відсутність поліпшень регургітації після 1 року (або пізній початок регургітації), прогресуюча затримка розвитку, пов'язана з регургітацією, незрозумілий дистрес за наявності труднощів у спілкуванні, ретростернальний, епігастральний біль і біль у верхній частині черевної порожнини, що потребує постійної медичної допомоги або не піддається медикаментозному лікуванню, відразу до їжі та регургітація в анамнезі, залізодефіцитна анемія неясного генезу тощо), призначали фіброєзофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) для верифікації діагнозу «рефлюкс-езофагіт» відповідно до критеріїв Лос-Анджелеської класифікації (LA classification system) (ступеня ураження СО стравоходу) і Міжнародної ендоскопічної класифікації ГЕРХ (ступеня тяжкості рефлюкс-езофагіту) (за Savary-Miller у модифікації Y.J. Tutgat і співавт.) [2], оскільки наявність при ФЕГДС типових ознак рефлюкс-езофагіту (ерозій або виразок на/або безпосередньо над гастроєзофагеальним переходом) вважається діагностичним критерієм ГЕРХ та рефлюкс-езофагіту, що має специфічність 90–95 % [5].

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася загальноприйнятими методами медичної статистики з використанням пакета Microsoft Excel 2021,

програм SAS® OnDemand for Academics (SAS Institute Inc, США) та IBM® SPSS® Statistics (IBM Corp, США). Характер нормальності розподілу перевіряли за критерієм Шапіро — Уїлка. Статистична оцінка якісних параметрів подана через відсоток (n) і порівняння за критерієм хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Для створення ММП використовували кореляційно-регресійний, моно- та мультіваріантний аналіз, покрововий дискримінантний і дискримінантний аналіз Фішера (Гублер Е.В., 1978). Для оцінки прогностичної чутливості (ПЧ) ММП використовували формулу: $ПЧ = \frac{ІП}{X} \times 100 \%$, де ПЧ — прогностична чутливість, ІП — істинно позитивні результати, X — кількість обстежених пацієнтів. Для розрахунку прогностичної специфічності (ПС) використали формулу: $ПС = \frac{ІН}{НХ} \times 100 \%$, де ПС — прогностична специфічність, ІН — істинний негативний результат, НХ — особи без наявності хвороби. Прогностичну значущість позитивного результату (позитивна прогностична цінність — ППЦ) визначено як: $ППЦ = \frac{ІП}{ІП + ХП} = \frac{ІП}{П}$, де ІП — істинно позитивний результат, ХП — хибнопозитивний результат, П — сума істинно та хибнопозитивних результатів. Прогностичну значущість негативного результату (негативну прогностичну цінність — НПЦ) визначали як: $НПЦ = \frac{ІН}{ІН + ХН} = \frac{ІН}{Н}$, де ІН — істинно негативний результат, ХН — хибнонегативний результат, Н — сума істинно та хибнонегативних результатів. Статистичну значущість результатів було встановлено за $p \leq 0,05$.

Результати

За результатами проведеного опитування практично здорових школярів-підлітків і пацієнтів 15–17 років, хворих на ГЕРХ, методом кореляційно-регресійного аналізу виділено комбінацію статистично значущих ФР формування захворювання (рис. 1).

З'ясовано, що на ймовірність розвитку ГЕРХ у підлітків мають вплив обтяжений сімейний анамнез щодо ГЕРХ, рефлюкс-езофагіту, стравоходу Барретта; ожиріння; хронічний стрес у родині/школі; шкідливі звички (тютюнопаління та вживання алкоголю); а також захворювання гастродуоденальної зони (вираз-

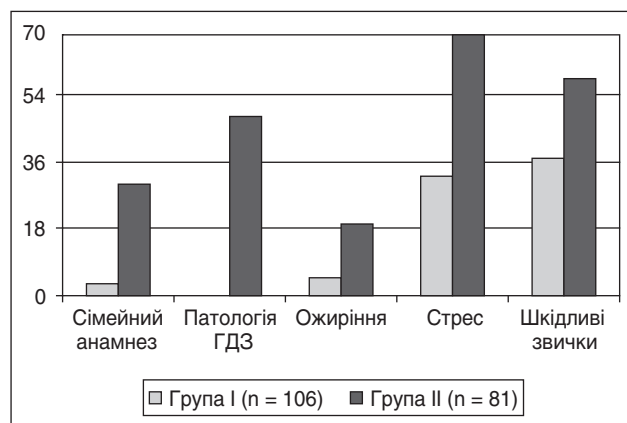


Рисунок 1. Статистично значущі фактори формування ГЕРХ у підлітків (за результатами проведеного опитування)

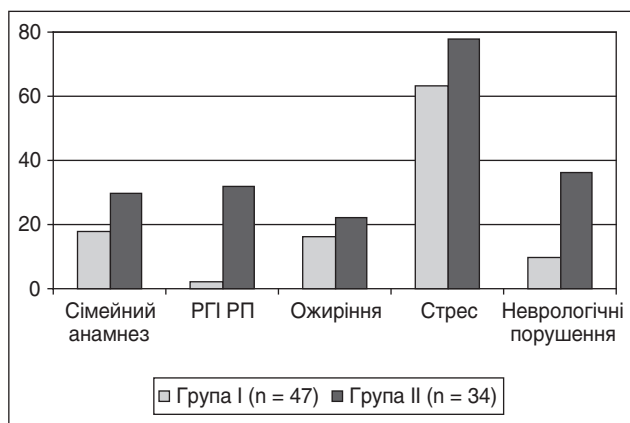


Рисунок 2. Статистично значущі фактори формування ерозивних уражень СО стравоходу при GERX у підлітків (за результатами опитування)

кова хвороба дванадцятипалої кишки/шлунка й дуоденогастральний рефлюкс та ковзна грижа стравохідного отвору діафрагми (КК СОД).

Що стосується імовірності формування ерозивних уражень СО стравоходу при GERX у підлітків, то були встановлені наступні фактори: обтяжений сімейний анамнез щодо GERX, рецидивуючий герпес ротової порожнини (РГ РП) та щелепно-лицьової ділянки (ЩЛД) і КК СОД, неврологічні розлади (мінімальна мозкова дисфункція (ММД), травми голови/хребта в анамнезі, епілепсія, синдром дефіциту уваги й гіперактивності (СДУГ), ожиріння та хронічний стрес у родині/школі (рис. 2).

Наступним кроком для розробки ММП виявлених факторів (X), що мають вплив на розвиток GERX та ймовірність розвитку деструктивних уражень СО стравоходу, було надано певні цифрові значення (табл. 1 і 2).

За допомогою моно- та мультіваріантного аналізу впливу визначених факторів на ймовірність формування GERX у підлітків виявлені статистично значущі їх комбінації (табл. 3).

Отримані дані моно- та мультіваріантного статистичного аналізу стали підґрунтям для створення ММП з метою прогнозування виникнення GERX у підлітків. Розроблена нами ММП описується такими формулами:

$$f1 = -29,49 + 5,27X1 + 5,92X2 + 9,7X3 + 5,82X4 + 6,83X5 + 4,4X6;$$

$$f2 = -0,72 + 1,64X1 + 1,02X2 + 2,07X3 - 0,59X4 - 0,27X5 + 0,3X6,$$

де $-29,49$ (1) і $-0,72$ (2) — два постійні вільні члени вказаних формул;

$f1$ і $f2$ — залежні змінні функції: величина ймовірності виникнення ($f1$) чи відсутності ймовірності виникнення ($f2$) захворювання.

При $f1 > f2$ прогноують ймовірність виникнення GERX у підлітків; при $f1 < f2$ така ймовірність відсутня.

Якщо $f1 > f2$, то можемо знайти ступінь імовірності (FL) виникнення захворювання за формулою: $FL = 1/e^{k1} + e^{k2}$, де $k1$ — різниця між меншою і більшою величинами, $k2$ — константа, що дорівнює 0 (тому що $L = 1$), e — експонента, яка дорівнює 2,718. Величини e^{k1} і e^{k2} визначають за допомогою табличних показників функції e^{-x} (Митропольський А.К., 1969).

При $FL > 0,75$ прогноують високий рівень імовірності виникнення GERX; при FL від 0,75 до 0,6 — середній; менш ніж 0,6 — низький.

Розроблена ММП була апробована в дитячих гастроентерологічних відділеннях ДКЛ № 9 м. Києва.

За відповідними формулами були розраховані прогностична чутливість і специфічність створеної ММП, які становили 81,8 та 97,9 % відповідно, а позитивна й негативна прогностична цінність — 76,2 та 83,1 % відповідно.

Наводимо приклади використання розробленої ММП розвитку GERX у підлітків.

Таблиця 1. Індикація змінних X щодо формування GERX у підлітків

X	Назва фактора ризику, його значення		Бали
X1	Наявність у родині:	GERX	так 1
		рефлюкс-езофагіту	так 2
		стравоходу Барретта/аденокарциноми стравоходу	так 3
X2	Патологія гастродуоденальної зони		ні 0
	Виразкова хвороба і дуоденогастральний рефлюкс		так 1
	Дуоденогастральний рефлюкс		так 2
X3	Ковзна грижа стравохідного отвору діафрагми		ні 0
			так 2
X4	Ожиріння		ні 0
			так 2
X5	Хронічний стрес у родині/школі		ні 0
			так 2
X6	Тютюнопаління, вживання алкоголю		так 2
			ні 0

Приклад 1. Зоя С., 15 років. З анамнезу відомо, що у бабусі ГЕРХ, рефлюкс-езофагіт II ступеня ($X_1 = 2$); у дівчини дуоденогастральний рефлюкс ($X_2 = 2$); КК СОД ($X_3 = 2$); ожиріння II ступеня ($X_4 = 2$); хронічний стрес у сім'ї (конфлікт із вітчимою) ($X_5 = 2$); палить більше ніж 3 цигарки на день ($X_6 = 2$).

$$f_1 = -29,49 + 5,27X_1 + 5,92X_2 + 9,7X_3 + 5,82X_4 + 6,83X_5 + 4,4X_6 = 45,39;$$

$$f_2 = -0,72 + 1,64X_1 + 1,02X_2 + 2,07X_3 - 0,58X_4 - 0,27X_5 + 0,3X_6 = 7,64;$$

$f_1 > f_2$ — у дівчини є ймовірність виникнення ГЕРХ, яку обчислюємо за формулою:

$$KL = f_1 - f_2 = 37,75;$$

$$FL = 1/2,718^{(-0,561)} + 1 = 0,989, \text{ тобто } 98,9 \%.$$

Таким чином, ступінь ймовірності виникнення захворювання у дівчини високий і становить 98,9 %.

У подальшому при обстеженні пацієнтки був підтверджений діагноз ГЕРХ та призначене відповідне лікування.

Приклад 2. Саша К., 17 років. У родині немає ГЕРХ, езофагіту чи стравоходу Барретта ($X_1 = 0$); немає патології гастродуоденальної зони ($X_2 = 0$); відсутня КК СОД ($X_3 = 0$); немає ожиріння ($X_4 = 0$); є хронічний стрес у школі (конфлікт зі вчителем математики) ($X_5 = 2$), немає шкідливих звичок ($X_6 = 0$).

$$f_1 = -29,49 + 6,84X_2 = -15,81;$$

$$f_2 = -0,72 - 0,27X_2 = -0,99;$$

$f_1 < f_2$ — ймовірність розвитку ГЕРХ.

$$KL = -0,72 - (-0,27) = -0,45;$$

$$FL = 1/2,718^{(-0,234)} + 1 = 0,112,$$

тобто ступінь ймовірності виникнення захворювання низький і становить всього 11,2 %.

Таблиця 2. Індикація змінних X щодо ризику виникнення ерозивних уражень СО стравоходу при ГЕРХ у підлітків

X	Назва фактора ризику, його значення	Бали	
X1	ГЕРХ у родичів I ступеня споріднення	ні	0
		так	2
X2	Наявність у родині рецидивуючого герпесу порожнини рота і щелепно-лицьової ділянки (> 3 епізодів на рік)	ні	0
	у родичів II ступеня споріднення	так	1
	у родичів I ступеня споріднення	так	2
	у підлітка	так	3
X3	Наявність неврологічних розладів	ні	0
		так	2
X4	Ожиріння	ні	0
		так	2
X5	Ковзна грижа стравохідного отвору діафрагми	ні	0
		так	2
X6	Вживання алкоголю/тютюнопаління	ні	0
		так	2
X7	Хронічний стрес (у сім'ї/школі)	ні	0
		так	2

Таблиця 3. Прогностичне значення впливу визначених факторів на ймовірність формування ГЕРХ у підлітків

Аналізований показник	Моноваріантний аналіз			Мультиваріантний аналіз		
	Beta	SE	P-value	Beta	SE	P-value
Обтяжений сімейний анамнез	1,640	0,096	< 0,05	5,270	0,154	< 0,05
Патологія гастродуоденальної зони	1,020	0,069	< 0,05	5,920	0,987	< 0,05
Ковзна грижа стравохідного отвору діафрагми	2,070	0,045	< 0,05	9,700	1,657	< 0,05
Ожиріння	0,590	0,067	< 0,05	5,820	1,132	< 0,05
Хронічний стрес у сім'ї/школі	0,270	0,037	< 0,05	6,830	0,949	< 0,05
Шкідливі звички	0,300	0,021	< 0,05	4,400	0,364	< 0,05

При обстеженні підлітка виявлено дисфункцію жовчного міхура за гіпертонічно-гіперкінетичним типом.

Отже, розроблена ММП дає можливість розподілу підлітків на групи ризику й дозволяє прогнозувати ймовірність виникнення ГЕРХ.

За допомогою моно- та мультिवаріантного аналізу попередньо визначених факторів впливу на ймовірність формування ерозивного рефлюкс-езофагіту на фоні ГЕРХ у підлітків підтверджені їх статистично значущі комбінації (табл. 4).

Отримані результати моно- та мультिवаріантного статистичного аналізу стали підґрунтям для створення ММП ймовірності виникнення ерозивних уражень СО стравоходу при ГЕРХ у підлітків.

Ця ММП описується такими формулами:

$$f1 = -35,9 + 10,03X1 + 10,9X2 - 6,27X3 + 9,49X4 + 5,45X5 + 2,13X6 + 9,28X7;$$

$$f2 = -1,7 + 3,16X1 + 1,55X2 + 0,44X3 - 1,84X4 + 1,37X5 + 0,68X6 + 2,08X7;$$

де $-35,9$ (1) і $-1,7$ (2) — два постійні члени вказаних формул;

$f1$ і $f2$ — залежні змінні функції: величина ймовірності виникнення ($f1$) чи відсутності ймовірності виникнення ($f2$) деструктивних форм захворювання.

За загальноприйнятими формулами були обчислені чутливість та специфічність ймовірності формування ерозивних уражень СО стравоходу, які становили 85,3 і 94,7 % відповідно, а позитивна й негативна прогностична цінність — 79,4 і 88,2 % відповідно.

Алгоритм застосування ММП аналогічний описаному вище.

Наводимо приклади практичного використання розробленої ММП.

Приклад 1. Максим Д., 16 років, карта стаціонарного хворого № 719. У хлопця ГЕРХ ($X1 = 3$); у бабусі й дідуся РГ РП ($X2 = 1$); хлопчик мав травму хребта у віці 14 років ($X3 = 1$); має ожиріння I ступеня ($X4 = 2$); має КК СОД ($X5 = 2$); не має шкідливих звичок ($X6 = 0$); вказує на хронічний стрес у школі (піддається психологічному булінгу через надмірну масу тіла) ($X7 = 2$).

$$f1 = -35,9 + 10,03X1 + 10,9X2 - 6,27X3 + 9,49X4 + 2,13X5 + 9,28X6 = 42,36;$$

$$f2 = -1,7 + 3,16X1 + 1,55X2 + 0,44X3 - 1,84X4 + 0,67X5 + 2,08X6 = 10,77;$$

$f1 > f2$, а отже, є ймовірність виникнення ерозивних уражень стравоходу при ГЕРХ у підлітка.

$$KL = f1 - f2 = 42,36 - 10,77 = 31,39;$$

$$KL = 1/2,718^{(-0,785)} + 1 = 0,9816,$$

тобто високий ступінь ймовірності формування ерозивної форми захворювання — 98,16 %.

При ендоскопічному обстеженні діагностовано ерозивні ураження СО стравоходу (ерозивний рефлюкс-езофагіт II ступеня) на фоні ГЕРХ.

Приклад 2. Тая З., 16 років, історія стаціонарного хворого № 1374. У мами ГЕРХ ($X1 = 1$); РГ РП і ЩЛД в родині немає ($X2 = 0$); в анамнезі мінімальна мозкова дисфункція ($X3 = 2$); має ІМТ 23,1 ($X4 = 0$); не має КК СОД ($X5 = 0$); не має шкідливих звичок ($X6 = 0$); не має хронічного стресу ($X7 = 0$).

$$f1 = -35,9 + 10,03X1 - 6,26X2 = -32,13;$$

$$f2 = -1,7 + 3,17X1 + 0,44X2 = 2,98;$$

$f1 < f2$ — ймовірність розвитку захворювання у підлітка відсутня.

$$KL = 1/2,718^{(-0,347)} + 1 = 0,1641,$$

що свідчить про низький ступінь ймовірності формування ерозивного езофагіту (16,41 %). При обстеженні у дитини виявлена функціональна диспепсія.

Обговорення

Отримані нами результати дослідження щодо ФР виникнення ГЕРХ у підлітків і формування ерозивних уражень СО стравоходу певною мірою узгоджуються з даними інших дослідників, що стосуються насамперед дорослих пацієнтів, меншою мірою — дітей та практично відсутні щодо підлітків.

Таблиця 4. Прогностичне значення впливу визначених факторів на ймовірність формування ерозивного рефлюкс-езофагіту при ГЕРХ у підлітків

Аналізований показник	Моноваріантний аналіз			Мультिवаріантний аналіз		
	Beta	SE	P-value	beta	SE	P-value
Обтяжений сімейний анамнез за ГЕРХ	3,160	0,094	< 0,05	10,030	1,542	< 0,05
Рецидивуючий герпес ротової порожнини та щелепно-лицьової ділянки	1,550	0,071	< 0,05	10,900	1,902	< 0,05
Неврологічні розлади (мозкова дисфункція, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, травма голови/хребта) в анамнезі	0,440	0,039	< 0,05	6,270	1,537	< 0,05
Ожиріння	1,840	0,052	< 0,05	9,490	1,328	< 0,05
Ковзна грижа стравохідного отвору діафрагми	1,370	0,079	< 0,05	5,450	0,991	< 0,05
Шкідливі звички	0,680	0,043	< 0,05	2,130	0,564	< 0,05
Хронічний стрес	2,080	0,037	< 0,05	9,280	0,364	< 0,05

У низці досліджень автори виділяють як ФР розвитку неерозивної й ерозивної форм захворювання обтяжений анамнез за ГЕРХ, рефлюкс-езофагітом і стравоходом Барретта (аденокарциномою). Так, дослідження у близнюків виявили приблизно 31 % успадкованості захворювання. Численні одонуклеотидні поліморфізми в різних генах, як-от FOXF1, MHC, CCND1, гени протизапальних цитокинів і репарації ДНК, були тісно пов'язані з підвищеним ризиком ГЕРХ, стравоходом Барретта й аденокарциномою стравоходу, оскільки вони мають кілька спільних генетичних локусів. Незважаючи на полігенну основу ГЕРХ, специфічні генетичні локуси, як-от rs10419226 на хромосомі 19, rs2687201 на хромосомі 3, rs10852151 на хромосомі 15 і rs520525 на парному родинному гені гомеобоксу 1, згадуються авторами як потенційні фактори ризику [4]. Однак, на думку цих вчених, питання ролі генних поліморфізмів потребує подальшого вивчення.

Такий фактор, як ожиріння та значна кількість абдомінального жиру у пацієнта [4, 11, 15, 26, 29], анатомічні фактори (КК СОД) [4], шкідливі звички (тютюнопаління/вживання алкоголю, кави, солодощів і десертів на тлі низького вмісту харчових волокон у раціоні) [28, 32], високий рівень тривожності та депресії [36] відмічаються у багатьох сучасних дослідженнях як ФР ГЕРХ, рефлюкс-езофагіту та стравоходу Барретта у дорослих пацієнтів [5].

У дорослих також відмічають зв'язок розвитку ГЕРХ зі статтю пацієнта. У жінок частіше виявляють неерозивну форму ГЕРХ, тоді як у чоловіків — ерозивний рефлюкс-езофагіт [24]. Що стосується підлітків, то дані про стать як ФР ГЕРХ у доступній науковій літературі не описуються. У нашому дослідженні вірогідної статистичної різниці щодо впливу статі у підлітків як з неерозивною, так і з ерозивною формою ГЕРХ виявлено не було.

Для дитячого контингенту наявність ожиріння [35] та негативний вплив на СО стравоходу алкоголю й пасивного тютюнопаління відмічені у роботах [10, 35], що узгоджується з нашими даними, однак при опитуванні в обстежених нами підлітків йшлося не про пасивне, а про активне тютюнопаління.

Неврологічні порушення, як-от ФР ГЕРХ, у міжнародних рекомендаціях [19] стосуються перш за все дитячого церебрального паралічу, тоді як у нашому дослідженні був виявлений зв'язок між наявністю в анамнезі травм голови/хребта, ММД, СДУГ, епілепсії у поєднанні з іншими факторами, що підвищують ризик розвитку ерозивної форми ГЕРХ.

Серед статистично значущих факторів формування ерозивного рефлюкс-езофагіту нами виявлений рецидивуючий герпес ротової порожнини та щелепно-лицьової ділянки. На сьогодні у міжнародній базі PubMed є багато публікацій щодо розвитку ерозивного герпетичного езофагіту як у дорослих, так і в дітей та підлітків, при цьому не тільки імуноскомпрометованих, але й з нормальним імунним статусом [6, 8, 9]. Ерозивні ураження стравоходу при РГ ПР пов'язані, найімовірніше, з епітеліотропністю вірусів простого герпесу I/II типу до СО верхніх відділів травного тракту (ВВТТ). Окрім цього, за наявності частих клінічно

маніфестних рецидивів інфекції (більше ніж тричі на рік) герпесвіруси здатні негативно впливати на вегетативні структури та, відповідно, вегетативний гомеостаз пацієнта з порушенням як секреторної, так і моторної функції ВВТТ, що може бути причиною тривалоного ГЕР [6].

Що стосується ролі стресу у формуванні ГЕРХ, то дослідження у дорослих пацієнтів підтверджують розслаблюючий вплив високого рівня кортизолу при стресі на тонус нижнього стравохідного сфінктера та зниження ефективності очищення стравоходу від кислото вмісту шлунка, що сприяє збереженню клінічних проявів ГЕРХ [20] і навіть може призводити до формування так званого порочного кола, коли, з одного боку, психоемоційний стрес посилює клінічні прояви захворювання, а з іншого — сама ГЕРХ стає стресором для пацієнта. Крім того, підвищений рівень особистісної та ситуативної тривожності й депресії, які відмічають у дорослих пацієнтів при ГЕРХ, також підтримують і посилюють стан стресу та можуть стати факторами, що сприяють збереженню клінічних проявів захворювання [36].

Висновки

Таким чином, уточнення ймовірних статистично значущих комбінацій ФР, їх математична оцінка та створення моделей прогнозу формування ГЕРХ і ерозивних уражень СО стравоходу у підлітків, які страждають на ГЕРХ, розширюють можливості ранньої діагностики та дозволяють вчасно виявляти пацієнтів груп підвищеного ризику щодо захворювання й тяжкості його перебігу, з подальшим поглибленим обстеженням і ефективним лікуванням цих пацієнтів.

Створені нами й апробовані математичні моделі прогнозу є простими для застосування, достатньо інформативними й ефективними та можуть використовуватись у практиці дитячих гастроентерологів і лікарів першого контакту.

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

Список літератури

1. Бекетова Г.В., Горячева И.П., Мошнич О.А., Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь у детей: распространенность, этиология, патогенез, клинические проявления (клиническая лекция). Педиатрия. Восточная Европа. 2019. № 1. Т. 7. С. 73–85.
2. Наказ МОЗ України від 29.06.2023 №1179. Про затвердження стандарту медичної допомоги «Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба у дітей».
3. Antunes C, Aleem A, Curti SA. Gastroesophageal Reflux Disease. Bookshelf Copyright Notice. Update: July 3, 20.
4. Argyrou A, Legaki E, Koutsirimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. World J Clin Cases. 2018 Aug 16;6(8):176–182.
5. Asreah R, Abdullhameed A. Risk factors of erosive esophagitis and barrett's esophagus in patients with reflux symptoms. Med J Islam Repub Iran. 2021 Jun 12;35:75. <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.75>.

6. Bordea MA, Pirvan A, Cheban D, Silaghi C, Lupan I, Samasca G, Pepelea L, Junie LM, Cjstache C. Infectious Esophagitis in Romanian Children: From Etiology and Risk Factors to Clinical Characteristics and Endoscopic Features. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):939. <https://doi.org/10.3390/jcm9040939>.
7. Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics.* 2014;5(3):105-12. doi: 10.4292/wjgpt.v5.i3.105.
8. Bansal RK, Ranjan P. Herpetic esophagitis: An uncommon cause of dysphagia. *J. Dig. Endosc.* 2014;5:119-120.
9. Canalejo E, Durán FG, Cabello N, Garcia-Martínez J. Herpes Esophagitis in Healthy Adults and Adolescents. Report of 3 Cases and Review of the Literature. *Medicine.* 2010 July;89(4):204-210. doi: 10.1097/MD.0b013e3181e949.
10. Carroll W. Gastroenterology & Nutrition: Prepare for the MRCPCH. Key Articles from the Paediatrics & Child Health journal. Elsevier Health Sciences. 2016 14 October; p.130. ISBN 978-0-7020-7092-1. Gastro-oesophageal reflux disease (GORD) is defined as 'gastro-oesophageal reflux' associated with complications including oesophagitis...
11. Chang P, FriedenberG F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014 Mar;43(1):161-73.
12. Choi JM, Yang JI, Kang SJ, Han YM, Lee J, Lee C, et al. Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: results from a large cross-sectional study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(4):593.
13. Clarrett DM. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) *Mo Med.* 2018;115(3):214-218.
14. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014 Jun;63(6):871-80.
15. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J, Richardson P, Alsarraj A, Fitzgerald S, Vela M, Shaib Y, Abraham NS, et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut.* 2014 Feb;63(2):220-9.
16. Esophagitis. *The Lecturio Medical Concept Library.* Archived from the original on 22 July 2021. Retrieved 22 July 2021.
17. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018 Mar;67(3):430-440.
18. Fass R, Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017 Feb;10(2):243-251.
19. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management" NICE guideline [NG1] 2015, updated 2019.
20. Golen T, Ricciotti H. Could stress be making my acid reflux worse? Ask the doctors. *Diseases & Conditions.* 2022 May 1. <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/could-stress-be-making-my-acid-reflux-worse>.
21. He T, Sun XY, Tong MH, Zhang MJ, Duan ZJ. Association Between Different Metabolic Obesity Phenotypes and Erosive Esophagitis: A Retrospective Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024 Aug 16;17:3029-3041. doi: 10.2147/DMSO.S471499. eCollection 2024. PMID: 39166154.
22. Kandulski A, Moleda L, Müller-Schilling M. Diagnostic Investigations of Gastroesophageal Reflux Disease: Who and When to Refer and for What Test? *Visc Med.* 2018;34:97-100. doi: 10.1159/000488184.
23. Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. *Prim Care.* 2017 Dec;44(4):561-573.
24. Kim SY, Jung HK, Lim J, Kim TO, Choe AR, Tae CH, Shim KN, Moon CM, Kim SE, Jung SA. Gender Specific Differences in Prevalence and Risk Factors for Gastro-Esophageal Reflux Disease. *J Korean Med Sci.* 2019 Jun 02;34(21):e158.
25. Kurin M, Shibli F, Kitayama Y, Kim Y, Fass R. Sorting out the relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep. *Curr Gastroenterol Rep.* 2021;23:1-10.
26. Matsuzaki J, Suzuki H, Kobayakawa M, Inadomi JM, Takayama M, Makino K, et al. Association of visceral fat area, smoking, and alcohol consumption with reflux esophagitis and Barrett's esophagus in Japan. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0133865.
27. Nirwan JS, Hasan SS, Babar Z-U-D, Conway BR, Ghori MUJS. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis. 2020;10(1):5814.
28. Park CH, Kim KO, Baek IH, Choi MH, Jang HJ, Kae SH, et al. Differences in the risk factors of reflux esophagitis according to age in Korea. *Dis Esophagus.* 2014;27(2):116-121. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01417.x.
29. Patti MG. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surg.* 2016 Jan;151(1):73-8.
30. Quach DT, Phan BT. A Long Duration of Reflux Symptoms is the predominant risk factor for Depression in Vietnamese patients with gastroesophageal reflux disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022; 2141-50.
31. Rezaei S, Hajizadeh M, Pasdar Y, Moradinazar M, Hamzeh B, Najafi FJJ. Association of smoking with general and abdominal obesity: evidence from a cohort study in west of Iran. 2018;18(1):401.
32. Sadafi S, Azizi A, Pasdar Y, Shakiba E, Darbandi M. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: a population-based study. *BMC Gastroenterology.* 2024;24:64. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03143-9>.
33. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver.* 2018 Jan 15;12(1):7-16.
34. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP, International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov;14(11):665-676.
35. Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2021;72(1):21-28. doi: 10.32394/rpzh.2021.014.
36. Zeng Y, Cao S, Yang H. The causal role of gastroesophageal reflux disease in anxiety disorders and depression: a bidirectional mendelian randomization study. *Front Psychiatry.* 2023;14:1135923.

Отримано/Received 02. 10.2024

Рецензовано/Revised 11. 10.2024

Прийнято до друку/Accepted 22. 10.2024

Information about authors

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

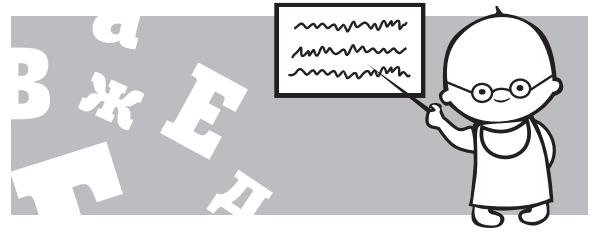
Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

H.V. Beketova, O.O. Moshchych
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Risk factors for the formation of gastroesophageal reflux disease and erosive lesions of the esophagus in adolescents

Abstract. Background. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common chronic relapsing disease of the upper digestive tract, both among adults and children and adolescents. Among the adult population, this disease is most often detected in people older than 60, while in children, a significant increase in its prevalence is noted with age, with a maximum in adolescents. GERD is characterized by a long-term course, polymorphism of clinical (esophageal and extraesophageal) manifestations, often subtle (which causes patients to seek medical help late), and can lead to the development of severe complications (erosive-ulcerative reflux esophagitis, Barrett's esophagus, adenocarcinoma) and even sudden death in children. Therefore, it is important to identify risk factors (RF) for the development of GERD and destructive lesions of the esophagus in order to timely diagnose the disease and improve the effectiveness of its treatment. The authors provide up-to-date data on the RF for GERD in adults and children. However, in available scientific literature, there is practically no information on statistically significant combinations of RF for both GERD and destructive lesions of the esophageal mucosa in adolescents, which determined the need to conduct this study. The purpose was to find out the statistically significant RF for GERD and destructive lesions of the esophageal mucosa in adolescents and to develop the corresponding prognostic mathematical models. **Materials and methods.** To identify RF for GERD, a survey of 106 schoolchildren aged 15–17 and 81 adolescents suffering from GERD was conducted using a questionnaire developed by authors, pre-verified and adapted for the pediatric

cohort, which included 68 questions (socio-psychological, socio-economic, socio-hygienic and biological). The diagnosis of GERD was verified according to the 2015 international NICE guidelines “Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management”, updated 2019; the diagnosis of reflux esophagitis — according to the Los Angeles classification system. Prognostic mathematical models were created using correlation-regression, univariate and multivariate analysis, stepwise discriminant and Fisher's discriminant analysis. Statistical processing was carried out using generally accepted methods of medical statistics. **Results.** The main statistically significant combinations of RF for GERD were burdened family history, pathology of the gastroduodenal zone, sliding hiatal hernia, obesity, chronic stress, smoking/alcohol consumption. For destructive lesions of the esophagus, such RF were as follows: burdened GERD family history, recurrent oral herpes, neurological disorders, obesity, sliding hiatal hernia, chronic stress. Given statistically significant RFs, corresponding prognostic mathematical models were created, and examples of their practical use were provided. **Conclusions.** The clarified RFs made it possible to create appropriate prognostic mathematical models that have sufficiently high sensitivity and specificity, positive and negative prognostic value and can be used in the practice of pediatricians, family doctors and pediatric gastroenterologists. **Keywords:** adolescents; gastroesophageal reflux disease; erosive lesions of the esophagus; risk factors; prognostic mathematical models



***Helicobacter pylori* у дітей: сучасні аспекти діагностики і лікування у світлі останніх міжнародних рекомендацій**

Резюме. Попри розвиток сучасної медичної науки, проблема *Helicobacter pylori* та хелікобактеріопори-асоційованих захворювань залишається актуальною протягом останніх десятиліть. Сучасні дослідження сфокусовані на вивченні ролі *Helicobacter pylori* в етіології та патогенезі різноманітних захворювань та пошуку оптимальних схем ерадикаційної терапії. Питання діагностики і лікування *Helicobacter pylori*-інфекції в дитячому віці є найбільш дискусійними на сучасному етапі. З огляду на це метою нашої роботи став аналітичний огляд та оцінка нових підходів до діагностики та лікування *Helicobacter pylori*, які оприлюднені в «Оновлених спільних рекомендаціях ESPGHAN/NASPGHAN для лікування інфекції *Helicobacter pylori* у дітей та підлітків (2023)». Незадовільні результати класичних схем ерадикаційної терапії, зростання антибіотикорезистентності, інфікованість *Helicobacter pylori* дітей, яка постійно змінюється, є факторами, які лягли в основу рішення про оновлення рекомендацій Європейського та Північноамериканського товариств дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології. Зміна поглядів і положень відповідно до позицій доказової медицини, які викладені в Маастрихтському консенсусі VI, стали підставою для перегляду рекомендацій і для дітей, які сформульовані й опубліковані в Європейському журналі педіатричної гастроентерології та нутриціології у травні 2024 р. У оновленому консенсусі є рекомендації, які підтверджуються науковими доказами, і ті, що залишилися незмінними. Зокрема, виразкова хвороба шлунка чи дванадцятипалої кишки залишається чітким і однозначним показанням для ерадикації *Helicobacter pylori*, дітям з функціональними захворюваннями не потрібно проводити діагностику *Helicobacter pylori*. Також експертами переглянуто низку положень і внесено зміни в діагностику і лікування, а саме не рекомендується тестування на *Helicobacter pylori* при встановленні причин хронічної імунної тромбоцитопенічної пурпури та при первинному обстеженні дітей із залізodefіцитною анемією і низьким зростом, а також інвазивне дослідження на хелікобактеріоз при запальних захворюваннях кишечника, целіакії та еозинofільному езофагіті. Під час призначення лікування потрібно враховувати чутливість до антибактеріальних препаратів, а за неможливості її визначення — уникати схем з кларитроміцином. Представлений огляд оновлених рекомендацій націлений на ознайомлення лікарів-практиків з принципами якісної роботи європейського рівня та підвищення ефективності діагностики і лікування *Helicobacter pylori* у дітей з урахуванням регіональних можливостей.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*; діти; діагностика; лікування; ерадикаційна терапія; клінічні настанови

Вступ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) є однією з найпоширеніших інфекцій у людини. Близько половини населення світу інфіковано *H. pylori*, причому показники поширеності досить різняться — від високих у країнах, що розвиваються, і до нижчих у розвинених

країнах. Вік і етнічна приналежність є додатковими факторами, що впливають на поширеність *H. pylori*. Дослідження Тоггес та ін. виявило вищі показники інфікування серед дітей старшого віку. Інфікування коливається від 20 до 50 % у дітей віком 0–5 років і від 38 до 79 % у дітей старшого віку [1]. Прояви ін-

фекції досить різняться у дітей і дорослих. Більшість інфікованих дітей є безсимптомною, а педіатричні дослідження не підтверджують вплив *H. pylori* на перебіг функціональних розладів, таких як рецидивуючий біль у животі [2]. Патофізіологія інфекції *H. pylori* ґрунтується на складних механізмах бактеріальної вірулентності та взаємодії з імунною системою господаря і факторами навколишнього середовища. Ця взаємодія призводить до прояву різноманітних фенотипів гастриту, які згодом впливають на потенційний розвиток і особливості перебігу не тільки гастродуоденальної патології, а й інших захворювань травної системи.

У педіатричній гастроентерології розробкою і затвердженням міжнародних рекомендацій щодо лікування інфекції *H. pylori* у дітей та підлітків займається група експертів-педіатрів Європейської педіатричної асоціації гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN) та Північноамериканської педіатричної асоціації гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (NASPGHAN). Останнє сумісне ухвалення рішень відбулось у 2023 р., а результати опубліковані у вигляді звіту «Оновлені спільні рекомендації ESPGHAN/NASPGHAN для лікування інфекції *Helicobacter pylori* у дітей та підлітків (2023)» у Європейському журналі педіатричної гастроентерології та нутриціології в 2024 р. [3]. Рекомендації сформульовані з використанням концепції «Від доказів до рішень» (Evidence to Decision).

Метою нашої роботи став аналітичний огляд і оцінка нових підходів до діагностики та лікування інфекції *Helicobacter pylori*, які оприлюднені в «Оновлених спільних рекомендаціях ESPGHAN/NASPGHAN для лікування інфекції *Helicobacter pylori* у дітей та підлітків (2023)».

Останнім часом новітні концепції підходів до діагностики та лікування захворювань, асоційованих із інфекцією *Helicobacter pylori*, регулярно переглядають та публікують у вітчизняних і міжнародних настановах. Найбільш авторитетним документом, який регламентує питання діагностики і лікування інфекції *Helicobacter pylori*, є Маастрихтський консенсус, остання — шоста — версія якого була опублікована у вересні 2022 року в журналі Gut (Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht VI/Florence Consensus Report) і стала підставою для перегляду рекомендацій для дітей і підлітків.

Для професійної комунікації консенсусна група експертів ESPGHAN та NASPGHAN була поділена на п'ять робочих груп, які досліджували конкретні напрями, а саме: 1) кого тестувати, 2) як тестувати, 3) кого лікувати, 4) як лікувати, 5) різні клінічні питання. Результати роботи експертів були обговорені, проголосовані, завершені за допомогою процесу Delphi та затверджені консенсусною групою.

Сучасні епідеміологічні дані з поширеністю антибіотикорезистентності та нові підходи в доказовій медицині лягли в основу оновлених рекомендацій ESPGHAN/NASPGHAN. На відміну від попередніх рекомендацій (2016 року), які містили 16 блоків, до-

кумент містить 23 блоки рекомендацій. Кожне положення супроводжується практичними аспектами, які пояснюються консенсусною групою для кращого розуміння і сприйняття лікарями-практиками. Крім того, докази, що підтверджують рекомендації, узгалянені та надані в розділі «Обговорення».

Рекомендація 1. Основною метою клінічних досліджень шлунково-кишкових симптомів у дітей є визначення причини виникнення симптомів з установленням нозологічного діагнозу, а не лише наявності інфекції *H. pylori* (згода 100 %, рівень доказів: немає нових доказів).

Рекомендація 2. Рекомендується проведення тестування на наявність *H. pylori* у дітей з виразками/ерозіями шлунка чи дванадцятипалої кишки (ДПК). Якщо інфекція визначається, необхідно призначити лікування та підтвердити ерадикацію (згода 100 %, рівень доказів: немає нових доказів).

Рекомендація 3. Не рекомендується проведення тестування на наявність *H. pylori* у дітей з функціональним абдомінальним болем та функціональною диспепсією (згода 100 %, рівень доказів: немає нових доказів).

Перші три блоки рекомендацій залишилися попередніми, оскільки рівень обґрунтування цих положень був високим, а нових доказів з цих питань немає. Експерти в обговореннях нових рекомендацій продовжують наполягати, що результати останніх досліджень у дитячій популяції не містять аргументів на підтримку стратегії «обстежити і лікувати». Тільки виразкова хвороба шлунка чи ДПК залишається чітким і однозначним показанням для ерадикації *H. pylori*. Ретроспективний аналіз даних за понад два десятиліття вказує на те, що саме діти з виразковою хворобою шлунка та ДПК, як і з ерозіями шлунка чи ДПК, як правило, мали інфекцію *H. pylori* [4]. З іншого боку, за наявності підтвердженої *H. pylori*-інфекції перед призначенням терапії необхідно обов'язково обговорити ризики та переваги лікування з батьками.

Рекомендація 4а. При обстеженні з приводу інших захворювань, як-от запальні захворювання кишечника (ЗЗК), целиакія або еозинофільний езофагіт (ЕоЕ), специфічні діагностичні біопсії на інфекцію *H. pylori* не показані (згода 100 %, рівень доказів від дуже низького до низького).

Рекомендація 4б. Якщо *H. pylori* є випадковою знахідкою під час ендоскопії, проведеної з приводу інших захворювань травного тракту (ЗЗК, целиакія, ЕоЕ), лікування може бути розглянуте після обговорення ризиків та переваг з пацієнтом/сім'єю (згода 100 %, рівень доказів низький).

Дані рекомендації є новими з моменту останнього перегляду і базуються на дослідженнях, у яких оцінювалась діагностична ефективність ендоскопії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у дітей (встановлення нового діагнозу або зміни в лікуванні після ендоскопії). Нещодавні дослідження, проведені у Великобританії [5], Німеччині [6], США [7] та Ізраїлі [8], показали, що більшість ендоскопій не має ні макроскопічних, ні гістологічних відхилень при

виключенні таких захворювань, як ЗЗК, целиакія та інші хвороби травного тракту. Також на сьогодні відсутні дослідження, у рамках яких вивчалися б клінічні показання для *Helicobacter pylori*-специфічної біопсії при ендоскопії. Крім того, точність інвазивних тестів також ставиться під сумнів через низьку поширеність інфекції в розвинених країнах.

Згідно з результатами, які доводять, що *Helicobacter pylori* може бути протективним фактором від захворювань ШКТ, включаючи ЗЗК, целиакію та виразковий коліт (ВК) у дітей [9], лише в небагатьох дослідженнях вивчалася частота виникнення нових захворювань (ЗЗК, целиакії або ВК) у дітей з інфекцією *H. pylori* та без неї при контролі за супутніми факторами. Однак більшість таких доказів досить обмежена, в тому числі і результати, включаючи кількість і специфічність для дітей. Фундаментальні експериментальні дослідження вказують на можливий зв'язок хронічної інфекції *H. pylori* із протективним впливом від ЗЗК шляхом індукції системної імунної толерантності та пригнічення запальних реакцій через індуквані *H. pylori* толерогенні дендритні клітини та імуносупресивні регуляторні Т-лімфоцити. Таким чином, незважаючи на докази того, що інфекція *H. pylori* має негативний кореляційний зв'язок із ЗЗК, залишається чимало питань, зокрема про те, яким чином ерадикація *H. pylori* впливає на зміни мікробіоти у дітей з ЗЗК або клінічний перебіг ЗЗК [10, 11]. Досліджуючи вплив колонізації *H. pylori* на захворюваність целиакією, експерти дійшли висновку, що немає добре проведених когортних досліджень, які б підтверджували причинно-наслідковий зв'язок між інфекцією *H. pylori* та целиакією, а також відсутні докази, що ерадикація *H. pylori* впливає на перебіг целиакії.

Випадкове виявлення *H. pylori*-асоційованого гастриту у дітей з іншими захворюваннями ШКТ ставить перед дитячими гастроентерологами дилему щодо того, чи рекомендувати ерадикаційну терапію. Дана клінічна ситуація потребує від лікаря ретельно виваженого відповідального рішення після обговорення з родиною ризиків і переваг терапії.

Серед переваг ерадикації *H. pylori* консенсусна група ESPGHAN/NASPGHAN визначає: 1) попередження шлункових ускладнень, включаючи пептичну виразку, атрофію/кишкову метаплазію, шлункову МАЛТ-лімфому, лімфому шлунка та карциному шлунка. Однак на сьогодні не існує надійних біомаркерів для виявлення осіб, у яких в майбутньому можуть розвинутиися більш тяжкі наслідки інфекції. Ризик пептичної виразки у дітей є достатньо низьким, а тяжких ускладнень — надзвичайно низьким у країнах Європи, Північної та Південної Америки; 2) зменшення тривоги батьків через «нелікування» дитини [3].

Серед ризиків ерадикації *H. pylori* експерти виділяють: 1) зростання антибіотикорезистентності, побічні ефекти антибіотиків та негативний вплив на мікробіоту [12]; 2) неефективність лікування та необхідність повторної терапії; 3) реінфекцію, яка може сягати 10 % у районах з високим рівнем поширеності інфекції [13]; 4) протективний ефект *H. pylori* від специфіч-

них хронічних захворювань у дитячому віці (потребує належних доказів) [3].

Рекомендація 5a. Не рекомендується проведення неінвазивного тестування на *H. pylori* при первинному обстеженні або лікуванні пацієнтів із залізодефіцитною анемією (ЗДА) (згода 100 %, рівень доказів від дуже низького до низького).

Рекомендація 5b. Ендоскопічне дослідження та подальше тестування на *H. pylori* показане після невдалої терапії пацієнтів із залізодефіцитною анемією (згода 100 %, рівень доказів від дуже низького до низького).

Рекомендація 5c. Рекомендується лікування інфекції *H. pylori*, виявленої під час верхньої ендоскопії у дітей із залізодефіцитною анемією після невдалої терапії препаратами заліза, у яких інші причини анемії були виключені (згода 100 %, рівень доказів низький).

Даний блок рекомендацій щодо ведення дітей із залізодефіцитною анемією був дещо доповнений і модифікований, а саме: неінвазивне тестування на *H. pylori* не рекомендується як початкове дослідження ЗДА у дітей, а призначення курсу феротерапії проводиться з урахуванням клінічної картини та віку дитини. Ерадикація показана за умови виявлення *H. pylori* у дітей, яким проведена ендоскопія верхнього відділу для ідентифікації ЗДА як основної причини та рефрактерної ЗДА до феротерапії. Як зазначено в матеріалах консенсусу, ерадикаційна терапія на тлі лікування препаратами заліза сприяє підвищенню рівня феритину та гемоглобіну у дітей з рефрактерною ЗДА [14].

Рекомендація 6a. Не рекомендується тестування на *H. pylori* при з'ясуванні причин низького зросту (згода 100 %, рівень доказів низький).

Рекомендація 6b. Не рекомендується лікування *H. pylori*-інфекції при затримці росту до виключення інших ймовірних причин затримки росту (згода 100 %, рівень доказів низький).

Серед оновлених практичних аспектів експерти відмітили, що дитині із затримкою росту та *H. pylori*-позитивним статусом потрібно виключити інші причини затримки росту. Потрібно також інформувати батьків про відсутність доказових даних, що ерадикаційне лікування позитивно вплине на відставання в рості.

Рекомендація 7a. Не рекомендується тестування (інвазивне чи неінвазивне) на *H. pylori* під час дослідження причини хронічної імунної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП) у дітей (згода 100 %, рівень доказів низький).

Рекомендація 7b. Не рекомендується лікування *H. pylori*-інфекції для нормалізації кількості тромбоцитів у дітей з імунною тромбоцитопенічною пурпурою (згода 100 %, рівень доказів від дуже низького до низького).

На відміну від консенсусу 2016 року, де неінвазивна діагностика на *H. pylori* була включена до переліку обстежень при хронічній імунній тромбоцитопенічній пурпурі, оновлені рекомендації виключають тестування на хелікобактеріоз у даних хворих. Винятком є проведення хворій дитині ендоскопічного дослі-

дження верхніх відділів ШКТ для виключення шлунково-кишкової кровотечі. Тільки тоді може розглядатись діагностика *H. pylori* та лікування, якщо тест позитивний.

З моменту попередньої редакції консенсусу експертами відмічений факт, що у дитячій популяції добре сплановані дослідження впливу ерадикації *H. pylori* на перебіг хронічної імунної тромбоцитопенічної пурпури є досить обмеженими. У дорослих пацієнтів, навпаки, саме консенсус Маастрихт VI (положення 13) рекомендує ерадикацію *H. pylori* для пацієнтів з ІТП.

Рекомендація 8. Дітям, у яких є родичі першого ступеня спорідненості з раком шлунка в анамнезі, рекомендований неінвазивний тест на *H. pylori* (згода 80 %, рівень доказів від низького до помірного).

Порівняно з попереднім консенсусом, де відсутні рекомендації для обстеження дітей, у сім'ях яких є родичі з раком шлунка, тестування на *H. pylori* проводиться або за допомогою 13С-уреазного дихального тесту (13С-УДТ), або тесту на визначення антигену *H. pylori* в калі (з використанням кількісного двоступеневого моноклонального тесту).

На жаль, доступність для пацієнтів в Україні зазначених неінвазивних тестів досить обмежена.

Інфекція *H. pylori* є однією із основних причин розвитку раку шлунка у всьому світі [15, 16]. Незважаючи на тенденцію до зниження поширеності *H. pylori* у всьому світі, все ж вплив даного мікроорганізму на розвиток онкологічного процесу залишається досить суттєвим: за 2020 рік зареєстровано 1 000 000 нових випадків у всьому світі та 800 000 смертей [15]. На сьогодні представлені результати дослідження, яке вивчало ефект ерадикації щодо захворюваності на рак шлунка в осіб із сімейною історією онкології, де показано, що ерадикація *H. pylori* може бути пов'язана зі зниженням ризику раку шлунка у здорових безсимптомних дорослих японців і потрібне більш тривале спостереження за такими когортами пацієнтів [17].

Рекомендація 9. Не рекомендується проведення скринінгу на *H. pylori* у дітей, які належать до расових/етнічних груп підвищеного ризику раку шлунка і проживають у Північній Америці/Європі (згода 100 %, рівень доказів низький).

Дана рекомендація є новою і, незважаючи на вагомі докази того, що знищення *H. pylori* знижує розвиток раку шлунка у групах високого ризику, на сьогодні відсутні рекомендації, які пропонують популяційний скринінг на *H. pylori* у безсимптомних дорослих або дітей. Існують японські рекомендації проти стратегії «тестування та лікування» інфекції *H. pylori* як захисту від розвитку раку шлунка у безсимптомних дітей. Однак вони рекомендують розглянути питання про ерадикаційну терапію для дітей, які мають сімейну історію раку їх родичів першого або другого ступеня [18, 19].

В останніх Маастрихтських рекомендаціях стверджується, що ерадикація *H. pylori* дає шанс профілактики раку шлунка незалежно від віку і є найбільш ефективною до моменту розвитку тяжкого хронічного

атрофічного гастриту. Пропонується, що популяційні програми «тестування та лікування» *H. pylori* повинні бути включені до пріоритетів охорони здоров'я в регіонах із середньою та високою частотою раку шлунка [20]. Хоча це здається розумним і не викликає суперечок, Маастрихтські рекомендації не розглядають наслідки, зокрема переваги та шкоду, запровадження національних стратегій скринінгу для профілактики раку при низькій поширеності серед населення.

Крім того, скринінг на *H. pylori* для запобігання раку шлунка не відповідає вимогам Всесвітньої організації охорони здоров'я, а саме Інструкції з організації скринінгових програм [21]. З огляду на відсутність тесту з високою прогностичною значимістю реалізація скринінгової стратегії для профілактики раку шлунка серед дітей у Європі чи Північній Америці не є гарантованою, тому не рекомендується неінвазивний скринінг на *H. pylori* в дітей, що належать до демографічних груп, які іммігрували з країн з високою захворюваністю на рак шлунка [3].

Рекомендація 10a. Рекомендується діагностика *H. pylori*-інфекції на основі біопсії шлунка з використанням таких тестів: 1) культуральних або 2) культуральних і молекулярних тестів та 3) гістопатологічного дослідження, яке оцінюється згідно з Сіднейською системою (згода 90 %, рівень доказів високий).

Рекомендація 10b. Для діагностики інфекції *H. pylori* рекомендується проведення щонайменше шести біопсій шлунка (три з тіла і три з антрального відділу) під час ендоскопічного дослідження (згода 100 %, рівень доказів помірний).

У даних рекомендаціях дещо змінені підходи до оцінки гістопатологічної картини, при якій необхідним є застосування оновленої Сіднейської системи і рекомендовано дві біопсії з антрального відділу (одна з задньої і одна з передньої стінки) і дві біопсії з тіла. При цьому у матеріалах консенсусу зазначено, що первинний діагноз інфекції *H. pylori* ставиться на основі принаймні шести біопсій шлунка, при яких оцінюється гістологічна картина, виділення культури, антибіотикограма, також молекулярні тести та швидкий уреазний тест [3].

Настанови ESPGHAN/NASPGHAN підкреслюють важливість ендоскопії в початковій діагностиці інфекції *H. pylori* у дітей. Крім того, діагностика інфекції *H. pylori* включає позитивну культуру або *H. Pylori*-гастрит при гістопатології принаймні з одним іншим позитивним тестом на основі біопсії, таким як швидкий уреазний тест, молекулярними аналізами, якщо вони доступні, включаючи полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) або флуоресцентну гібридизацію пептидних нуклеїнових кислот *in situ* [6]. Культивовані штами *H. pylori* можна використовувати для проведення тестів на чутливість до антибіотиків, результати яких є основою вибору ерадикаційної терапії. Крім того, визначення первинної інфекції не повинно базуватися виключно на неінвазивних тестах (наприклад, сечовиноподібний дихальний тест (УДТ), тест на антиген *H. pylori* в калі, серологічний

тест). Зокрема, відомо, що 13С-УДТ може дати хибно позитивні результати у дітей молодше 6 років через менший об'єм розподілу та різну швидкість виділення вуглекислого газу [14, 22, 23]. Ці діагностичні критерії інфекції *H. pylori* у дітей є відносно суворими і спрямованими на те, щоб уникнути гіпердіагностики хелікобактеріозу, покращуючи точність діагностики. Крім того, серологічні тести не рекомендуються для діагностики інфекції *H. pylori* (як для первинної діагностики, так і для підтвердження ерадикації *H. pylori* у дітей) [6, 24].

Рекомендація 11. Інвазивні методи діагностики *H. pylori* або неінвазивні тести для підтвердження ерадикації рекомендовано проводити через 2 тижні після відміни інгібіторів протонної помпи (ІПП) і через 4 тижні після відміни прийому антибіотиків і солей вісмуту (згода 100 %, рівень доказів помірний).

Ці практичні рекомендації залишаються здебільшого незмінними порівняно з попередніми настановами. Слід пам'ятати, що антибіотики та солі вісмуту можуть пригнічувати ріст бактерій, що може призводити до помилково негативних результатів. Також експерти запевняють, що антациди не впливають на достовірність неінвазивних тестів та якщо кислото-супресивну терапію не можна відмінити протягом 2 тижнів через рецидив симптомів, то перехід на антагоністи H₂-рецепторів з відміною препарату за 2 дні до тестування може покращити чутливість діагностичного тесту.

Рекомендація 12. Рекомендується визначати чутливість до антимікробних препаратів культуральним методом для інфікуючих штамів *H. pylori* за стандартизованою методикою та/або за допомогою ПЛР у режимі реального часу на резистентність до кларитроміцину (CLA) і використовувати відповідне ерадикаційне лікування (згода 80 %, рівень доказів високий).

Дана рекомендація дещо змінена, сучасні дані підтверджують використання молекулярних тестів безпосередньо для виявлення маркерів резистентності з біопсійного матеріалу. Дослідження деталізують виявлення маркерів стійкості до кларитроміцину за допомогою ПЛР у реальному часі у *H. pylori* з ДНК, виділеної з біопсії шлунка з підтвердженням шляхом секвенування або тестування *in vitro* [25, 26]. На жаль, у рутинній клінічній практиці тести на чутливість (молекулярні або культуральні) широко не доступні та дороговартісні.

Рекомендація 13. Не рекомендується використання аналізу калу для молекулярних тестів або посіву на *H. pylori* для виявлення інфекції або визначення чутливості до препарату (згода 100 %, рівень доказів низький).

Що стосується нових підходів, то експерти ESPGHAN/NASPGHAN вважають, що необхідно використовувати оптимальні методи та засоби контролю при виконанні молекулярних аналізів зразків калу, щоб зменшити вплив інгібіторів на методи ампліфікації. Крім того, кал для культури має нижчу чутливість, ніж виявлення антигену.

Рекомендація 14. Для підтвердження ерадикації рекомендується використання одного з таких тестів:

(а) 13С-сечовинний дихальний тест; (б) двоетапний моноклональний аналіз на антиген *H. pylori* у калі (згода 100 %, рівень доказів високий).

Консенсусна рада відмічає, що полегшення симптомів не є показником успішного лікування, тому дана рекомендація не змінилась, і всім дітям, яким призначалась ерадикаційна терапія, повинна проводитись оцінка ефективності терапії надійними тестами, а саме 13С-УДТ та/або моноклональний аналіз на антиген *H. pylori* у калі, що є найбільш надійними тестами, які слід використовувати для оцінки ерадикації *H. pylori*. У випадку ускладненого перебігу виразкової хвороби рекомендовано проведення інвазивного тестування. Водночас потрібно пам'ятати, що 13С-УДТ може давати хибно позитивні результати у дітей віком до 6 років. Двоетапний моноклональний аналіз на антиген у калі має кращі результати, ніж поліклональний кал-антиген-тест або одноетапний імунохроматографічний аналіз калу для виявлення *H. pylori*, який досить часто використовується в рутинній клінічній практиці. Але загалом не бажано використовувати експрес-аналізи калу через нижчу ефективність, ніж лабораторні тести.

Рекомендація 15. Не рекомендується використання тестів на основі антитіл до *H. pylori* у сироватці, цільній крові, слині та сечі та в клінічних умовах (згода 100 %, рівень доказів від помірнього до низького).

Поточні систематичні огляди літературних джерел підтверджують, як і попередні рекомендації, обмежену роль серології в клінічних умовах [27, 28]. Серологічним дослідженням бракує здатності діагностувати активну інфекцію, оскільки антитіла зберігаються з часом. Тести можуть залишатися позитивними місяцями після відповідної терапії та знищення мікроорганізмів.

Рекомендація 16. Не рекомендуються молекулярні тести на *H. pylori* в сироватці, цільній крові, сечі, слині, зубних бляшках і пародонтальних кишнях у клінічних умовах (згода 100 %, рівень доказів від низького до середнього).

Оновлена рекомендація підтверджує нестачу доказів щодо ролі ротової порожнини як резервуару *H. pylori*. Таким чином, молекулярні тести на наявність *H. pylori* в зубних відкладеннях, пародонтальних кишнях або слині не рекомендуються для виявлення *H. pylori* та для оцінки ефективності лікування [29, 30].

Рекомендація 17. Оцінка антихелікобактерної терапії проводиться через 6–8 тижнів після завершення терапії (згода 100 %, рівень доказів помірний).

Рада експертів дещо змінила підходи до оцінки ефективності терапії і в даному консенсусі рекомендує проведення неінвазивних тестів через 6–8 тижнів на відміну від попередніх рекомендацій, де результати рекомендувалося оцінювати через 4 тижні. А позитивний неінвазивний тест на виявлення *H. pylori*, який був проведений пізніше, ніж рекомендований термін (6–8 тижнів) після ерадикаційного лікування, має більший шанс бути спричиненим повторним зараженням, а не неефективністю лікування.

Рекомендація 18a. Рекомендується використання тесту на чутливість до антимікробних препаратів (кларитроміцин) для покращення ефективності ерадикаційної терапії (згода 100 %, рівень доказів помірний).

Рекомендація 18b. Не рекомендується використання кларитроміцину без визначення чутливості до нього (згода 100 %, рівень доказів помірний).

Даний блок рекомендацій є оновленим, і у матеріалах консенсусу зазначено, що при встановленні резистентності до кларитроміцину його не рекомендовано використовувати в складі антихелікобактерної терапії. Навпаки, якщо штам *H. pylori* чутливий до кларитроміцину (визначення культуральним або методом ПЛР), то його можна використовувати в індивідуальній потрійній терапії. Ефективність терапії першої лінії повинна оцінюватись у національних/регіональних центрах.

Рекомендація 19. Не рекомендується використання тесту на чутливість до метронідазолу, адже це не покращує результати ерадикаційної терапії (згода 100 %, рівень доказів низький).

Відомо, що в умовах сьогодення не існує надійного молекулярного діагностичного методу для визначення чутливості до метронідазолу. Експертна група оновила підходи до призначення метронідазолу, а саме на швидкість ерадикації впливає тривалість терапії метронідазолом (мінімум 14 днів) і збільшення дозування (до 30 мг/кг та до 1500 мг на добу) (табл. 1).

Рекомендація 20. Рекомендується потрійна терапія на основі визначення чутливості до антибактеріальних препаратів з використанням високих доз ІПП, високих доз амоксициліну та тривалістю 14 днів, щоб максимізувати швидкість ерадикації (згода 100 %, рівень доказів низький) (табл. 1).

Серед нових підходів хотілося б відмітити концепцію про необхідність більш потужної антисекреторної терапії для підвищення рівня ерадикації, яка підтверджується результатами метааналізу McNicholl та ін., що включав 35 досліджень (5998 пацієнтів) [31]. Таким чином, можна припустити, що найбільш простим для клініциста і одночасно найбільш науково обгрунтованим засобом підвищення ефективності потрійної терапії на сьогодні є модифікація лікування з використанням високих доз ІПП та антибактеріальних препаратів, яка сприяє підвищенню стійкості кларитроміцину та амоксициліну при слабкокісліх значеннях рН у шлунку. На жаль, на сьогодні відсутні наукові дослідження в педіатричній популяції, які б порівнювали різні режими дозування, тому в даному положенні потрібно покладатися на результати з залученням дорослих пацієнтів, які представлені в Маастрихтському консенсусі VI. Що стосується тривалості лікування з урахуванням звіту про аналіз даних 21 000 пацієнтів, включених до Європейського реєстру *H. pylori* (Hp-EuReg), то 14-денна тривалість перевищує 7- і 10-денну [32]. Дотримання терапії

Таблиця 1. Препарати, які застосовуються для ерадикаційної терапії

Препарати	Вага пацієнта, кг	Ранок, мг	Обід, мг	Вечір, мг
Колоїдний субсаліцилат вісмуту ¹	15–24	60	60	60
	25–34	120	60	60
	35–49	120	120	120
	> 50	180	120	120
Інгібітори протонної помпи ²	15–24	20	–	20
	25–34	30	–	30
	35–49	40	–	40
	> 50	40	–	40
Амоксицилін	15–24	500	500	500
	25–34	750	750	750
	35–49	1000	1000	1000
	> 50	1000	1000	1000
Метронідазол	15–24	250	–	250
	25–34	500	–	250
	35–49	500	–	500
	> 50	750	–	750
Кларитроміцин	15–24	250	–	250
	25–34	500	–	250
	35–49	500	–	500
	> 50	500	–	500
Тетрациклін	> 8 років — 25–50 мг/кг/добу (максимум 3 г/добу) кожні 6 годин			

Примітки: ¹ — дозування вісмуту субсаліцилату становить для < 10 років 262 мг на 4 прийоми на добу; для > 10 років — 524 мг на 4 прийоми на добу; ² — дози інгібіторів протонної помпи не є еквівалентними. Езомепразол менш схильний до деградації швидкими метаболізаторами з відповідними поліморфізмами цитохрому, тому йому можна надавати перевагу, якщо він доступний.

має вирішальне значення для оптимізації ерадикації та зниження ризику індукції резистентності до антибіотиків [33, 34]. Тому значимим завданням лікаря є пояснення про важливість дотримання протоколу лікування для успішної ерадикації.

Рекомендація 21. Рекомендується потрійна терапія під контролем визначення чутливості до антимікробних препаратів замість послідовної потрійної терапії (згода 100 %, рівень доказів низький).

При обговоренні даного положення можемо зазначити, що послідовна потрійна терапія супроводжується підвищеним ризиком індукції антибіотикорезистентності, порушенням мікробіоти, наявністю небажаних явищ та зниженням комплаєнсу.

Дослідження, проведене в педіатричній популяції, продемонструвало, що послідовна терапія мала нижчий рівень ерадикації у інфікованих дітей, ніж потрійна терапія для чутливих до кларитроміцину штамів (90 % проти 100 %) [35]. Проте в тайванському дослідженні у дітей 14-денна послідовна терапія (омепразол і амоксицилін протягом 5 днів, потім 5 днів лікування омепразолом, кларитроміцином та метронідазолом) була ефективнішою, ніж 7-денна потрійна терапія (97 % проти 80 % ерадикації). Стійкість до кларитроміцину була обернено пропорційною до успіху ерадикації (OR = 0,017, $p < 0,001$) [36]. Підкреслюючи важливість підходу до антимікробної чутливості для вибору терапії, Чжоу та ін. порівняли чотири 14-денні схеми ерадикаційної терапії у дітей — стандартну потрійну терапію, послідовну терапію, квадротерапію на основі вісмуту, що містить амоксицилін, а також супутню терапію [37]. Квадротерапія на основі вісмуту була кращою, ніж потрійна терапія, хоча послідовна терапія та супутня терапія за ефективністю не перевершували потрійну терапію. Однак потрійна терапія, розроблена з урахуванням сприйнятливості до кларитроміцину, була кращим варіантом за рахунок зниження побічних ефектів.

Рекомендація 22. Рекомендовано використання квадротерапії на основі вісмуту (вісмут, ІПП, АМО, МЕТ) як емпіричної ерадикаційної терапії першої лінії за відсутності визначення чутливості до антимікробних препаратів (згода 100 %, рівень доказів низький).

Експерти ESPGHAN/NASPGHAN змінили підходи до емпіричної ерадикаційної терапії першої лінії. Тому в рекомендаціях консенсусу в якості емпіричної терапії рекомендована комбінація препаратів вісмуту з ІПП, амоксициліном та метронідазолом. Дана схема має подібні побічні ефекти порівняно з потрійною терапією. Тривалість лікування повинна становити 10–14 днів.

У педіатричній практиці недостатньо досліджень щодо протоколів ерадикації на основі вісмуту. Ерадикація для схем, що містять вісмут, становила 82 % і 86 %. Додаванням пробіотиків до схем ерадикації було запропоновано покращити прихильність і зменшити побічні ефекти. Останні педіатричні рекомендації опублікували два метааналізи з використанням пробіотиків під час лікування [38, 39]. Однак через неоднорідність пробіотиків (введення та різні режими дозування) досить важко для дітей надати конкрет-

ні рекомендації щодо пробіотикотерапії. Як відомо, на ефективність ерадикації *H. pylori* впливають різні фактори, зокрема комплаєнс пацієнта, кислотність шлунка, контамінація слизової оболонки хелікобактеріями, характеристика штамів *H. pylori*, резистентність до антибіотиків. Безумовно, найбільш важливим фактором є резистентність *H. pylori* до антибіотиків.

Рекомендація 23а. Рекомендується використання потрійної терапії з кларитроміцином (якщо штам чутливий до кларитроміцину) і метронідазолом протягом 14 днів, якщо є підтверджена алергія на пеніцилін (згода 100 %, рівень доказів низький).

Рекомендація 23б. Рекомендується використання вісмут-потрійної терапії з тетрацикліном у підлітків, якщо штам резистентний до кларитроміцину і підтверджено алергію на пеніцилін (згода 100 %, рівень доказів дуже низький).

Внаслідок підвищення антибіотикорезистентності ерадикація інфекції стикається з дедалі більшими проблемами, тому необхідна розробка нових методів лікування. У даному консенсусі конкретизовано алгоритм лікування при підтвердженні алергії на амоксицилін. Також вказано протоколи ерадикації з переликом разових доз, частоти і тривалості прийому конкретних антимікробних препаратів (табл. 1). Порівнюючи різні схеми і підходи до ерадикації, хотілося б відмітити збільшені дозування антибактеріальних препаратів та ІПП в оновлених рекомендаціях.

Попри жорсткі вимоги до первинного діагнозу, призначення терапії, схем і режимів дозування, алгоритмів лікування *H. pylori*, все ж потрібно пам'ятати, що поширеність і тяжкість *H. pylori*-асоційованих захворювань у дітей є нижчою, ніж у дорослих. Ураховуючи ці відмінності, у настановах ESPGHAN/NASPGAN не рекомендовано застосовувати стратегію «тестуй і лікуй» [3, 14, 40, 41]. Першочергово лікар повинен виявити причини абдомінальних симптомів, а не призначати діагностику *H. pylori* [3, 14]. Вибір методу діагностики *H. pylori* у дітей, зокрема у нашій країні, є доволі складним, тому що представлений широкий спектр тестів, які базуються на різних принципах, а саме уреазний дихальний тест, який пропонує більшість медичних закладів, не є 13С-сечовинним дихальним тестом, що рекомендований міжнародними настановами та проводиться в обмеженій кількості лікувальних установ. Аналогічно і двоетапний моноклональний антиген *H. pylori* в калі, який рекомендований для підтвердження інфекції, не зовсім відповідає нашим можливостям сьогодення і не може вірогідно збігатися з результатами аналізу калу для виявлення *H. pylori* на основі імунохроматографічного методу. Тобто все ж досить часто на практиці лікарі діагностують *H. pylori* за допомогою невідповідних тестів, що призводить до гіпердіагностики та необгрунтованого призначення ерадикаційної терапії.

Однією з найбільш актуальних проблем сьогодення залишаються питання антибіотикорезистентності, контроль за якою передбачає моніторинг чутливості до антибактеріальних препаратів, впровадження яко-

го дозволить підвищити ефективність терапії та зменшити побічні ефекти.

Отже, на сучасному етапі оновлені спільні рекомендації ESPGHAN/NASPGHAN для лікування інфекції *Helicobacter pylori* у дітей та підлітків повинні розглядатись як джерело вибору методу діагностичної та лікувальної тактики при хелікобактеріозі у дітей. Настанови, які ґрунтуються на доказах, дають практикуючому лікарю різні варіації підходів до ведення пацієнтів з хелікобактер-асоційованими захворюваннями з урахуванням можливостей закладів охорони здоров'я та регіональних особливостей. Таким чином, представлені міжнародні рекомендації, як правило, потребують адаптації для більш широкого впровадження в національних закладах охорони здоров'я, висвітлені в них положення не повинні обмежувати лікаря, а рішення про дослідження та лікування хелікобактерної інфекції у дітей має ґрунтуватися на забезпеченні користі для пацієнта.

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

Внесок авторів. І.М. Несіна — концепція дослідження, аналіз даних, написання тексту; Т.О. Крючко — концепція дослідження, аналіз та редагування тексту; О.А. Пода — написання тексту; Л.М. Бубир — збирання й обробка матеріалів; О.Я. Ткаченко, С.І. Литус — опрацювання літературних джерел.

Список літератури

- Zabala Torres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, Orellana-Manzanao A, George S, Torres JP, O'Ryan M. Review: Prevalence and dynamics of *Helicobacter pylori* infection during childhood. *Helicobacter*. 2017 Oct 22(5). doi: 10.1111/hel.12399. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28643393.
- Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics*. 2010 Mar;125(3):e651-69. doi: 10.1542/peds.2010-0941. Epub 2010 Feb 15. PMID: 20156901.
- Homan M, Jones NL, Bontems P, Carroll MW, Czinn SJ, Gold BD, Goodman K, Harris PR, Jerris R, Kalach N, Kori M, Megraud F, Rowland M, Tavares M; on behalf of ESPGHAN/NASPGHAN. Updated joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents (2023). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Sep;79(3):758-785. doi: 10.1002/jpn.3.12314. Epub 2024 Aug;15. PMID: 39148213.
- Burgard M, Kotilea K, Mekhael J, Miendje-Deyi VY, De Prez C, Vanderpas J, et al. Evolution of *Helicobacter pylori* associated with gastroduodenal ulcers or erosions in children over the past 23 years: Decline or steady state? *Helicobacter*. 2019 Oct;24(5):e12629. doi: 10.1111/hel.12629. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31282120.
- Wang S, Younus O, Rawat D, Naik S, Giles E, Meadows N, Croft NM. Clinical Presentation and Outcomes of Diagnostic Endoscopy in Newly Presenting Children With Gastrointestinal Symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jun;66(6):876-881. doi: 10.1097/MPG.0000000000001864. PMID: 29261528.
- Aydin M, Niggeschmidt J, Ballauff A, Wirth S, Hensel K. Common indications and the diagnostic yield of esophagogastroduodenoscopy in children with gastrointestinal distress. *Klin Pediatr*. 2019;231(1):21-27.
- Reedy RA, Filipp SL, Gurka MJ, Shenoy A, Davis MK. Utility of esophagogastroduodenoscopy in the evaluation of uncomplicated abdominal pain in children. *Glob Pediatr Health*. 2019;6:2333794X1989834.
- Berger TD, Soffer S, Vurzel-Harel T, et al. The yield of upper gastrointestinal endoscopy at a pediatric tertiary care center. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(3):164-168.
- Yu Y, Zhu S, Li P, Min L, Zhang S. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a crosstalk between upper and lower digestive tract. *Cell Death Dis*. 2018;9(10):961.
- Castañó-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS, Mitchell HM. Dual role of *Helicobacter* and *Campylobacter* species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(2):235-249.
- Shirzad-Aski H, Besharat S, Kienesberger S, et al. Association between *Helicobacter pylori* colonization and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(5):380-392.
- Kori M, Daugule I, Urbonas V. *Helicobacter pylori* and some aspects of gut microbiota in children. *Helicobacter*. 2018;23:e12524.
- Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):773-779.
- Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):991-1003.
- Park JY, Herrero R. Recent progress in gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021 Mar-Apr;50-51:101733. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101733. Epub 2021 Feb;18. PMID: 33975687.
- de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e180-e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31862245.
- Choi JJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, Joo J. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med*. 2020 Jan 30;382(5):427-436. doi: 10.1056/NEJMoa1909666. PMID: 31995688.
- Kato S, Shimizu T, Toyoda S, Gold BD, Ida S, Ishige T, Fujimura S, Kamiya S, Konno M, Kuwabara K, Ushijima K, Yoshimura N, Nakayama Y. Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. The updated JSPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Pediatr Int*. 2020 Dec;62(12):1315-1331. doi: 10.1111/ped.14388. PMID: 32657507; PMCID: PMC7839701.
- Tarasenko LM, Neporada KS, Klusha V. Stress-protective effect of glutapyrone belonging to a new type of amino acid-containing 1,4-dihydropyridines on periodontal tissues and stomach in rats with different resistance to stress. *Bull Exp Biol Med*. 2002 Apr;133(4):369-71. doi: 10.1023/a:1016250121896.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut*. 2007;56(6):772-781.
- Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *Can Med Assoc J*. 2018;190(14):e422-e429.
- Amlashi FI, Norouzi Z, Sohrabi A, Shirzad-Aski H, Norouzi A, Ashkbari A, Gilani N, Fatemi SA, Besharat S. A systematic review and meta-analysis for association of *Helicobacter pylori* colonization and celiac disease. *PLoS One*. 2021 Mar 3;16(3):e0241156. doi: 10.1371/journal.pone.0241156. PMID: 33657108; PMCID: PMC7928511.
- Darma A, Nugroho BST, Yoanna V, Sulistyani I, Athiyyah AF, Ranuh RG, Sudarmo SM. Comparison of *Helicobacter pylori* stool anti-

- gen, salivary IgG, serum IgG, and serum IgM as diagnostic markers of *H. pylori* infection in children. *Iran J Microbiol.* 2019 Jun;11(3):206–211. PMID: 31523403; PMCID: PMC6711868.
24. Kalach N, Misak Z, Bontems P, Kori M, Homan M, Cabral J, et al. on behalf the ESPGHAN–*Helicobacter pylori* Special Interest Group (ESPGHAN–*H. pylori*–SIG). Systematic Review and Meta-analysis of Histological Gastric Biopsy Aspects According to the Updated Sydney System in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jan 1;74(1):13–19. doi: 10.1097/MPG.0000000000003259. PMID: 34338237.
25. Albasha AM, Elnosh MM, Osman EH, Zeinalabdin DM, Fadl AAM, Ali MA, Altayb HN. *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene A2142G, A2143G, T2182C, and C2195T mutations associated with clarithromycin resistance detected in Sudanese patients. *BMC Microbiol.* 2021 Feb 3;21(1):38. doi: 10.1186/s12866-021-02096-3. PMID: 33535966; PMCID: PMC7856789.
26. Gastli N, Allain M, Lamarque D, Abitbol V, Billoët A, Collobert G, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in a Routine Testing Workflow: Effect of Bacterial Load and Virulence Factors. *J Clin Med.* 2021 Jun 23;10(13):2755. doi: 10.3390/jcm10132755. PMID: 34201588; PMCID: PMC8268826.
27. Elbehiry A, Marzouk E, Aldubaib M, Abalkhail A, Anagreyah S, Anajirih N, et al. *Helicobacter pylori* Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic, Therapeutic and Control Challenges. *Antibiotics (Basel).* 2023 Jan 17;12(2):191. doi: 10.3390/antibiotics12020191. PMID: 36830102; PMCID: PMC9952126.
28. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 2016 Nov–Dec 88(6):70–5. doi: 10.15407/ubj88.06.070.
29. Aksit Bicak D, Akyuz S, Kiratlı B, Usta M, Urganci N, Alev B, Yarat A, Sahin F. The investigation of *Helicobacter pylori* in the dental biofilm and saliva samples of children with dyspeptic complaints. *BMC Oral Health.* 2017 Mar 21;17(1):67. doi: 10.1186/s12903-017-0361-x. PMID: 28327128; PMCID: PMC5361728.
30. Aksit-Bicak D, Emekli-Alturfan E, Ustundag UV, Akyuz S. Assessment of dental caries and salivary nitric oxide levels in children with dyspepsia. *BMC Oral Health.* 2019 Jan 11;19(1):11. doi: 10.1186/s12903-018-0707-z. PMID: 30634964; PMCID: PMC6329182.
31. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012 Sep;36(5):414–25. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x. Epub 2012 Jul 15. PMID: 22803691.
32. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, et al. Hp-EuReg Investigators. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut.* 2021 Jan;70(1):40–54. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321372. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32958544.
33. Bassetti S, Tschudin-Sutter S, Egli A, Osthoff M. Optimizing antibiotic therapies to reduce the risk of bacterial resistance. *Eur J Intern Med.* 2022 May;99:7–12. doi: 10.1016/j.ejim.2022.01.029. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35074246.
34. Iwańczak B, Borys-Iwanicka A, Biernat M, Gościński G. Assessment of sequential and stand treatment of *Helicobacter pylori* infection in children dependent on bacteria sensitivity to antibiotics. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(4):701–708.
35. Ali A, AlHussaini KI. *Helicobacter pylori*: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies. *Microorganisms.* 2024 Jan 22;12(1):222. doi: 10.3390/microorganisms12010222. PMID: 38276207; PMCID: PMC10818838.
36. Su DJ, Chang MH, Yang JC, Ni YH, Hsu HY, Wu JF. Fourteen day sequential therapy is superior to 7-day triple therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* infected children. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(1 pt 1):202–209.
37. Zhou Y, Ye Z, Wang Y, et al. Comparison of four different regimens against *Helicobacter pylori* as a first-line treatment: a prospective, cross-sectional, comparative, open trial in Chinese children. *Helicobacter.* 2020;25(2):e12679.
38. Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, Li ZY. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2019;178(1):7–16.
39. Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, Zhou X. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016 Oct 10;11(10):e0163743. doi: 10.1371/journal.pone.0163743. PMID: 27723762; PMCID: PMC5056761.
40. Kotilea K, Mekhael J, Salame A, Mahler T, Miendje-Deyi VY, Cadranel S, Bontems P. Eradication rate of *Helicobacter pylori* infection is directly influenced by adherence to therapy in children. *Helicobacter.* 2017 Aug;22(4). doi: 10.1111/hel.12383. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28303625.
41. Kakiuchi T. Important Recommendations Regarding the Test-and-Treat Strategy for *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Inquiry.* 2024 Jan–Dec;61:469580231222649. doi: 10.1177/00469580231222649. PMID: 38164932; PMCID: PMC10762879.

Отримано/Received 04. 10.2024

Рецензовано/Revised 13. 10.2024

Прийнято до друку/Accepted 24. 10.2024

Information about authors

Inna M. Nesina, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: i.nesina@pdmu.edu.ua; phone: +380 (50) 600-47-08, +380 (532) 60-64-91; <https://orcid.org/0000-0003-1514-2434>

Tetyana O. Kryuchko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: drkryuchko@gmail.com; fax: +380 (532) 60-64-91; phone: +380 (50) 327-70-23; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

Olha A. Poda, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: olha.poda@gmail.com; phone: +380 (66) 788-47-98; <https://orcid.org/0000-0002-2314-8628>

Liudmyla M. Buby, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: lyudmila.buby@ukr.net; phone: +380 (99) 795-55-74; <https://orcid.org/0000-0001-9736-3593>

Olha Ya. Tkachenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: kolga5@gmail.com; phone: +380 (50) 614-74-52; <https://orcid.org/0000-0002-9976-6430>

Svitlana I. Lytus, Assistant, Department of Pediatrics 2, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: svetayamoshevich@gmail.com; phone: +380 (66) 622-69-10; <https://orcid.org/0009-0001-1944-1485>

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. I.M. Nesina — research concept, data analysis, text writing; T.O. Kryuchko — concept of research, analysis and text editing; O.A. Poda — writing text; L.M. Buby — collection and processing of materials; O.Ya. Tkachenko, S.I. Lytus — processing of literary sources.

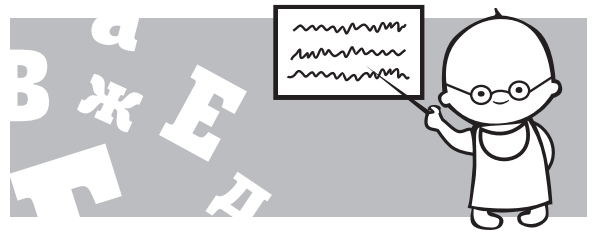
I.M. Nesina, T.O. Kryuchko, O.A. Poda, L.M. Bubyr, O.Ya. Tkachenko, S.I. Lytus
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

***Helicobacter pylori* in children: modern aspects of diagnosis and treatment in the light of the latest international recommendations**

Abstract. Despite the development of modern medical science, the problem of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter pylori*-associated diseases has remained relevant in recent decades. Current research is focused on studying the role of *Helicobacter pylori* in the etiology and pathogenesis of various diseases and the search for optimal schemes of eradication therapy. The issues of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in childhood are the most controversial at the present stage. Therefore, the purpose of our work was to review and evaluate new approaches to the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*, which are published in the Updated joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents (2023). The unsatisfactory results of classical eradication therapy schemes, growing antibiotic resistance, and the ever-changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children are the factors that formed the basis of the decision to update the guidelines of the European and North American Societies for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. The change in views and positions in line with the evidence-based medicine set out in the Maastricht VI Consensus was the basis for the revision of the recommendations for children, which were formulated and published in the Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutri-

tion in May 2024. The updated consensus contains recommendations that are supported by scientific evidence and those remained unchanged, including: gastric or duodenal ulcer is still a clear and unambiguous indication for *Helicobacter pylori* eradication, children with functional illnesses should not be screened for *Helicobacter pylori*. The experts also reviewed a number of provisions and made changes to the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*, namely testing for *Helicobacter pylori* is not recommended when determining the causes of chronic immune thrombocytopenic purpura and in the initial examination of patients with iron deficiency anaemia and short stature; invasive testing for *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel diseases, celiac disease and eosinophilic esophagitis is not indicated as well. When prescribing treatment, sensitivity to antibacterial drugs should be considered, and if it cannot be determined, regimens with clarithromycin to be avoided. The review of the updated guidelines is aimed at familiarising practitioners with the principles of quality practice at the European level and improving the efficiency of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* in children, taking into account regional opportunities.

Keywords: *Helicobacter pylori*; children; diagnosis; treatment; eradication therapy; clinical guidelines



Іванців В.А.^{1,2}, Няньковський С.Л.², Ющик Л.В.², Няньковська О.С.², Тумак І.М.³,
Кочеркевич Т.О.¹, Юрків О.В.¹, Кочеркевич О.Н.⁴

¹ВП «Лікарня Святого Миколая», Перше територіальне медичне об'єднання міста Львова, м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

³ВП «Лікарня Святого Пантелеймона», Перше територіальне медичне об'єднання міста Львова,
м. Львів, Україна

⁴Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів, Україна

Сторонні тіла верхніх відділів травного каналу в дітей, сучасні підходи до видалення. Клінічний випадок

Резюме. Актуальність. Проблема надання невідкладної допомоги дітям, які ковтають гострі сторонні предмети, залишається актуальною і знаходиться в площині вирішення таких питань: у які терміни надається така допомога, який пошуковий алгоритм визначення характеру стороннього тіла (СТ) і які методичні аспекти техніки проведення самої маніпуляції лікарем-ендоскопістом. **Мета:** удосконалення методики видалення фіксованого гостро-колючого предмета зі стравоходу в дітей. **Матеріали та методи.** У статті описаний клінічний випадок ендоскопічного видалення розкритої шпильки довжиною 2 см гострим кінцем догори з вклиненням у першому фізіологічному звуженні стравоходу. **Результати.** Ендоскопічна операція видалення гостро-колючого стороннього тіла з вклиненням в стравоході проводилась в три етапи. Перший етап складався з послідовного та безпечного опускання розкритої шпильки в шлунок для її переорієнтації гострим кінцем донизу для уникнення пошкодження стінок кардії стравоходу та його гирла на виході. Другий етап полягав у розвертанні та переорієнтації голівки шпильки гострим кінцем донизу. Третій етап — безпечна й надійна фіксація СТ гострим кінцем донизу та його повільне виведення назовні. **Висновки.** Обстеження й лікування хворих дітей з підозрою на СТ верхніх відділів травного каналу повинно здійснюватися в екстреному порядку в умовах хірургічного відділення спеціалізованого багатопрофільного стаціонару. Оптимальною є централізація такої допомоги в одній установі області з відповідним забезпеченням її спеціалізованим обладнанням та інструментарієм. Будь-яке виявлене в просвіті верхніх відділів травного каналу СТ повинно бути видаленим, по змозі, за допомогою гнучкої ендоскопії. Для діагностики характеру СТ і вивчення причини фіксації його в просвіті необхідне поєднання рентгенологічного й ендоскопічного методів дослідження. З метою мінімізації ризику перфорації стінки порожнистого органа ендоскопічне втручання в дітей слід обов'язково проводити під загальним знечуженням в умовах операційної. Застосування гнучких ендоскопів відповідного типу з урахуванням вікових анатомо-фізіологічних особливостей мінімізує травматизацію стінок стравоходу і зводить до мінімуму ризик перфорації стінки порожнистого органа.

Ключові слова: сторонні тіла; діти; стравохід; ендоскопія; невідкладна допомога

Вступ

Проблема надання невідкладної допомоги дітям, які ковтають гострі сторонні предмети, залишається актуальною і знаходиться в площині вирішення наступних питань: у які терміни надається така допомо-

га, який пошуковий алгоритм визначення характеру стороннього тіла (СТ) і які методичні аспекти техніки проведення самої маніпуляції лікарем-ендоскопістом. Поряд з тим лікуючий лікар повинен враховувати цілу низку обтяжуючих факторів перебігу випадку проков-

тування СТ: наявність загрозливих симптомів вклинення або міграції СТ за межі просвіту органа, загрозу пошкодження магістральних судин з ризиком виникнення тяжкої кровотечі; визначати відповідність розміру СТ та діаметра верхніх відділів травного каналу в дітей, особливо так званих вузьких ділянок, враховувати анатомо-фізіологічні особливості їх будови в процесі екстракції СТ під час проведення операції з його видалення; враховувати технічні можливості, наявність в арсеналі лікаря-ендоскопіста різного типу маніпуляторів, які гарантують надійне захоплення й безпечне видалення СТ з мінімальними ризиками пошкодження слизової. Не останню роль відіграє досвід лікаря-ендоскопіста щодо володіння методиками видалення СТ залежно від типу і характеру його будови [1–3].

Проблема заковтування сторонніх тіл у дітей, згідно зі статистичними даними за останнє десятиліття, залишається актуальною [3–5]. Кількість випадків проковтування СТ не зменшується, а випадки гострих СТ мають стійку тенденцію до збільшення. Піковий рівень проковтнутих СТ спостерігається в молодшій віковій групі дітей віком від 6 місяців до 6 років [6–12].

Загальний підхід до ендоскопічного видалення СТ має враховувати його тип (харчові продукти, батарейки, магніти, гострі й тупі предмети, пакети з наркотичними засобами тощо), розмір, симптоми, час, що минув від моменту потрапляння СТ в організм, імовірне місце розташування СТ у травному каналі, будь-яку підозру на obturaцію тощо [7, 8].

Ендоскопічне видалення СТ обов'язково проводиться в кожного пацієнта з наявними симптомами знаходження гострого чи тупого СТ у травному каналі. Актуальним є стандартний підхід до реанімації — відновлення прохідності дихальних шляхів, дихання та кровообігу. Якщо наявна слинотеча і пацієнт не в змозі проковтнути слину, існує ризик аспірації. При знаходженні СТ в проксимальному відділі стравоходу необхідно забезпечити захист дихальних шляхів, тому видалення СТ потрібно проводити під епідуральною анестезією [2].

Попередньо проведені серії ендоскопічних досліджень показали, що 80 % або більше СТ виходять природним шляхом без необхідності будь-якого втручання. Найбільша група ризику з вклинення СТ, а також obturaції просвіту — це діти молодшої вікової групи від 6 місяців до 6 років.

Для вирішення питання доцільності ендоскопічного втручання і визначення термінів його проведення мають значення такі моменти: вік пацієнта, його зріст і вага, тип і форма проковтнутого предмета, його розташування, клінічні симптоми та час, який минув після проковтування. Загалом виділяють такі терміни проведення ендоскопічного видалення СТ: невідкладна ендоскопія (менше за 2 год з моменту потрапляння СТ), термінова ендоскопія (менше за 24 год з моменту проковтування) і планова ендоскопія (понад 24 год з моменту проковтування). Симптоми, спричинені потраплянням СТ у травний канал, можуть бути різними: блювання, слинотеча, дисфагія, одиофагія, відчуття грудки в горлі, а також виникають респіраторні симп-

томи — кашель, стридор і ядуха. Деякі діти можуть бути цілком безсимптомними [3, 4, 7, 10, 13].

Слід також пам'ятати, що оцінка наявності перитоніту або обструкції тонкої кишки повинна відбуватися в будь-якому випадку потрапляння СТ у травний канал, і в таких ситуаціях ендоскопія не повинна затримувати хірургічну консультацію, проте одночасне її проведення може доповнити хірургічний підхід [14–16].

З метою встановлення попереднього діагнозу проводиться X-променеве обстеження, що дозволяє підтвердити місце розташування, розмір, форму і кількість проковтнутих СТ і може допомогти виключити аспірацію об'єктів [12, 17]. Рентгенограми виявляють більшість рентгенконтрастних СТ, проте рентгеннегативні СТ зустрічаються також досить часто, що обмежує надійність рентгенографії для попередньої діагностики [5]. Рибні кістки, дерево, пластик і тонкі металеві предмети є одними з найпоширеніших рентгеннегативних об'єктів [4, 7, 12, 16]. Тонкі фрагменти алюмінію, такі як висувні або вставні металеві вушка для відкривання консервних банок, є предметами з відносно високою рентгеннегативністю [11]. За необхідності проводиться рентгенографія шиї, грудної клітки, черевної порожнини та органів малого таза у двох проєкціях. Окрім локалізації рентгенконтрастних об'єктів, слід оцінювати наявність вільного повітря в середостінні й черевній порожнині. Контрастне обстеження, як правило, не повинно проводитись у пацієнта з підозрою на проксимальну перешкоду в стравоході через ризик бронхоаспірації. Крім того, непрозорі контрастні речовини, такі як барій, обволікають стороннє тіло та слизову оболонку стравоходу та шлунка, ускладнюючи наступну ендоскопію, а гастрографін є гіпертонічною контрастною речовиною, яку не слід застосовувати через можливість виникнення хімічного пневмоніту при аспірації.

Комп'ютерна томографія може розглядатися як метод обстеження для виявлення рентгеннеконтрастних СТ травного каналу в дітей в окремих випадках з урахуванням ризику їх променевого опромінення. Магнітно-резонансна томографія не допомагає виявляти СТ [6, 16].

Клінічно стабільні пацієнти без симптомів проксимальної обструкції не потребують невідкладної ендоскопії, оскільки СТ зазвичай виходить самостійно. Проте навіть у безсимптомних дітей вклинені СТ повинні бути видалені в терміновому порядку (до 24 год з моменту проковтування), оскільки будь-яка затримка зменшує імовірність успішного видалення і збільшує ризик ускладнень, включно з ризиком перфорації [3, 12, 18].

Що стосується заковтування дітьми гострих предметів, є багато повідомлень, які показують залежність частоти і типу заковтнутих гострих предметів від культурних та екологічних чинників [19–21]. У родинях, де риба входить в основний раціон і вводиться на ранніх етапах життя, спостерігаються випадки заковтування рибних кісток дітьми молодшої вікової групи [22]. Якщо проковтнуте СТ знаходиться у верхній або середній третині стравоходу, спостерігаються такі поширені симптоми, як біль, дисфагія, одиофагія, слинотеча.

Значний відсоток пацієнтів, однак, залишаються безсимптомними впродовж тижнів, як наслідок, описані випадки відтермінованої перфорації кишок, екстралюмінальної міграції, абсцесу, перитоніту, утворення нориць, апендициту, проникнення в печінку, сечовий міхур, серце і легені та пошкодження загальної сонної артерії. Найчастіше перфорація відбувається в ілеоцекальному відділі кишечника, проте вона може виникати також у стравоході, воротарі, в місці переходу першої частини дванадцятипалої кишки в другу та в товстій кишці. Частота ускладнень вища у хворих з наявними симптомами, але пізньою діагностикою (лише через 48 год після потрапляння СТ у травний канал), а також при заковтуванні рентгеннегативного стороннього тіла [4, 7, 10, 14, 18–21, 23, 24]. Зубочистки й кістки, які заковтуються, є найпоширенішими СТ, що призводять до перфорації, і вимагають хірургічного видалення [16, 25, 26].

Пацієнти з підозрою на проковтування гострих предметів повинні бути обстежені з метою визначення місця розташування СТ. Багато гострих колючих предметів не видно на рентгенограмі, тому після X-променевого обстеження з негативним результатом слід проводити ендоскопію за наявності високого індексу підозри на проковтування СТ.

Ріжучо-колючі предмети, що знаходяться в стравоході, потребують невідкладного видалення через потенційно високий ризик перфорації та міграції предмета. Пряма ларингоскопія — це можливість видалення предметів, які знаходяться у надгортаннику або над ним. Якщо пряма ларингоскопія не була успішною або якщо предмет знаходиться нижче від цієї ділянки, проводиться гнучка ендоскопія.

Гостро-ріжучі предмети, які знаходяться в шлунку чи в проксимальній частині дванадцятипалої кишки, повинні бути видалені [12, 14], але якщо вони пройшли дванадцятипалу кишку, проводиться ендоскопія, якщо це можливо, або вирішується питання про хірургічне втручання в симптомних пацієнтів.

Якщо в безсимптомного пацієнта обирається спостереження, а не видалення, таке спостереження по-

винно проводитись в стаціонарі з щоденним рентгенологічним оглядом черевної порожнини. Пацієнтів потрібно попередити про необхідність негайно повідомляти про виникнення болю в животі, блювання, тривале підвищення температури, криваве блювання або чорні дьогтеподібні випорожнення [12, 22]. Встановлено, що середній час проходження СТ, проковтнутого дитиною, становить 3,6 дня, а середній час проходження гострого СТ від моменту ковтання до виникнення перфорації становить 10,4 дня [10, 22]. Якщо на серії контрольних рентгенограм СТ за 3 дні не просунулося до виходу або якщо пацієнт стає симптомним, може постати питання про хірургічне видалення СТ [2, 10, 12, 18, 20].

Щодо обладнання для видалення СТ: вважається, що гнучка ендоскопія з використанням сіток для витягання (кошиків), поліпектомічних петель і маніпуляторів типу «зуби щура» є ефективною та безпечною процедурою з високим рівнем успішності. Для захисту стравоходу і кардії у випадку видалення гострих СТ необхідна наявність латексного конуса і зовнішніх трубок (overtubes).

Клінічний випадок

У приймальне відділення міської дитячої клінічної лікарні м. Львова надійшла 5-місячна дівчинка. З анамнезу відомо, що декоративний ланцюжок з хрестиком, що прикрашав дитину як оберег, фіксувався за допомогою шпильки. У якийсь момент шпилька розкрилася і була проковтнута дитиною. Невідкладно була викликана бригада швидкої допомоги. На рентгенограмах у 2 проєкціях була виявлена розкрита шпилька довжиною 2 см гострим кінцем догори з вклиненням в першому фізіологічному звуженні стравоходу.

Ризик перфорації стінки стравоходу оцінювався як високий за рахунок невідповідності діаметра стравоходу та розкритої і вклиненої гострої частини шпильки з безпосереднім розташуванням колючої частини біля магістральних судин. Тому анестезіологом одразу була проведена відповідна седация пацієнта для уникнення ризику перфорації до моменту початку ендоскопічної

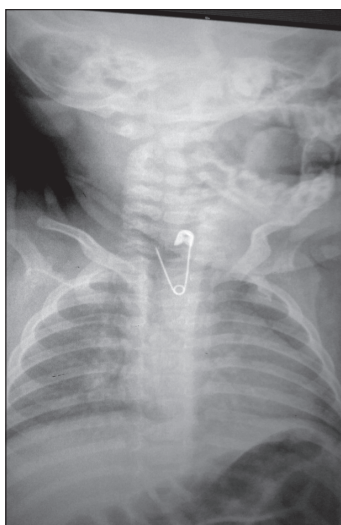


Рисунок 1. Рентген: пряма проєкція

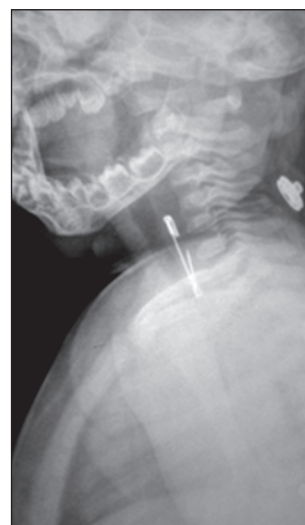


Рисунок 2. Рентген: бокова проєкція



Рисунок 3. Порівняльний розмір стороннього тіла

операції з видалення СТ. Консиліум з трьох ендоскопістів прийняв рішення провести ендоскопічну операцію в три етапи. Перший етап складався з послідовного й безпечного опускання розкритої шпильки в шлунок для її переорієнтації гострим кінцем донизу для уникнення пошкодження стінок кардії стравоходу та його гирла на виході, оскільки видалення СТ відкритим гострим кінцем догори було небезпечним, з безумовним неконтрольованим ризиком перфорації стінок стравоходу. Другий етап, не менш важливий, полягав у розвертанні й переорієнтації голівки шпильки гострим кінцем донизу. Цей етап був найскладнішим, оскільки розкритий гострий кінець стороннього тіла становив небезпеку для множинних артерій шлунка, що живлять велику кривизну шлунка. Третій етап полягав в безпечній та надійній фіксації СТ гострим кінцем донизу та його повільному виведенні назовні.

Операція проводилась надсучасним відеоендоскопом експертного класу Pentax ERK-i7000 та робочим тілом неонатального відеоезофагогастроуденоскопа діаметром 5,4 мм з інструментальним каналом діаметром 1,9 мм для маніпуляторів. Для здійснення всіх етапів ендоскопічної операції був використаний маніпулятор «шурячий зуб». Анестезіологічний супровід забезпечувався досвідченим анестезіологом за допомогою керованої штучної вентиляції легень з інтубацією та міорелаксацією. Лише на етапі опускання стороннього тіла з стравоходу до шлунка виникли незначні пошкодження слизової стравоходу без ознак кровотечі з підслизових венозних та артеріальних сплетінь. На другому етапі розворот СТ здійснювався як за допомогою перепозиціонування тіла дитини, так і додатковими рухами маніпулятором. Захоплення стороннього тіла за головну частину шпильки дозволило безпечно провести його видалення без пошкодження стінок органів.

Успіх проведення даної складної ендоскопічної операції був обумовлений об'єднанням зусиль ендоскопістів, анестезіологів, рентгенологів і швидким прийняттям рішення згідно з тими настановами, які розглядалися нами на початку публікації. Це дозволило уникнути складної хірургічної операції з можли-

вими важкими післяопераційними наслідками і врятувати дитину від можливих загроз перфорації стінки стравоходу і шлунка.

Висновки

Отже, потрапляння СТ у травний канал у дітей — досить поширене явище з тенденцією до збільшення за останні роки. Обстеження й лікування хворих дітей з підозрою на СТ верхніх відділів травного каналу повинно здійснюватися в екстреному порядку в умовах хірургічного відділення спеціалізованого багатопрофільного стаціонару. Оптимальною є централізація такої допомоги в одній установі області з відповідним забезпеченням її спеціалізованим обладнанням та інструментарієм. Будь-яке виявлене в просвіті верхніх відділів травного каналу СТ повинно бути видаленим, по змозі, за допомогою гнучкої ендоскопії. Для діагностики характеру СТ і вивчення причини фіксації його в просвіті необхідне поєднання рентгенологічного та ендоскопічного методів дослідження. З метою мінімізації ризику перфорації стінки порожнистого органа ендоскопічне втручання в дітей слід обов'язково проводити під загальним знечуженням в умовах операційної. Застосування гнучких ендоскопів відповідного типу з урахуванням вікових анатомо-фізіологічних особливостей мінімізує травматизацію стінок стравоходу і зводить до мінімуму ризик перфорації стінки порожнистого органа. Вибір відповідного маніпулятора для видалення СТ повинен здійснюватися на основі відповідних критеріїв. Пошкодження стінки органів верхніх відділів травного каналу при видаленні сторонніх тіл у дітей зумовлене як тривалим знаходженням стороннього тіла в просвіті органа, так і порушенням діагностичного алгоритму чи методики огляду. При перфорації стравоходу СТ показане ендоскопічне видалення його як частина хірургічного втручання. Лікування хворих дітей із травматичними пошкодженнями стравоходу залежить від ступеня пошкодження і повинно відбуватися в умовах хірургічного відділення стаціонару з ендоскопічним і рентгенологічним контролем.

Отже, екстреність і безпечність видалення СТ з верхніх відділів травного каналу в дітей можлива тільки при тісній взаємодії ендоскопіста, хірурга, анестезіолога-реаніматолога і рентгенолога.

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

Список літератури

1. Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) guideline executive summary. *Endoscopy*. 2017;49(1):83-91. doi: 10.1097/MPG.0000000000001408.
2. Cagil Y, Diaz J, Iskowitz S, Muñiz Crim AJ. Ingested Foreign Bodies and Toxic Materials: Who Needs to be Scoped and When? *Pediatrics in Review*. 2021 Jun;42(6):290-301. doi: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0327>.

3. Speidel AJ, Wölfle L, Mayer B, et al. Increase in foreign body and harmful substance ingestion and associated complications in children: a retrospective study of 1199 cases from 2005 to 2017. *BMC Pediatr.* 2020;20:560. [PubMed]. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02444-8>.
4. Novotny EW, Keel PC. Swallowed Foreign Bodies that have Cardiac Complications in Children. *Pediatric Care.* 2021;7(1):5. doi: [10.36648/2471-805X.7.1.64](https://doi.org/10.36648/2471-805X.7.1.64).
5. Yuan J, Ma M, Guo Y, He B, Cai Z, Ye B, et al. Delayed endoscopic removal of sharp foreign body in the esophagus increased clinical complications: an experience from multiple centers in China. *Medicine.* 2019;98(26):16146. doi: [10.1097/MD.00000000000016146](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016146).
6. Conners GP. Pediatric Foreign Body Ingestion Clinical Presentation. Updated: Mar 03; 2023. <https://emedicine.medscape.com/article/801821-clinical>.
7. Khorana J, Tantivit Y, Phiuphong C, Pattapong S, Siripan S. Foreign Body Ingestion in Pediatrics: Distribution, Management and Complications. *Medicina (Kaunas).* 2019 Oct;55(10):686. doi: [10.3390/medicina55100686](https://doi.org/10.3390/medicina55100686).
8. Lee JH, Lee JH, Shim JO, Lee JH, Eun B-L, Yoo KH. Foreign Body Ingestion in Children: Should Button Batteries in the Stomach Be Urgently Removed? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016 Mar;19(1):20-28. doi: [10.5223/pghn.2016.19.1.20](https://doi.org/10.5223/pghn.2016.19.1.20).
9. Au A, Goldman RD. Management of gastric metallic foreign bodies in children. *Can Fam Physician.* 2021 Jul;67(7):503-505. doi: [10.46747/cfp.6707503](https://doi.org/10.46747/cfp.6707503).
10. Lee JH. Foreign Body Ingestion in Children. *Clin Endosc.* 2018;51(2):129-136. doi: <https://doi.org/10.5946/ce.2018.039>.
11. Orsagh-Yentis D, McAdams RJ, Roberts KJ, McKenzie LB. Foreign-body ingestions of young children treated in US emergency departments: 1995–2015. *Pediatrics.* 2019;143(5):2018-1988. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1988>.
12. Yeh H-Y, Chao H-Ch, Chen Sh-Y, Chen Ch-Ch, Lai M-W. Analysis of Radiopaque Gastrointestinal Foreign Bodies Expelled by Spontaneous Passage in Children: A 15-Year Single-Center Study. *Front Pediatr.* 2018 June;1-9. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00172>.
13. Dipasquale V, Romano C, Iannelli M, Tortora A, Melita G, Ventimiglia M, Pallio S. Managing Pediatric Foreign Body Ingestions: A 10-Year Experience. *Pediatr Emerg Care.* 2022 Jan 1;38(1):e268-e271. doi: [10.1097/PEC.0000000000002245](https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002245).
14. Ma T, Zheng W, An B, Xia Y, Chen G. Small bowel perforation secondary to foreign body ingestion mimicking acute appendicitis. *Case report. Medicine (Baltimore).* 2019 Jul;98(30):164-89. [PubMed]. doi: [10.1097/MD.00000000000016489](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016489).
15. Kroon HM, Mullen D. Ingested foreign body causing a silent perforation of the bowel. *BMJ Case Rep.* 2021;14:240879. doi: [10.1136/bcr-2020-240879](https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240879).
16. Vo NQ, Nguyen LD, Chau THT, Tran VK, Nguyen TT. Toothpick — a rare cause of bowel perforation: case report and literature review. *Radiology Case Reports.* 2020;15(10):1799-1802. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.07.034>.
17. Ingraham CR, Mannelli L, Robinson JD, Linnau KF. Radiology of foreign bodies: how do we image them? *Emergency Radiology.* 2015;22:425-430. doi: <https://doi.org/10.1007/s10140-015-1294-9>.
18. Tashtush NA, Bataineh ZA, Yusef DH, Al Quran TM, Rou-san LA, Khasawneh R, Aleshawi AJ, Altamimi EM. Ingested sharp foreign body presented as chronic esophageal stricture and inflammatory mediastinal mass for 113 weeks: Case report. *Annals of Medicine and Surgery.* 2019 Sept;45:91-4. doi: [10.1016/j.amsu.2019.07.028](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.07.028).
19. Gatto A, Angelici S, Di Pangrazio C, Nanni L, Buonsenso D, Paradiso FV, Chiarelli A. The Fakir Child: Clinical Observation or Invasive Treatment? *Pediatr Rep.* 2020;12:103-107. doi: [10.3390/pediatric12030023](https://doi.org/10.3390/pediatric12030023).
20. Hong KH, Kim YJ, Kim JH, Chun SW, Kim HM, Cho JH. Risk factors for complications associated with upper gastrointestinal foreign bodies. *World J Gastroenterol.* 2015;21(26):8125-8131. doi: [10.3748/wjg.v21.i26.8125](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.8125).
21. Ruan W-Sh, Li Y-N, Feng M-X, Lu Y-Q. Retrospective observational analysis of esophageal foreign bodies: a novel characterization based on shape. *Scientific Reports.* 2020;10:4273. doi: [10.1038/s41598-020-61207-8](https://doi.org/10.1038/s41598-020-61207-8).
22. Emeka CK, Chukwuebuka NO, Tochukwu EJ. Foreign Body in the Gastrointestinal Tract in Children: A Tertiary Hospital Experience. *African Journal of Paediatric Surgery.* 2023;20(3):224-228. doi: [10.4103/ajps.AJPS_148_20](https://doi.org/10.4103/ajps.AJPS_148_20).
23. Green SS. Ingested and Aspirated Foreign Bodies. *Pediatrics in Review.* 2015;36(10):430-437; doi: <https://doi.org/10.1542/pir.36-10-430>.
24. Qiu Y, Xu Sh, Wang Y, Chen E. Migration of ingested sharp foreign body into the bronchus: a case report and review of the literature. *BMC Pulm Med.* 2021;21:90. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01458-x>.
25. Li C, Yong CC, Encarnacion DD. Duodenal perforation nine months after accidental foreign body ingestion, a case report. *BMC Surgery.* 2019;19:132. doi: <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0594-5>.
26. Zifeng Y, Deqing W, Dailan X, Yong L. Gastrointestinal perforation secondary to accidental ingestion of toothpicks: A series case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(50):e9066. doi: [10.1097/MD.0000000000009066](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009066).

Отримано/Received 03. 10.2024

Рецензовано/Revised 12. 10.2024

Прийнято до друку/Accepted 23. 10.2024

Information about authors

Viktor Ivantsiv, PhD in Medicine, Pediatric Gastroenterologist, Pediatric Diagnostic Center, Saint Nicholas Hospital, Subdivision of the First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine; e-mail: ivantsiv.vik@gmail.com; phone: +380 (67) 262-74-34; Assistant, Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2083-9076>

Serhiy Nyankovskyy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nianksl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>

Lyubov Yushchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: yushliub@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4790-662X>

Olena Nyankovska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: lena.nyank@gmail.com; fax: +380 (32) 276-79-73; phone: +380 (50) 410-27-84; <https://orcid.org/0000-0002-7683-9588>

Ihor Tumak, MD, PhD, Endoscopic Surgeon, Saint Panteleimon Hospital, Subdivision of the First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine; e-mail: tumakim@mail.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9908-5136>

Taras Kocherkevych, Endoscopic Surgeon, Saint Nicholas Hospital, Subdivision of the First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine; e-mail: nowherekid1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8798-2945>

Orest Yurkiv, Pediatric Anesthesiologist, Saint Nicholas Hospital, Subdivision of the First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine; e-mail: yurkiv.apple@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-1984-2231>

Oleh Kocherkevych, Endoscopic Surgeon, Department of Functional Diagnostics, Western Ukrainian Specialized Children's Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: o.kocherkevych@kcdm.lviv.ua; <https://orcid.org/0009-0004-9319-7793>

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

V.A. Ivantsiv^{1,2}, S.L. Nyankovskyy², L.V. Yushchuk², O.S. Nyankovska², I.M. Tumak³, T.O. Kocherkevych¹, O.V. Yurkiv¹, O.N. Kocherkevych⁴

¹Saint Nicholas Hospital, Subdivision of the First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³Saint Panteleimon Hospital, Subdivision of the First Lviv Territorial Medical Union, Lviv, Ukraine

⁴Western Ukrainian Specialized Children's Medical Center, Lviv, Ukraine

Foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in children, modern approaches to removal. A clinical case

Abstract. Background. The problem of providing emergency care to children who have swallowed sharp foreign bodies remains relevant and requires addressing the following issues: the timeliness of such care, the diagnostic algorithm for determining the nature of a foreign body, and the methodological aspects of the endoscopist's procedure. The purpose of this study is to improve the technique for removing a fixed sharp-pointed foreign body from a child's esophagus. **Materials and methods.** The article describes a clinical case of endoscopic removal of a 2-cm long open safety pin lodged in the upper esophageal sphincter with the sharp end up. **Results.** The endoscopic procedure to remove an impacted sharp foreign body from the esophagus was conducted in three steps. The first stage involved the sequential and safe moving the open safety pin to the stomach to reorient it with the sharp end pointing downward, thereby preventing injury to the cardiac sphincter and the esophageal orifice during its removal. The second stage involved rotating and reorienting the safety pin so that the sharp end pointed downward. The third stage involved the secure fixation of a foreign body with the sharp end pointing

downward and its slow, careful removal. **Conclusions.** Children suspected of having a foreign body in the upper gastrointestinal tract should be urgently assessed and treated in the surgical department of a specialized multidisciplinary hospital. The most effective way to provide this type of care is to centralize it in a single regional facility that is fully equipped with specialized equipment and instruments. Flexible endoscopy is the preferred method for removal of foreign bodies found in the upper gastrointestinal tract. A combination of radiographic and endoscopic examinations is necessary to determine the nature of a foreign body and to investigate the cause of its fixation in the lumen. To prevent perforation of the hollow organ, endoscopic procedures in children must be carried out under general anesthesia in a surgical setting. The use of appropriate flexible endoscopes, considering the age-related anatomical and physiological characteristics, minimizes trauma to the esophageal wall and reduces the risk of perforation of the hollow organ wall.

Keywords: foreign bodies; children; esophagus; endoscopy; emergency care



УДК 616-0532-053.6-(1-07):612.176

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.8.2024.1778>

Страшок Л.А.^{1,2}, Рак Л.І.^{1,3}, Єщенко А.В.^{1,2}, Кашіна-Ярмак В.Л.^{1,4}, Завеля Е.М.^{1,2}, Ісакова М.Ю.^{1,2}

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³Національний аерокосмічний університет імені М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», м. Харків, Україна

⁴Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Клінічні наслідки психоемоційного стресу в підлітковому віці

Резюме. Актуальність проблеми стрес-індукованих порушень здоров'я відчутно підвищилася під час воєнних дій в Україні. Підлітковий вік характеризується значними випробуваннями для організму у зв'язку з інтенсивними анатомо-фізіологічними, нейроендокринними та психологічними змінами. Підлітки відрізняються підвищеною чутливістю до впливу стресових факторів, зокрема, за рахунок дозрівання стрес-чутливих відділів мозку та пов'язаних із цим змін гормональної реактивності. Стрес, зумовлений чинниками війни, в українських дітей і підлітків стає хронічним. Він може призводити до порушення функцій організму, зриву адаптаційних можливостей, формування чи загострення органічної патології. У цій статті проаналізовані дані сучасної наукової літератури щодо клінічних проявів гострого та хронічного стресу у дітей підліткового віку. Особлива увага приділена соматичним змінам у дітей і підлітків, які індукуються хронічним стресом або спостерігаються на його тлі. Описано порушення фізичного розвитку, функціонування шкіри та кістково-м'язового апарату, особливості перебігу певних захворювань бронхолегеневої системи. Зосереджено увагу на формуванні серцево-судинної патології, зокрема життєзагрозливих станів, на розладах діяльності різних відділів шлунково-кишкового тракту та мікробіому кишечника, на змінах функції нирок і сечовивідної системи. Наведена актуальна інформація щодо проявів ендокринних хвороб, порушень вегетативної регуляції й імунного гомеостазу під впливом психоемоційного стресу. Подано результати власних досліджень щодо частоти та характеру клінічних проявів у підлітків, які мешкали в зоні воєнних дій або стали вимушеними переселенцями, а також наявності дисбалансу стрес-забезпечувальних систем у підлітків у період війни. Визначено особливості сприйняття болю й ознак захворювання в умовах хронічного стресового стану, зокрема, зменшення фіксації уваги на особистих соматичних відчуттях у дітей, які постійно перебували в зоні проведення бойових дій та були свідками обстрілів. Психоемоційний стрес, пережитий у підлітковому віці, може мати тривалі істотні наслідки у вигляді стійких змін функціонування різних органів і систем організму, який росте, а також захворювань у подальшому житті.

Ключові слова: підлітки; психоемоційний стрес; воєнні дії в Україні; соматичні скарги; стан здоров'я; огляд

Повномасштабна війна в Україні триває вже понад два з половиною роки. Особисту трагедію відчули багато українських родин, зокрема дітей. За інформацією офісу Генерального прокурора України [1], станом на 21 серпня 2024 року війна забрала життя вже 570 українських дітей, більше ніж 1522 отримали поранення

різного ступеня тяжкості. І ці цифри постійно зростають... Наразі понад 2092 дитини визнані фізично постраждалими внаслідок російської агресії. Але фізичне страждання може бути також наслідком глибокого психоемоційного стресу, який переживають наші діти і підлітки через втрату житла, пошкодження майна,

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

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

Для кореспонденції: Страшок Лариса Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення наукової організації медичної допомоги школярам та підліткам, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», просп. Ювілейний, 52а, м. Харків, 61153, Україна; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; тел.: +380 (50) 218-99-91; професор, кафедра педіатрії № 3 та неонатології, ННІ післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна

For correspondence: Larusa Strashok, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Scientific Organization of Medical Care for Schoolchildren and Adolescents, State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Yuvileyny ave., 52-A, Kharkiv, 61153, Ukraine; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; phone: +380 (50) 218-99-91; Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine

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

розлуку чи втрату близьких або друзів, дистанційне навчання, тривоги та вибухи, бентежні новини й невідоме майбутнє.

Стрес, або стан психологічної напруги, зумовлений чинниками війни, останнім часом у багатьох людей набуває ознаки хронічного. Він може призводити до порушення функцій організму, зриву адаптаційних можливостей, формування чи загострення органічної патології.

Саме типові соматичні зміни в організмах піддослідних щурів після введення подразнювальних речовин навели Ганса Сельє на думку про наявність типових механізмів подолання різних проблем і дали початок вченню про загальний адаптаційний синдром. Він випадково звернув увагу на появу гострих виразкових змін шлунково-кишкового тракту, збільшення розмірів коркового шару надниркових залоз та інволютивні процеси у тиміко-лімфатичному апараті щурів. Сьогодні ми знаємо про безліч реакцій з боку різних органів і систем людини на вплив стресу будь-якої природи (від англ. stress — напруга, навантаження, тиск). Метою цієї роботи було шляхом аналізу світових досліджень і власних спостережень проаналізувати, які клінічні прояви у дітей підліткового віку можуть бути спровоковані чи посилені внаслідок психоемоційного стресу.

При гострому стресі в організмі відбувається каскад процесів, спрямованих на збереження критично важливих для життя функцій. Перші соматичні прояви пов'язані зі змінами нейрогуморальної регуляції функціонування серцево-судинної системи й ендокринних структур. Гострий стрес може супроводжуватися порушеннями судинного тиску (артеріальна гіпертензія, зміни кольору шкіри: блідість, плямистість), серцевими аритміями, посиленням потовиділення, зменшенням слиновиділення (сухість у роті), респіраторними порушеннями (тахіпное, диспное, гіпервентиляція), спазматичними проявами (біль у животі, нудота, біль у м'язах, спазм сфінктерів), напруженні м'язів (плечей, шиї тощо, пілоерекція, мідріаз), тремором (підборіддя, кінцівок тощо), психоемоційною збудливістю (а нерідко й активізацією розумової діяльності), зменшенням чутливості до больових імпульсів, підвищенням температури тіла, безсонням чи тривалою сонливістю. Гострий стрес може бути передумовою змін у шлунково-кишковому тракті: збільшення заковтування повітря, посилене газоутворення (гикавка, відрижка, здуття); відчуття клубка в горлі; спазм у стравоході; нудота, блювання; зміни кислотності шлункового соку; розлади моторики переміщення їжі (діарея або запор); гострі порушення у слизовій оболонці у вигляді крововиливів, формування ерозій та виразок. Під впливом зростання секреції антидіуретичного гормону може зменшуватися виділення сечі, а через підвищений спазм сечового міхура під час стресу можливе мимовільне виділення сечі у вигляді енурезу. Лабораторні зміни показників життєдіяльності можуть полягати у прискоренні ШОЕ, лейкоцитозі, лімфопенії, гіперглікемії, гіперкоагуляції крові. При нетривалому гострому стресовому стані зміни не впливають на подальше здоров'я. Частіше вони не тривалі та повністю оборотні.

Тривалий стрес призводить до змін адаптаційних можливостей підліткового організму, які або сприяють компенсації порушених процесів життєдіяльності, або прогресують до зриву адаптації та розвитку хворобливих станів. Спільне дослідження науковців Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України (ДУ «ІОЗДП НАМН») та Ужгородського національного університету, учасниками якого стали 286 дітей шкільного віку зі Сходу України [2], що мешкали вдома чи стали вимушеними переселенцями, продемонструвало, що практично в усіх з них реєструвалися соматичні скарги (97,6 %). Провідне місце посідали розлади з боку органів травлення (52,7 %), у 29,8 % пацієнтів мали місце захворювання органів кровообігу, у 31,3 % — суглобів. Майже у третини дітей виявлено по декілька порушень з боку ендокринної системи. Передчасний статевий розвиток зустрічався у 15,8 % дівчат, що в 1,7 раза перевищує популяційні показники. У 46,3 % дівчат діагностовано порушення менструальної функції, що значно частіше, ніж у популяції. У частини дітей змінювалася черговість появи вторинних статевих ознак. У підлітків, які зазнали впливу хронічного стресу, значно частіше спостерігалася коморбідна патологія.

В умовах стійкої гуманітарної кризи (2022–2023 рр.) дослідниками ДУ «ІОЗДП НАМН» шляхом онлайн-анкетування було вивчено стан здоров'я та психоемоційних реакцій дітей шкільного віку — внутрішньо переміщених осіб (ВПО) до м. Львова та Львівської області [3]. Встановлено, що вже навесні 2022 року підлітки-ВПО вдвічі частіше визнавали погіршення як фізичного здоров'я, так і психоемоційного стану порівняно з підлітками — місцевими мешканцями. Відчуття запаморочення, головного болю, прискореного серцебиття, болю в животі (коли для цього не було явних причин) визначалися в кожного п'ятого респондента. Подібні скарги, які мали місце вже у перший період війни і не зазнали позитивної динаміки протягом року, можуть бути передвісниками формування психосоматичної патології у подальшому. Характерною була власна недооцінка фізичного стану, тоді як батьки кожного третього підлітка відмічали порушення його здоров'я.

Обстеження підлітків за зверненнями у перші роки війни показало істотне підвищення в їхній крові рівнів гормонів — кортизолу і пролактину — разом зі значним зниженням рівня серотоніну. Одночасно відбулося значне зростання виявлення депресивних та тривожно-депресивних розладів у цього контингенту. Виражений дисбаланс стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих систем регуляції становить підґрунтя щодо розвитку та прогресування різних патологічних станів, зокрема післятравматичного стресового розладу [4].

Які ж клінічні зміни, що спостерігаються у дітей підліткового віку, можуть бути наслідками хронічного та надсильного стресу? Підліток у період інтенсивного зростання та статевого дозрівання є особливо уразливим. Тривалий стрес впливає на метаболізм, набір маси тіла, ріст та функції різних органів і систем та, звичайно, на процеси нейроендокринної регуляції статевої функції.

Сповільнення росту може бути обумовлене пригніченням синтезу соматотропного гормону, гонадотропін-рилізінг-гормона, гонадотропінів і зменшенням чутливості тканин до статевих стероїдів. Також високий рівень кортизолу сприяє зменшенню інсуліноподібного фактора росту-1 (соматомедину-С), який є посередником соматотропного гормону [5].

Маса тіла під впливом хронічного стресу також знає змін. Може спостерігатися зменшення ваги, яке провокується великою кількістю кортизолу, пригніченням вироблення інсуліну та активацією ліполізу. Стимуляція кортикотропін-рилізінг-гормона сприяє зниженню апетиту та формуванню обмежувального типу харчової поведінки. Це є характерним для гострого стресу або ж для психогенних розладів, зокрема нервової анорексії [6]. Хронічний стрес у дітей і підлітків частіше поєднується з надлишковою вагою й ожирінням, інколи значний набір маси тіла відбувається за короткий проміжок часу. За надмірної кількості кортизолу при стресах ліполіз у м'язах може поєднуватися зі збільшенням вісцерального жиру. Насамперед до цього призводить порушення харчової поведінки, а саме через підвищене вживання вуглеводів, найчастіше у вигляді солодощів, у крові зростає рівень «нейромедіатора радості» — серотоніну. З одного боку, це свідчить про активацію стрес-лімітуючої системи регуляції, та спостерігається адаптаційне вирівнювання відповіді на стрес, з другого — формується патологічне коло метаболічних розладів. Поступово розвивається і прогресує інсулінорезистентність, що вимагає все більшої стимуляції виділення інсуліну та, зрештою, гіперінсулінемії. Іншим потужним фактором стресового набору ваги є зниження фізичної активності та в цілому перевага анаболічних процесів в організмі. Надмірний стрес у дитинстві є фактором ризику ожиріння в подальшому житті [7]. Порушення харчової поведінки в підлітковому віці може проявлятися нервовою анорексією, булімією чи компульсивним переїданням, що при стресі може супроводжуватися тривожними розладами, депресією тощо.

На кістково-м'язову систему підлітка також впливає хронічний стрес. Зменшення остеобластної активності (через зменшення соматотропного гормону, тривале підвищення рівня глюкокортикоїдів) та гіпоестрогенія є передумовою остеопорозу, порушень постави і високого ризику кісткових переломів. М'язова напруга супроводжується больовими відчуттями (частіше це біль у попереку, шийному відділі та головний біль напруги).

Функції шкіри щільно пов'язані з центральними нейроендокринними реакціями на стрес завдяки розвинутій мережі кровоносних судин. Вивільнення субстанції Р із нервових волокон сенсibiliзує тучні клітини до подальших подразників. Нейропептиди можуть стимулювати вивільнення окремих цитокінів з тучних клітин і активувати ендотеліальні клітини з подальшою Т-клітинною інфільтрацією шкіри [8]. Ці зміни сприяють неспецифічному запаленню у відповідь на психоемоційний стрес, що проявляється свербіжем, еритемою та набряком шкіри. Активація функції сальних залоз підвищує сприйнятливості шкіри до інфекцій. При тривалому стресі зменшуються репаративні

можливості, що призводить до тривалого загоєння пошкоджень шкіри, ран і виразок. Хронічний стрес має проалергенну та проавтоімунну спрямованість. Понад 30 % дерматологічних розладів прогресують чи виникають під дією психологічних факторів [9], зокрема псоріаз, себорейний дерматит, кропив'янка, вульгарні вугри, розацеа й ін. Дослідження, яке охоплювало понад 14 000 дітей і підлітків, показало, що atopічний дерматит/екзема, захворювання нігтів, випадіння волосся безпосередньо пов'язані з депресією [10]. Збільшення потужності стресу часто поєднується з більш тяжким перебігом вугрової хвороби. Психологічний стрес може уповільнити загоєння вугрів, а запалення та рубці після акне можуть безпосередньо посилювати тривожність і спричиняти стрес у підлітковому віці.

Хронічний стрес може посилити проблеми з дихальною системою у підлітків, які вже страждають на хронічну респіраторну патологію. Знижується чутливість рецепторів до впливу бронходилататорів короткої дії. До бронхолегеневих захворювань може призводити зміна імунного захисту в дітей, які переживають тривалий стрес. Визначено його вплив на перебіг бронхіальної астми. Дослідження в дітей, хворих на астму, показало, що фракційний оксид азоту у видихуваному повітрі (як передвісник погіршення перебігу хвороби) збільшувався вже через 45 хвилин після гострого стресу. Повторні стресові ситуації можуть посилити запалення дихальних шляхів і викликати симптоми астми. Проспективне дослідження за участю афроамериканок підтвердило, що фізичне насильство в дитинстві (з наступним тривалим стресовим розладом) виявило сильний позитивний зв'язок з підвищеним ризиком бронхіальної астми у подальшому [11]. Напади тривоги чи панічні атаки при надмірному стресі можуть провокувати гіпервентиляцію.

У підлітків при тривалому стресі підвищується ризик розвитку серцево-судинних захворювань незалежно від супутніх хвороб. Стрес сприяє порушенням ритму серця, збільшує ймовірність виникнення артеріальної гіпертензії та ризик гострих судинних катастроф. Деякі види фізичного стресу можуть спричинити збій електричної активності серця (значна кількість адреналіну, дуже низький рівень калію або магнію у крові, нестача кисню тощо), який може призвести до життєзагрозливих аритмій і неефективного серцебиття. Зокрема, спостереження за пацієнтами з імплантованими кардіовертерами-дефібриляторами у Нью-Йорку показало, що кількість тахіаритмій значно зросла після теракту 11 вересня 2001 р. порівняно з контрольною групою [12]. Через зміни у кровопостачанні, імунному захисті й активності медіаторів запалення підвищується можливість запалення в системі кровообігу, зокрема коронарних судинах. Гіперліпідемія може сприяти погіршенню кровопостачання та кисневій недостатності центральних життєзабезпечувальних органів. Дослідження у мавп продемонстрували [13], що соціальний стрес стимулює прискорений коронарний атерогенез. Хронічне запалення низького ступеня, стимульоване стресом, впливає на ранню появу, прогресування та тромботичні ускладнення атеросклерозу. Наразі науковцями активно

вивчається синдром такоцубо (синдром «розбитого серця») у дітей та підлітків [14, 15]. Вперше він був описаний 1990 року і полягає у стрес-індукованих змінах структури та функції серцевого м'яза. При гострому стресі надлишок адреналіну може спричинити вазоконстрикцію дрібних коронарних судин, що зменшує надходження крові до міокарда. Катехоламіни також можуть сприяти надмірному надходженню кальцію в кардіоміоцити. Надсильна стимуляція β -адренорецепторів кардіоміоцитів і надмірне надходження іонів кальцію призводить до рефрактерності (несприйнятливості) кардіоміоцитів і зниження насосної функції серця. У міокарді виявляється пошкодження базальної мембрани мітохондрій, фіброз, некроз, набряк та загибель клітин. Раптова слабкість серцевого м'яза супроводжується характерними змінами на ЕКГ, зміною форми лівого шлуночка та певними клінічними скаргами (інтенсивний біль за грудиною, запаморочення тощо). Стресогенна кардіоміопатія такоцубо зазвичай буває при гострому стресі й має зворотний перебіг. Хронічний стрес у підлітковому віці може провокувати порушення кровообігу у дрібних судинах, підтримувати вегетативну дисфункцію, сприяти транзиторній ішемії міокарда, ангіотрофоневрозу Рейно. Було визначено, що хронічний стрес у підлітків пов'язаний із підвищеною реакцією діастолічного артеріального тиску на гострий стрес. Хронічний стрес у пізньому підлітковому віці супроводжується зростанням серцево-судинних стресових реакцій. А підвищення реактивності діастолічного тиску виявилось прогностичним фактором зміни товщини інтими-медіа та субклінічного атеросклерозу [16]. Довготривале спостереження за серцево-судинною системою підлітків, які пережили чи переживають вплив стресу, є особливо інформативним через те, що у цьому віці фізичне становлення ще триває та серцева реактивність може змінюватися. Американська кардіологічна асоціація включила психіатричні захворювання (які можуть бути наслідками стресових впливів) до факторів ризику серцево-судинних і кардіометаболічних захворювань уже в дитячому віці [17].

Стрес відіграє одну з провідних ролей в етіології та патогенезі розладів травлення у дітей і підлітків. Шлунково-кишковий тракт та процеси травлення перебувають у складних відносинах з мозком. Нейронна мережа травної системи залежить від функціонування центральної нервової та вегетативної нервової систем, ендокринної регуляції, кровообігу, нейромедіаторів та електролітів. Стрес може порушувати ритм скорочень різних відділів шлунково-кишкового тракту, роботу сфінктерного апарату, рівень кислотності у кожному відділі та, як наслідок, процес перетравлення і засвоєння їжі [18]. Спостерігається сповільнення випорожнення шлунку, але прискорення кишкового транзиту та моторики товстої кишки. При хронічному стресі у дітей підліткового віку можуть спостерігатися гастроезофагеальний рефлюкс, синдром подразненого кишечника, функціональні гастродуоденальні захворювання; підвищується ризик запально-виразкових процесів у шлунково-кишковому тракті. Через порушення кровопостачання органи травлення недоотримують кисень, що

порушує загоєння деструктивних уражень, а імуносупресія під час тривалого стресу призводить до зменшення опору інвазії *Helicobacter pylori*. Стрес має значний вплив на пацієнтів із хронічними захворюваннями кишечника. Дискомфорт, біль, розлади дефекації, рецидив запалення часто супроводжують стресові переживання. Немало досліджень присвячено ролі мікробіоти кишечника у формуванні реакції на стрес та стресостійкості. Мікробіом шлунково-кишкового тракту є своєрідним посередником між стресом і функціонуванням організму. Виділення катехоламінів та гастроінтестинальних гормонів, стимульоване стресом, впливає на структуру й активність кишечних бактерій. Бактерії беруть участь у регуляції синтезу нейромедіаторів і їх попередників (серотоніну, триптофану, гамма-аміномаєляної кислоти тощо), а також можуть секретувати та впливати на функції білків і їх метаболітів, які беруть участь у вивільненні нейропептидів і кишкових гормонів. Мікробіом модулює імунну передачу сигналів від кишечника до мозку за допомогою індукції цитокінів [19]. При хронічному стресі зміни кровопостачання, кисневого забезпечення, рухової активності травної системи, поряд з активацією оксидативного стресу та запальних процесів, сприяють порушенню життєдіяльності кишкової мікробіоти. Водночас відбувається пошкодження кишкового бар'єра, що призводить до підвищення кишкової проникності [20]. Під впливом стресорів структура кишкової мікробіоти змінюється, зростає ймовірність виникнення запальних захворювань та зменшується захисний вплив місцевих імуноглобулінів [21]. Зокрема, зменшується різноманітність мікробіому, збільшується кількість прозапальних видів і знижується кількість бактерій, які виробляють коротколанцюгові жирні кислоти, попередники триптофану та тирозину тощо [19, 22]. Клінічно дисбіоз здатен впливати на якість засвоєння поживних речовин, перебіг функціональної диспепсії, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, прогресування патології товстої кишки й інфікування агресивно-патогенними штамми. Наразі доведено, що кишкова мікробіота та її метаболіти регулюють гомеостатичні циркадні функції печінки [23]. Двонаправлений зв'язок між мозком і кишечником зумовлює можливість підвищення резильєнтності людини шляхом корекції травлення та бактеріального середовища кишечника. Наразі відомо, що пробіотичні та пребіотичні засоби є найбільш ефективними у підлітковому віці, коли кишкова мікробна екосистема, як і мозок, активно змінюється й еволюціонує [21, 24, 25].

Зміна функціонування нирок та сечовивідної системи тісно пов'язана з перебігом стресових реакцій. Дизурія у дітей та підлітків найбільше асоціюється з інтенсивним стресом. До того ж у пацієнтів з хронічними захворюваннями сечовивідних шляхів знижені адаптаційні можливості. Нирки швидко реагують на зміни кровообігу, спричинені вегетативною дисрегуляцією, дисбалансом катехоламінів і нейромедіаторів, задіяних у каскаді стресової реактивності. Порушення імунного захисту сприяє виникненню рецидивів та/або прогресуванню хронічних запальних захворювань нирок і нижніх відділів сечовивідної системи.

Усі відділи ендокринної системи задіяні у формуванні відповіді на хронічний чи надмірний стрес. У підлітків пригнічується ріст, статевий розвиток та функції щитоподібної залози. При надмірному стресі можуть спостерігатися ознаки гіпотиреозу. Хронічний стрес сприяє розвитку автоімунного тиреоїдиту. Підвищений глюконеогенез та спровокована стресом і надлишком кортизолу відносна інсулінорезистентність можуть стимулювати дебют, загострення чи компенсацію цукрового діабету 1-го типу, відіграти певну роль в етіології цукрового діабету 2-го типу (а також підвищують ризик його розвитку в подальшому — у дорослому віці). Хронічний стрес, який супроводжується тривалою стимуляцією кортикотропін-рилізінг-гормона і гонадотропін-інгібуючого гормону, гальмує синтез гонадотропін-рилізінг-гормона і гонадотропінів, що в результаті призводить до зниження рівня статевих стероїдів. Тобто хронічний стрес призводить до сповільнення статевого дозрівання. У дівчат-підлітків на тлі стресу може мати місце порушення циклічності виділення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, підвищення рівня пролактину та різноманітні розлади менструального циклу (гіпо/оліго/аменореї, аномальні маткові кровотечі тощо); гіпоестрогенії; гірсутизм; виникнення доброякісних пухлин (лейоміом); гіперплазія ендометрію, ендометріоз; захворювання молочних залоз; порушення репродуктивної функції (зниження лютеїнізуючого гормону при стресі призводить до пригнічення овуляції). У хлопців на тлі стресу може спостерігатися затримка статевого дозрівання. Тривалий стрес впливає на синтез тестостерону, може спричинити ерекційну дисфункцію, зміну лібідо, гіпогонадізм, гінекомастію тощо.

Функціонування вегетативної нервової системи щільно пов'язане з ендокринною регуляцією і перебуває під впливом центральної нервової системи. При хронічному стресі у дітей підліткового віку зазвичай мають місце характерні психоемоційні реакції. Спектр цих проявів достатньо широкий та залежить від багатьох факторів: типу нервової діяльності, способу реагування на стрес, особливостей функціонування вегетативної нервової системи (яка зазнає значної перебудови у період пубертату). У цьому віці спостерігається позитивний зв'язок між рівнем соціальної тривожності з вихідною симпатичною вегетативною реактивністю та реакцією кортизолу на стрес [26]. У середньому підлітковому віці (14–16 років) проявлялася підвищена чутливість вегетативної регуляції до управління стресом у соціально складних умовах [27]. Наслідками хронічного стресу у підлітковому віці можуть бути порушення вибудовування соціальних зв'язків, напади тривоги та страху, панічні атаки, агресія, порушення пам'яті, зниження швидкості розумових процесів, погіршення успіхів у навчанні тощо, а також формування психопатологічних станів. Надмірний стрес може призвести до заїкання, психогенної відсутності мовлення. Стресом може провокуватися почастішання мимовільних м'язових тіків у вигляді рухів чи звуків. Через те, що сон під значним впливом кортикотропін-рилізінг-гормона, кортизолу й інших медіаторів стресу,

його розлади часто спостерігаються у період переживання стресового стану. Якщо при гострому стресі можливе транзиторне безсоння впродовж декількох днів, а в подальшому воно може змінитися патологічною сонливістю, то при хронічному стресі тривале порушення сну стає маркером некомпенсованої тривоги.

Хронічний стрес сприяє погіршенню імунного захисту. Якщо гострий стрес стимулює імунітет, підвищення рівня кортизолу та глюкокортикоїдів, має протизапальні властивості, то тривале підвищення кортизолу призводить до зменшення чутливості імунних клітин, зростання прозапальних ефектів [7]. При хронічному стресі збільшується вразливість до інфекційних збудників. Гострі захворювання мають більш тривалий перебіг, частіше формується хронічна патологія. Зростає вразливість до умовно-патогенної флори, персистуючих і латентних інфекцій. Стрес порушує синтез цитокінів і регуляцію утворення біомаркерів, які беруть участь у загоєнні ран, через що це загоєння затримується. Цікавим є те, що імунологічна пам'ять на автоантигени у процесі, що залежить від Т-клітин пам'яті, може сприяти розвитку механізмів подолання стресу. Розлади, пов'язані зі стресом, демонструють значний зв'язок із подальшим розвитком автоімунних захворювань [28]. Ризик автоімунних запальних захворювань кишечника, ревматоїдного артриту, псоріазу вищий в осіб із посттравматичним стресовим розладом. Імуносупресивний ефект може включатися у патогенез автоімунних захворювань (зокрема, виразкового коліту, хвороби Крона, ревматоїдного артриту тощо) і онкологічних захворювань при хронічному тривалому стресі. Інтенсивно вивчається вплив стресу й супутніх адаптаційних реакцій на біологію виникнення та прогресування онкологічних процесів. Хронічний стрес може підвищити (зокрема, за рахунок збільшення симпатоадреналової реактивності) сприйнятливості до певних типів пухлин та знизити протираковий імунітет [29, 30].

Існують дослідження, які визначили особливості сприйняття болю й ознак захворювання в умовах хронічного стресового стану. Наприклад, діти, які постійно перебували в зоні проведення бойових дій, були свідками обстрілів, бомбардувань, менше зосереджували увагу на особистих соматичних відчуттях, ніж ті, хто не мав подібного досвіду [2]. Відомо, що хронічний психоемоційний стрес і хронічна хвороба впливають один на одного та підтримують існування один одного. Адаптаційні процеси й подолання стресу неможливі без позбавлення соматичного страждання, тоді як позитивний прогноз, одужання та відновлення при захворюванні відбуваються швидше за відсутності проявів стресу.

Війна в Україні — це трагедія національного масштабу, яка, безумовно, значно впливає на стан здоров'я дітей і підлітків. Гострий, а особливо хронічний, психоемоційний стрес може мати тривалі істотні наслідки у вигляді стійких змін функціонування різних органів і систем організму, який росте. Наразі підвищення резильєнтності підлітків України є найважливішим завданням для підтримання психічного, фізичного та соматичного здоров'я майбутнього покоління.

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

Інформація про фінансування. Стаття виконана в рамках НДР «Обґрунтувати гігієнічні передумови резильєнтності учнівської молоді в умовах загроз їхньому фізичному та психологічному благополуччю внаслідок війни» та НДР «Обґрунтувати функціонально-організаційну модель надання медичної допомоги підліткам в умовах воєнного і повоєнного часу».

Внесок авторів. Страшок Л.А., Рак Л.І. — концепція, дизайн, написання тексту; Єщенко А.В. — збір, обробка матеріалу, написання тексту; Кашіна-Ярмак В.Л., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Звіт Офісу Генерального прокурора України від 21.08.2024 р. https://t.me/pgo_gov_ua/25596.
2. Лебець І., Диннік В., Матковська Т., Костенко Т., Миронюк І., Овсяннікова Л., Медведовська Н. Особливості реабілітаційних заходів для дітей шкільного віку із зони конфлікту на сході України. *Спортивна медицина, фізична терапія та ерготерапія*. 2020;1:126-131. doi: 10.32652/spmed.2020.1.126-131.
3. Даниленко Г.М., Страшок Л.А., Сидоренко Т.П., Ісакова М.Ю., Завеля Е.М., Водолажський М.Л. Особливості психологічного стану внутрішньо переміщених дітей шкільного віку та підлітків в умовах війни. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023;4(132):51-55. doi: 10.15574/SP.2023.132.51.
4. Кашкалда Д.А., Рак Л.І., Камарчук Л.В., Сухова Л.Л., Волкова Ю.В. Зміни показників стрес-регулюючих систем у підлітків в період війни в Україні. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023;8(136):61-66. doi: 10.15574/SP.2023.136.61.
5. Страшок Л.А., Рак Л.І., Даниленко Г.М., Єщенко А.В., Кашіна-Ярмак В.Л., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю. Вплив стресу на підлітків під час статевого дозрівання (частина 1). *Здоров'я дитини*. 2023;5(18):376-383. doi: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1616.
6. Страшок Л.А., Рак Л.І., Даниленко Г.М., Єщенко А.В., Кашіна-Ярмак В.Л., Завеля Е.М., Ісакова М.Ю. Вплив стресу на підлітків під час статевого дозрівання (частина 2). *Здоров'я дитини*. 2023;6(18):465-473. doi: 10.22141/2224-0551.18.6.2023.1635.
7. Annina Seiler, Christopher P. Fagundes, Lisa M. Christian. *The Impact of Everyday Stressors on the Immune System and Health*. In: Choukèr, A. (eds) *Stress Challenges and Immunity in Space*. Springer, Cham. 2020. doi: 10.1007/978-3-030-16996-1_6.
8. Eva M.J. Peters. *Stressed skin? — a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases*. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016;14:233-252. doi: 10.1111/ddg.12957.
9. Ghada A. Bin Saif, Hala M. Alotaibi, Abdullateef A. Alzolibani, Noor A. Almodihesh, Hamad F. Albraid, Najed M. Alotaibi, Gil Yosipovitch. *Association of psychological stress with skin symptoms among medical students*. *Saudi Medical Journal*. 2018;39(1):59-66. doi: 10.15537/smj.2018.1.21231.
10. Franka Teichgräber, Louis Jacob, Ai Koyanagi, Jae Il Shin, Peter Seiringer, Karel Kostev. *Association between skin disorders and depression in children and adolescents: A retrospective case-control study*. *Journal of Affective Disorders*. 2021;282:939-944. doi: 10.1016/j.jad.2021.01.002.
11. Landeo-Gutierrez J, Celedón JC. *Chronic stress and asthma in adolescents*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(4):393-398. doi: 10.1016/j.ana.2020.07.001.
12. Jonathan S. Steinberg, Aysha Arshad, Marcin Kowalski, Atul Kumar, Valentin Suma, Margot Vloka, Frederick Ehlert, Bengt Herweg, Jacqueline Donnelly, Julie Philip, George Reed, Alan Rozanski. *Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Center attack*. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6):1261-1264. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.032.
13. Shively Carol A, Register Thomas C, Adams Michael R, Golden Debbie L, Willard Stephanie L, Clarkson Thomas B. *Depressive Behavior and Coronary Artery Atherogenesis in Adult Female Cynomolgus Monkeys*. *Psychosomatic Medicine*. 2008;70(6):637-645. doi: 10.1097/PSY.0b013e31817eaf0b.
14. Alessia Urbinati, Pierpaolo Pellicori, Federico Guerra, Alessandro Capucci, Andrew L Clark. *Takotsubo syndrome in the paediatric population: a case report and a systematic review*. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017;18(4):262-267. doi: 10.2459/JCM.0000000000000446.
15. Ravi Vazirani, Moisés Rodríguez-González, Ana Castellano-Martinez, Mireia Andrés, Aitor Uribarri, Miguel Corbi-Pascual, Fernando Alfonso, Emilia Blanco-Ponce, Carmen Lluch-Reqerey, Clara Fernández-Cordón, Manuel Almendro-Delia, Oscar Vedia Cruz, Iván J Núñez-Gil. *Pediatric takotsubo cardiomyopathy: A review and insights from a National Multicentric Registry*. *Heart Fail*. 2024;29:739-750. doi: 10.1007/s10741-024-10394-x.
16. Low CA, Salomon K, Matthews KA. *Chronic life stress, cardiovascular reactivity, and subclinical cardiovascular disease in adolescents*. *Psychosom Med*. 2009;71(9):927-31. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181ba18ed.
17. Lulu Xu, Martha Zimmermann, Heather Forkey, Jessica Griffin, Caitlin Wilds, Wynne S. Morgan, Nancy Byatt, Catherine J. *How to Mitigate Risk of Premature Cardiovascular Disease Among Children and Adolescents with Mental Health Conditions*. *Curr Atheroscler*. 2022;24:253-264. doi: 10.1007/s11883-022-00998-9.
18. Tache Y, Larauche M, Yuan PQ, Million M. *Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract*. *Curr Mol Pharmacol*. 2018;11:51-71. doi: 10.2174/1874467210666170224095741.
19. Carra A. Simpson, Carmela Diaz-Arteche, Djamila Eliby, Orli S. Schwartz, Julian G. Simmons, Caitlin S.M. Cowan. *The gut microbiota in anxiety and depression — A systematic review*. *Clinical Psychology Review*. 2021;83:101943. doi: 10.1016/j.cpr.2020.101943.
20. Karl J. Philip, Hatch Adrienne M, Arcidiacono Steven M, Pearce Sarah C, Pantoja-Feliciano Ida G, Doherty Laurel A, Soares Jason W. *Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota*. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:2013. doi: 10.3389/fmicb.2018.02013.
21. Mika A, Rumian N, Loughridge AB, Fleshner M. *Exercise and Prebiotics Produce Stress Resistance: Converging Impacts on Stress-Protective and Butyrate-Producing Gut Bacteria*. *International Review of Neurobiology*. 2016;131:165-191. doi: 10.1016/bs.irn.2016.08.004.
22. Yi-huan Chen, Jie Bai, Di Wu, Shou-fen Yu, Xiao-ling Qiang, Hua Bai, Hua-ning Wang, Zheng-wu Peng. *Association between fecal microbiota and generalized anxiety disorder: Severity and early treatment response*. *Journal of Affective Disorders*. 2019;259:56-66. doi: 10.1016/j.jad.2019.08.014.
23. Murakami M, Tognini P, Liu Y, Eckel-Mahan KL, Baldi P, Sassone-Corsi P. *Gut microbiota directs PPARgamma-driven reprogramming of the liver circadian clock by nutritional challenge*. *EMBO*. 2016;17:1292-1303. doi: 10.15252/embr.201642463.
24. Daniel Freimer, Tony T. Yang, Tiffany C. Ho, Olga Tymofiyeva, Cherry Leung. *The gut microbiota, HPA axis, and brain in adolescent-onset depression: Probiotics as a novel treatment*. *Brain, Behavior, Immunity — Health*. 2022;26:100541. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100541.
25. Mengyang Xu, Chen Wang, Kristen N. Krolick, Haifei Shi, Ji-angjiang Zhu. *Difference in post-stress recovery of the gut microbiome*

and its altered metabolism after chronic adolescent stress in rats. *Sci Rep*. 2020;10:3950. doi: 10.1038/s41598-020-60862-1.

26. Mona El-Sheikh, Stephen A. Erath, Joseph A. Buckhalt, Douglas A. Granger & Jacquelyn Mize. Cortisol and Children's Adjustment: The Moderating Role of Sympathetic Nervous System Activity. *J Abnorm Child Psychol*. 2008;36:601-611. doi: 10.1007/s10802-007-9204-6.

27. Stam JV, Kallen VL, Westenberg PM. Associations between Autonomic and Endocrine Reactivity to Stress in Adolescence: Related to the Development of Anxiety? *Healthcare*. 2023;11(6):869. doi: 10.3390/healthcare11060869.

28. Huan Song, Fang Fang, Gunnar Tomasson, Filip K. Arnberg, David Mataix-Cols, Lorena Fernández de la Cruz, Catarina Almqvist, Katja Fall, Unnur A. Valdimarsdóttir. Association of Stress-Related Disor-

ders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA*. 2018;319(23):2388-2400. doi: 10.1001/jama.2018.7028.

29. Lutgendorf SK, Andersen BL. Biobehavioral approaches to cancer progression and survival: mechanisms and interventions. *Am Psychol*. 2015;70:186-197 doi: 10.1037/a0035730.

30. Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, Matzner P, Zmora O, Shabtai M, Sharon E, Allweis T, Barshack I, Hayman L, Arevalo JMG, Ma J, Horowitz M, Cole SW, Ben-Eliyahu S. Perioperative COX-2 and β -adrenergic blockade improves metastatic biomarkers in breast cancer patients in a phase-II randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2017;23(16):4651-4661. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0152.

Отримано/Received 05. 10.2024

Рецензовано/Revised 14. 10.2024

Прийнято до друку/Accepted 25. 10.2024

Information about authors

Larysa Strashok, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Scientific Organization of Medical Care for Schoolchildren and Adolescents, State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: laspediatr1984@gmail.com; phone: +380 (50) 218-99-91; Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9683-4776>

Larysa Rak, MD, DSc, PhD, Professor, Senior Researcher, Head of the Department of Pediatrics and Rehabilitation, State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: larisarakdoct@ukr.net; Professor, Department of Radio-Electronic and Biomedical Computerized Means and Technologies, National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9955-2638>

Alla Yeshchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Senior Researcher, Department of Pediatrics and Rehabilitation, State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: Allaleschenko@gmail.com; Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8536-1643>

Victoria Kashina-Yarmak, PhD in Medicine, Senior Researcher, Department of Pediatrics and Rehabilitation, State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: kashinayarmak@karazin.ua; Associate Professor, Department of Pediatrics, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8559-2866>

Elina Zavelya, PhD in Medicine, Associate Professor, Senior Researcher, Department of Scientific Organization of Medical Care for Schoolchildren and Adolescents, State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: emzav@ukr.net; Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9887-0159>

Maryna Isakova, PhD in Medicine, Associate Professor, Senior Researcher, Department of Scientific Organization of Medical Care for Schoolchildren and Adolescents, State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: isakova.marina444@gmail.com; Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7014-7417>

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 article was carried out as part of the scientific research work «To substantiate the hygienic prerequisites for schoolchildren's resilience in the face of threats to their physical and psychological well-being as a result of military operations» and the scientific research work «To substantiate the functional and organizational model of medical care for adolescents in wartime and post-war conditions» for the budget funds from the financing of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Authors' contribution. L.A. Strashok, L.I. Rak — concept, design, writing text; A.V. Yeshchenko — collection, processing of material, writing text; V.L. Kashina-Yarmak, E.M. Zavelya, M.Yu. Isakova — analysis of the received data, writing the text.

L.A. Strashok^{1,2}, L.I. Rak^{1,3}, A.V. Yeshchenko^{1,2}, V.L. Kashina-Yarmak^{1,4}, E.M. Zavelya^{1,2}, M.Yu. Isakova^{1,2}

¹State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine

⁴V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Clinical consequences of psychoemotional stress in adolescence

Abstract. The problem of stress-induced health disorders has become increasingly important during the military conflict in Ukraine. Adolescence is characterized by significant challenges for the body due to intense anatomical, physiological, neuroendocrine, and psychological changes. Increased sensitivity to the effects of stressors, in particular due to the maturation of stress-sensitive parts of the brain and related changes in hormonal responsiveness, is typical of adolescents. Stress caused by war-related factors is becoming chronic in Ukrainian children and adolescents. It can lead to disruption of body functions and adaptive capacities, formation or exacerbation of organic pathology. The article analyzes the data of modern scientific literature on clinical manifestations of acute and chronic stress in adolescents. Particular attention is paid to somatic changes in children and adolescents that are induced by chronic stress or observed against its background. Disorders of physical development, skin and musculoskeletal system functioning, peculiarities of the course of certain diseases of the bronchopulmonary system are described. Attention is focused on the formation of cardiovascular pathology, including life-threatening

conditions, on disorders of various parts of the gastrointestinal tract and the gut microbiome, changes in kidney and urinary system function. The article provides up-to-date information on the manifestations of endocrine diseases, disorders of autonomic regulation and immune homeostasis under the influence of psychoemotional stress. The results of our own research on the frequency and nature of clinical manifestations in adolescents who lived in the war zone or became internally displaced people, as well as the presence of an imbalance of stress-supplying systems in adolescents during the war are presented. The features of the perception of pain and signs of disease in the conditions of chronic stress are determined, in particular, a decrease in the fixation of attention on personal somatic sensations in children who were constantly in the combat zone and witnessed shelling. Psychoemotional stress experienced in adolescence can have long-term significant consequences in the form of persistent changes in the functioning of various organs and systems of the growing organism, as well as diseases in later life.

Keywords: adolescents; psychoemotional stress; military actions in Ukraine; somatic complaints; health status; review



Автозапальні захворювання. Частина 2. Піринові інфламасомопатії та інші синдроми посилення сигналу інтерлейкіну-1

Резюме. Системні автозапальні захворювання (САЗЗ) вважаються розладами вродженої імунної системи, які характеризуються системним стерильним запаленням, що не залежить від інфекції та автореактивних антитіл або антигенспецифічних Т-клітин. Автозапалення часто опосередковується інфламасомами, відповідно, інфламасомопатії та інші синдроми посилення сигналу інтерлейкіну-1 (IL-1) являють собою велику класифікаційну групу САЗЗ. Інфламасоми відмінні за типом внутрішньоклітинного рецептора, який стає каркасом для всього комплексу, а пірин є одним з основних внутрішньоклітинних сенсорних білків, які здатні ініціювати утворення інфламасом. Даний науковий огляд є другим у серії публікацій, об'єднаних загальною метою підвищення обізнаності лікарів щодо проблеми САЗЗ у дітей. У фокусі даної роботи — сучасні наукові уявлення про піринові інфламасомопатії, які становлять значний кластер усіх інфламасомопатій, та інші синдроми посилення сигналу IL-1. Пошук інформації за останні 10 років здійснювався за базами даних Web of Science, Scopus, PubMed Central®, Google Scholar за ключовими словами “autoinflammatory diseases”, “autoinflammation”, “inflammasomopathies”, “pyrin”. У роботі наведена загальна характеристика інфламасомопатій, обговорено імунологічні особливості сенсорного білка пірину і піринових інфламасом, їх клітинна експресія, молекулярні механізми їх активації та обмеження сигналу. В огляді також подана клініко-патогенетична характеристика генетично визначених піринових інфламасомопатій та інших синдромів посилення сигналу IL-1: сімейної середземноморської лихоманки; пірин-асоційованого автозапалення з нейтрофільним дерматозом; дефіциту мевалонаткінази; PSTPIP1-асоційованих запальних захворювань; синдрому періодичної лихоманки, імунодефіциту і тромбоцитопенії; неонатальної цитопенії з дисеміопоезом, автозапаленням, висипкою та гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом; дефіциту антагоніста рецептора IL-1; дефіциту антагоніста рецептора IL-36; синдрому втрати рецептора IL-1 до антагоніста рецептора IL-1 тощо.

Ключові слова: автозапальні захворювання; інфламасомопатії; пірин; інтерлейкін-1; сімейна середземноморська лихоманка; огляд

Вступ

Автозапалення на сьогодні розглядається як окрема самостійна категорія імунної дисфункції поряд з автоімунітетом/алергією та імунодефіцитом [1], однак обізнаність щодо цих станів серед лікарів є недостатньою, що призводить до значних затримок у діагностиці й неоптимального менеджменту [2]. До того ж ці захворювання, що переважно маніфестують у дитячо-

му віці, є складними для діагностики через комплексну клінічну маніфестацію. Було показано, що навіть при класичних, тобто найбільш відомих і вивчених, періодичних синдромах такий типовий симптом, як абдомінальний біль, часто помилково приймають за гострий живіт, і 30–40 % таких пацієнтів зазнають хірургічного втручання (апендектомії або холецистектомії), що не є необхідним [3–6]. Додатковим проблемним аспектом

є те, що в країнах з обмеженими ресурсами системи охорони здоров'я діагноз системного автозапального захворювання (САЗЗ) часто ґрунтується на підозрі за клінічною презентацією, але не отримує адекватного генетичного підтвердження, а офіційні реєстри таких захворювань зазвичай відсутні.

Патогенез САЗЗ пов'язують з дисрегуляцією механізмів вродженого імунітету, а сучасні підходи до класифікації САЗЗ ґрунтуються на визначенні молекулярної структури або сигнального шляху, що є ключовими в патогенезі захворювання. Але на сьогодні все ще не існує єдиної загальноприйнятої та вичерпної класифікації САЗЗ. У даній серії оглядів ми користуємось класифікацією, що пропонує виділяти п'ять основних імунопатогенетичних категорій спадкових моногенних САЗЗ: інфламасомопатії та інші синдроми посилення сигналу ІЛ-1; інтерферонопатії; розлади активації ядерного фактора каппа В (NFκB); розлади фолдингу білка і синдроми стресу ендоплазматичного ретикулулу; інші розлади цитокінової сигналізації та комплементопатії [7, 8].

Інфламасомний сигнальний шлях розглядається як один з основних механізмів вродженого імунітету, що задіяні в ініціації запалення. Інфламасоми є великими внутрішньоклітинними мультимерними комплексами, що утворюються з декількох білків: сенсорного білка, активованого сигналами небезпеки, який стає каркасом для збірки інфламасоми; білка з адаптерною функцією, що сприяє швидкій олігомеризації комплексу; запальної каспази, яка виконує ефекторну роль, розщеплюючи неактивні прекурсори газдерміну D (білка, асоційованого з піроптозом) і прозапальних цитокінів сімейства інтерлейкіну (ІЛ) 1 — ІЛ-1β та ІЛ-18 — до зрілих біоактивних форм. Основним варіантом адаптерного білка в інфламасомах людини є ASC — асоційований з апоптозом Speck-подібний білок, що містить домен активації та рекрутингу каспази (CARD), а в ролі сенсорних білків виступають білки родини NLR (білки з нуклеотидзв'язувальним доменом, що містять повтори з високим вмістом лейцину) і пірін, за якими й отримують назву різні типи інфламасом. Інфламасоми експресуються переважно імунними клітинами м'якої лінії (макрофаги, моноцити, нейтрофіли, дендритні клітини), але також і деякими іншими типами клітин (наприклад, епітеліальними). У результаті піроптозу (програмованої запальної некротичної загибелі клітин) і вивільнення активних ІЛ-1β та ІЛ-18 у позаклітинний простір відбувається ініціація низхідних сигнальних шляхів, що призводить до залучення імунних клітин до вогнища запалення, експресії інших цитокінів і молекул адгезії [1, 9–12]. Фізіологічне обмеження ефектів активації інфламасом відбувається, зокрема, за участю циркулюючих білків — антагоністів сімейства цитокінів ІЛ-1: антагоніста рецептора ІЛ-1 (ІЛ-1Ra), антагоніста рецептора ІЛ-36 (ІЛ-36Ra), протизапального ІЛ-37 і білка, що зв'язує ІЛ-18 (ІЛ-18BP) [1, 9, 13–15].

Закономірно, що основний продукт активації інфламасом, ІЛ-1, є одним із ключових цитокінів в імунопатогенезі автозапалення. Відповідно інфлама-

сомопатії та інші синдроми посилення сигналу ІЛ-1 репрезентують значущий кластер САЗЗ. Залежно від молекулярних механізмів, що лежать в основі порушень, захворювання цього кластера можна розподілити на три підкатегорії: піринові інфламасомопатії; інфламасомопатії, пов'язані з білками NLR; інші синдроми посилення сигналу ІЛ-1. При перших двох варіантах відбувається надлишкова активація, спонтанна або конститутивна, конкретного типу інфламасом, побудованих навколо відповідного сенсорного білка. При останньому варіанті присутня дисрегуляція на рівні низхідних ефектів інфламасом незалежно від їх типу, а саме порушення природного обмеження сигналу інфламасом, наприклад, через дефіцит антагоністів рецепторів цитокінів сімейства ІЛ-1. Системний клінічний і біологічний запальний синдром, опосередкований інфламасомами та ІЛ-1, не залежить від інфекції та автореактивних антитіл або антигенспецифічних Т-клітин, що призводить до стерильного (асептичного) і, як правило, мультисистемного запалення [7–10, 16].

Відповідно до загальної мети даної серії публікацій щодо покращення менеджменту САЗЗ через підвищення обізнаності лікарів щодо проблеми автозапалення даний огляд фокусується на сучасних уявленнях про піринові інфламасомопатії, які становлять значущий кластер інфламасомопатій і включають, зокрема, найбільш поширені автозапальні захворювання, і про автозапальні стани, пов'язані з дефіцитом антагоністів рецепторів ІЛ-1 та ІЛ-36. При роботі над даним оглядом ми використовували пошук за базами даних Web of Science, Scopus, PubMed Central®, Google Scholar за останні 10 років за ключовими словами “autoinflammatory diseases”, “autoinflammation”, “inflammasomopathies”, “pyrin”; також для досягнення цілісного розуміння проблеми до огляду було включено деякі більш давні публікації.

Загальна характеристика інфламасомопатій та інших синдромів посилення сигналу ІЛ-1

Інфламасомопатії виникають як наслідок патогенних варіантів у генах, що кодуєть компоненти інфламасоми або білки, які прямо чи опосередковано взаємодіють з інфламасомами. Інші синдроми посилення сигналу ІЛ-1 зумовлені мутаціями в генах білків, що діють на рівні низхідних ефектів сигнального каскаду, центральним елементом якого є ІЛ-1, за відсутності мутацій, що впливають на самі інфламасоми [17].

Клінічна картина та її відмінності між окремими захворюваннями цієї групи обумовлені насамперед природою та тяжкістю генетичного дефекту, а також тим, у яких клітинах переважно експресується той чи інший тип інфламасом та їх субстрати, у тому числі ключові медіатори відповідного запального каскаду, та особливостями регуляції різних типів інфламасом. Існує певний ступінь специфічності сенсорних білків інфламасоми для тих чи інших сигналів небезпеки — патоген-асоційованих молекулярних образів (PAMP) або молекулярних образів, пов'язаних з пошкодженням

клітин організму (DAMP) [13, 18]. Відповідно тригери різних типів інфламасом дещо відмінні, як і варіативна широта їх спектра. У нормальних умовах ці тригери важливі для імунних відповідей на інфекцію, але мутації в генах, які кодують компоненти інфламасоми або споріднені білки, призводять до спонтанної або конститутивної активації інфламасом навіть за фактичної відсутності цих сигналів небезпеки [10].

Широта розподілу клітинної експресії ключових молекул також відмінна для різних типів інфламасом, що формує варіативний спектр клінічної маніфестації автозапальних станів, опосередкованих IL-1: від мультисистемного ураження (як правило) до запалення, обмеженого лише певною локалізацією, наприклад шкірою або шлунково-кишковим трактом (при окремих нозологіях). Водночас більшість захворювань даної групи опосередковується головним чином через IL-1 β , який є потужним пірогеном, отже, виражена лихоманка під час нападу є досить характерною ознакою, а в період навколо атаки в крові відзначаються нейтрофільний лейкоцитоз, тромбоцитоз і підвищені гострофазні маркери запалення (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ), феритин, фібриноген тощо). Типовими проявами також є висипка, артрити й серозити. У період між нападами пацієнти, як правило, афебрильні і не демонструють відхилень у загальних лабораторних показниках [1, 10, 17–20].

Імунобіологічні особливості піринових інфламасом

Піринові інфламасоми, як і їх субстрат про-IL-1 β , широко експресуються в клітинах уродженої імунної системи — переважно нейтрофілах і моноцитах, але також в еозинофілах і дендритних клітинах [1].

У 2014 році Xu et al. було показано, що пірин безпосередньо не «відчуває» PAMP, але реагує на цитоплазматичні порушення і зміни, викликані інфекційним агентом, тобто на молекулярні процеси, що змінюють гомеостаз (НАМР). Зокрема, на інактивацію бактеріальними токсинами гуанозинтрифосфатаз (ГТФази) сімейства Rho — малих сигнальних білків, що здатні зв'язувати гуанілові нуклеотиди [21, 22]. ГТФази Rho діють як молекулярні перемикачі в регуляції різноманітних шляхів передачі сигналу, впливають на організацію цитоскелета і взаємодіють з багатьма ефекторними білками, включно із серин/треонін-протеїнкіназами PKN1 і PKN2 і білками, що зв'язують актин.

На сьогодні вважається, що RhoA ГТФаза не взаємодіє безпосередньо з пірином, який реагує на НАМР у певному імунобіологічному середовищі. За відсутності впливу інфекційного агента або пошкодження клітин активна ГТФаза RhoA та авторегуляція С-кінцевого домену V30.2/SPRY пірину призводять до PKN1/2-опосередкованої супресії активності пірину шляхом його захисного фосфорилування, що дає можливість подальшого зв'язування з ним протекторних білків-шаперонів 14-3-3, які й утримують пірин в автоінгібіторній конформації і, відповідно, піринову інфламасому неактивною. У неактивній конформації ключовий

N-кінцевий домен пірину PYD (піриновий) маскується його центральним В-блоком [12, 22].

Патогени загалом можуть модулювати активність Rho-ГТФази, щоб пригнічувати імунні відповіді хазяїна, такі як фагоцитоз [12], але водночас різні бактеріальні модифікації ГТФази RhoA пригнічують її активність і запобігають захисному фосфорилуванню пірину, і таким чином Rho-ГТФаза виступає в ролі безпосереднього сенсора патогена [8, 18, 23]. Її зміни виявляються піриновою інфламасомою незалежно від типу модифікацій, що призводить до активації піринової інфламасоми та запалення [12, 18, 24]. Таким способом пірин запускає збірку інфламасом у відповідь на токсини *Clostridium difficile*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium botulinum*, *Burkholderia cenocepacia*, токсини YopE, YopT *Yersinia pestis* тощо, які інактивують ГТФази Rho [21, 22]. Інші патогени, як-то *Bordetella pertussis*, *Bacillus anthracis*, *Pseudomonas aeruginosa*, продукують токсини аденілатциклази, які індукують накопичення циклічного аденозинмонофосфату в клітинах, чим пригнічують активність інфламасом, що містять білок-сенсор NLRP3, але потенціюють активацію піринової інфламасоми [24].

Активация піринової інфламасоми є результатом звільнення домену PYD від маскування В-блоком внаслідок дефосфорилування пірину і зв'язування його з доменом PYD адаптерного білка ASC з подальшою олігомеризацією білкового комплексу [9, 12, 22]. Дефосфорильований пірин також взаємодіє безпосередньо з гетеродимерами алармінів S100A8/A9 і сприяє їх секретії через газдермінові пори мембрани. У стимульованих лейкоцитах пірин і S100A8/A9 знаходяться в одному білковому комплексі, пов'язаному з цитоскелетними тубуліновими мікротрубочками [25]. Пірин взаємодіє з тубуліновим цитоскелетом головним чином через білок PSTPIP1/CD2-BP1 (білок, що взаємодіє з проліном/серіном/треоніном/фосфатазою-1). Мікротрубочки забезпечують активуючий сигнал дефосфорильованому пірину, який набуває відкритої конформації, здатної до зв'язування з ASC, і лейкоцитарну відповідь на патоген-асоційовану активацію пірину [22]. Центросоми, найважливіші центри організації мікротрубочок, можуть служити платформами для остаточної збірки та активації піринових (а також NLRP3) інфламасом, що пояснює той факт, що ASC, каспаза-1 і IL-1 β локалізуються разом із центросомою в певних популяціях імунних клітин [26]. У свою чергу активні філаменти цитоскелета, окрім забезпечення рухливості лейкоцитів і фагоцитозу, впливають на формування імунних синапсів і, отже, на регуляцію запальних реакцій [17, 27]. Цитоскелет і малі ГТФази Rho, у тому числі RhoA, пов'язані між собою двонаправленими зв'язками: так, ГТФази Rho регулюють організацію цитоскелета, а цитоскелетні сигнали модулюють активність ГТФази Rho [27].

Відповідно активно обговорюється механізм активації піринових інфламасом, зумовлений порушенням патогенами полімеризації актину та динаміки цитоскелета, у тому числі шляхом бактеріальних модифікацій ГТФази Rho [12, 24, 28].

Мутації надбання або втрати функції в ключових доменах пірину, у тому числі сенсорних та автоінгібіторних, а також у генах білків, які виступають у ролі позитивних або негативних регуляторів пірину, призводять до надлишкової активації піринових інфламасом залежним від ASC способом, що супроводжується підвищенням вивільненням IL-1 β та ініціацією піроптозу за відсутності типових тригерів [10] і стає основою імунопатогенезу піринових інфламасомопатій.

Сімейна середземноморська лихоманка (Familial Mediterranean fever, FMF)

FMF — найбільш поширений і найдавніше визначений генетично розлад зі числа спадкових періодичних лихоманок, зумовлений мутаціями надбання функції в гені *MEFV*, що локалізується на короткому плечі 16-ї хромосоми і кодує пірин [9]. До останнього часу було загальноприйнятим, що відповідні мутації мають автосомно-рецесивний характер, хоча в літературі й було описано декілька випадків з вочевидь автосомно-домінантним успадкуванням. Останніми роками низка дослідників припускає, що FMF може бути автосомно-домінантним захворюванням із змінною пенетрантністю та ефектом дозування генної мутації, що впливає на фенотипову тяжкість. Варіабельність симптомів нападу на сьогодні пояснюється впливом різних мутацій *MEFV* і складних гетерозигот, а також внеском гетерогенності серед білків, що модифікують захворювання [11, 12, 22, 29]. Близько 10 з найпоширеніших варіантів гена *MEFV* на сьогодні вважаються явно патогенними, більшість з них впливає на домен пірину B30.2/SPRY, який має автоінгібіторну функцію. П'ять «класичних» мутацій V726A, E148Q, M694V, M694I і M680I знайдені приблизно в 75 % випадків FMF у типових популяціях, з них три останні варіанти асоційовані з тяжким фенотипом захворювання [7, 11, 22, 30]. Показано також, що експресія гена *MEFV* активується фактором некрозу пухлини альфа (TNF- α) [31].

Середня поширеність FMF становить 1–5 на 10 000 населення, а в певних популяціях (у Вірменії, Ірані, серед населення середземноморського регіону) — 1–2 на 1000, причому кількість носіїв гетерозиготних мутацій у цих популяціях сягає 10 % [7, 10, 32–34].

Мутації, що порушують взаємодію пірину з протекторними білками 14-3-3, призводять до автоактивації пірину. Зокрема, FMF-асоційований мутантний пірин має знижену здатність до зв'язування з ними, уникаючи захисного фосфорилування, опосередкованого RhoA та PKN1/2 [23, 24]. Також в інших дослідженнях за наявності патогенних варіантів FMF у домені B30.2/SPRY показана можливість дефосфорилування пірину незалежно від сигналів, пов'язаних із цитоскелетом. Дефосфорилований пірин при цьому залишається у відкритій конформації, що призводить до неконтрольованого мікротрубочками спонтанного зв'язування з адаптерним білком ASC і формування інфламасоми [35]. Рівні алармінів S100A8/A9 під час атак у пацієнтів з FMF виявляються екстраординарно високими навіть порівняно з іншими інфламасомопатіями [25].

Цікаво, що висока частота мутацій *MEFV* у популяціях середземноморського і близькосхідного регіонів деякими авторами, як-то Park et al., пояснюється позитивним еволюційним природним відбором носіїв мутантного пірину у відносно нещодавньому минулому [36]. Вважається, що виникнення двох основних патогенних варіантів пірину відбулось незалежно понад 1800 років тому на Близькому Сході. Показано, що збудник чуми, *Yersinia pestis*, намагається уникнути активації захисних механізмів організму, зокрема IL-1 β -опосередкованого запалення, і здатний нейтралізувати класичну збірку піринових інфламасом за рахунок зв'язування свого летального фактора YopM з автоінгібіторним доменом пірину B30.2/SPRY, що в кінцевому результаті призводить до залучення кіназ PKN1/2, фосфорилування пірину і зв'язування з інгібіторним 14-3-3 білком. Таким способом *Y.pestis* цілеспрямовано пригнічує активацію піринової інфламасоми [22, 37, 38]. Мутації FMF у домені B30.2/SPRY шляхом блокування сайтів зв'язування кіназ з пірином зменшують здатність пірину до взаємодії з YopM, що запобігає специфічній для патогенних ієрсиній YopM-опосередкованій інактивації пірину, натомість відбувається зниження порогу активації піринової інфламасоми з підвищенням викидом IL-1 β . Цей механізм міг зумовлювати перевагу для виживання носіїв мутантного гена *MEFV* під час середньовічних епідемій чуми 541–767 рр. і 1346–1875 рр. у відповідних регіонах, що зумовило позитивну природну селекцію мутацій і їх подальше поширення в інші географічні регіони, незважаючи на те, що в нормальних умовах тривалість життя людей з FMF до винаходу сучасного лікування була обмеженою трьома-чотирма десятиріччями через саме захворювання. При цьому, хоча дані вказують на те, що саме інфекція *Y.pestis* була агентом позитивного відбору, дослідниками не виключається можливість того, що ці мутації також захищають від інших ендемічних патогенів [18, 24, 36].

Відповідно до клітинної експресії піринових інфламасом клінічна презентація FMF відрізняється різноманітністю та поліорганністю [1, 34]. Захворювання зазвичай маніфестує в дитячому або підлітковому віці і характеризується спорадичними повторними епізодами лихоманки тривалістю 1–3 дні, які пацієнти можуть пов'язувати зі стресом, менструацією, інтенсивною фізичною активністю, хірургічним втручанням або інфекцією. Періодичність атак може коливатись від одного разу на тиждень до одного разу на рік. Окрім лихоманки, найбільш типовими проявами атаки є виражений біль у животі (який імітує гострий живіт) і грудній клітці, полісерозити (плеврит, перитоніт, найрідше — перикардит), гострі випітні моноартрити із залученням великих суглобів переважно нижніх кінцівок, а також загальні симптоми на кшталт головного болю, міалгій та астенії. У меншій частині пацієнтів може також з'явитись болючий бешихоподібний висип, переважно на нижніх кінцівках, спленомегалія, ангіоедема, виразки на слизових оболонках ротової порожнини, феномен Рейно, тазовий біль, запор або діарея. У деяких пацієнтів гострий артрит після закінчення атаки не

згасає, а переходить у хронічну форму [3, 7, 9, 10, 34]. Пацієнти з FMF також мають вищу ймовірність розвитку васкулітів, таких як пурпура Геноха — Шенлейна і вузликовий поліартеріїт. Більше ніж половина пацієнтів із FMF мають перший епізод серозиту у віці до 10 років, і майже всі — до 20 [8, 9, 34].

Для FMF типовий періодично рецидивуючий характер запалення, і в період між нападами більшість пацієнтів асимптомні. Найбільш серйозним довгостроковим ускладненням FMF є системний амілоїдоз, який найбільш часто вражає нирки і загрожує розвитком хронічної ниркової недостатності з прогресуванням аж до термінальної стадії. Амілоїдоз нирок є основною причиною підвищеної смертності серед пацієнтів із FMF. Іншими довгостроковими ускладненнями можуть бути непрохідність тонкого кишечника і безпліддя. У деяких пацієнтів клінічна картина обмежується епізодами лихоманки без серозитів або безсимптомною протеїнурією, а в деяких першим клінічним проявом захворювання може стати нефротичний синдром [1, 9, 10, 13, 23].

Цікаво, що 20–30 % пацієнтів із клінічним фенотипом FMF мають лише одну визначену мутацію в *MEFV*, а другу мутацію знайти не вдається. Отже, гетерозиготні носії мутацій *MEFV* можуть мати клінічні прояви FMF за наявності інших алелів, що сприяють цьому, або факторів середовища, а відсутність другої мутації не завжди виключає діагноз, що потрібно враховувати клініцисту в сумнівних випадках, особливо беручи до уваги нещодавні припущення щодо можливого автосомно-домінантного характеру успадкування FMF з

варіабельною пенетрантністю мутантного гена. Носії гетерозиготних алелів більш схильні до обмеженої клінічної презентації FMF, хоча можуть мати і розгорнутий фенотип захворювання [7, 11, 24].

Міжнародною організацією випробувань у дитячій ревматології (PRINTO) разом з реєстром Eurofever у 2019 році були розроблені діагностичні критерії FMF, які можуть застосовуватись як за умови доступного генетичного тестування, так і за доступності лише клінічних даних (табл. 1). Рекомендовано класифікувати пацієнта як такого, що має відповідну спадкову періодичну лихоманку, якщо він відповідає зазначеним критеріям за умови достатньої тривалості рецидивної активності захворювання (щонайменше 6 місяців), наявності підвищення гострофазних маркерів (ШОЕ, СРБ або сироваткового амілоїду А) під час атаки, і виконано ретельну диференціальну діагностику щодо новоутворень, інфекцій, аутоімунних станів тощо [39, 40].

Пірин-асоційоване автозапалення з нейтрофільним дерматозом (Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis, PAAND)

PAAND — патогенетично дуже близьке до FMF захворювання, уперше визначене у 2016 році [41, 42].

PAAND пов'язаний з патогенними гетерозиготними мутаціями надбання функції в гені *MEFV* (варіанти S242R і E224K) автосомно-домінантного характеру з обмеженою пенетрантністю. Подібно до FMF, унаслідок цього пригнічується схильність пірину до фос-

Таблиця 1. Класифікаційні критерії Eurofever/PRINTO для FMF і MKD

	Критерії	Чутливість	Специфічність	Точність
За умови доступності генетичного тестування				
FMF	Наявність підтверджуючого генотипу <i>MEFV</i> * і принаймні одного з наступного: тривалість епізодів 1–3 дні; артрит; біль у грудях; біль у животі, АБО наявність генотипу <i>MEFV</i> , що не є підтверджуючим**, і принаймні двох з наступного: тривалість епізодів 1–3 дні; артрит; біль у грудях; біль у животі	0,94	0,95	0,98
MKD	Наявність підтверджуючого генотипу <i>MVK</i> * і принаймні одного з наступного: шлунково-кишкові симптоми; шийний лімфаденіт; афтозний стоматит	0,98	1	1
За умови доступності лише клінічних даних				
FMF	Принаймні шість із дев'яти: присутні: східно-середземноморське походження, тривалість епізодів 1–3 дні, біль у грудях, біль у животі, артрит; відсутні: афтозний стоматит; кропив'янка; макулопапульозний висип; болючі лімфовузли	0,91	0,92	0,97
MKD	Наявність не менше від трьох із шести: вік початку < 1 року; шлунково-кишкові симптоми; болючі лімфовузли; афтозний стоматит; наявність характерних тригерів атаки; макулопапульозний висип	0,91	0,82	0,92

Примітки: MKD — дефіцит мевалонаткінази; *MVK* — мевалонаткіназа; * — патогенні або ймовірно патогенні варіанти (в гетерозиготному стані — при автосомно-домінантних захворюваннях, у гомозиготному стані або в стані компаунд-гетерозиготності в трансположенні (або біалельні) — при автосомно-рецесивних захворюваннях); ** — компаунд-гетерозиготність у трансположенні з одним патогенним варіантом *MEFV* та одним варіантом невизначеної значущості (*VUS*), або біалельний *VUS*, або гетерозиготний стан за одним патогенним варіантом *MEFV*.

форилування за участі RhoA та, відповідно, здатність зв'язування з білком 14-3-3, що порушує автоінгібіторну конформацію пірину. На відміну від FMF, коли відбувається лише зниження порогу активації пірину, при PAAND мутації призводять до конститутивного утворення піринових інфламасом, що відображається в більш значній експресії IL-1 та IL-18 при PAAND, ніж при FMF [9, 12, 23]. У 2022 році було показано, що високі рівні ендогенних стероїдних катаболітів прегненолону та етіохоланолону, двох похідних прогестерону і тестостерону, у пацієнтів із PAAND і FMF активують пірін через взаємодію з автоінгібіторним доменом B30.2/SPRY без участі RhoA ГТФаз, що потенційно пояснює давно відомий феномен «стероїдної лихоманки» та окреслює ще один неканонічний шлях активації піринових інфламасом [43].

З огляду на новизну і рідкісність розладу поширеність ще не встановлена. На відміну від хворих на FMF, пацієнти з PAAND можуть мати епізоди лихоманки, що тривають до кількох тижнів. Типовим проявом захворювання є тяжкий нейтрофільний дерматит, у тому числі пустулярне акне, стерильні абсцеси шкіри, гнійний гідраденіт, гангренозна піодермія та нейтрофільний васкуліт дрібних судин на додаток до артралгії/артриту і міалгії/міозиту. Абдомінальний біль є значно менш типовим, ніж при FMF. Підвищення маркерів системного запалення в крові може мати стійкий характер, а в біоптатах шкіри пацієнтів виявляються підвищені рівні IL-1 β . Інший описаний фенотип PAAND, пов'язаний з гомозиготною мутацією Ser208Thr в гені *MEFV*, включав затримку розвитку, лімфаденопатію, транзиторну пурпуру, артралгію, виразки ротової порожнини та змішані лімфоцитарні/еозинофільні інфільтрати в кістковому мозку [9, 12, 13].

Дефіцит мевалонаткінази/ синдром періодичної лихоманки з гіперімуноглобулінемією D (Mevalonate kinase deficiency/ Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome, MKD/HIDS)

MKD/HIDS — ще одне захворювання, пов'язане з абертною активацією пірину. Рецесивні мутації втрати функції в гені *MVK*, що локалізується на 12-й хромосомі, зумовлюють зниження активності мевалонаткінази (MVK) — ферменту, що належить до шляху біосинтезу холестерину. Крім холестерину, мевалонатний шлях також синтезує інші проміжні продукти, такі як нестерольні ізопреноїди, що необхідні для правильної мембранної локалізації та активації багатьох білків. Так, нестерольний ізопреноїд геранілгеранілпірофосфат необхідний для посттрансляційного пренілювання білків малих ГТФаз, включно із сімейством Rho і Kras, які опосередковують фосфорилування пірину для його підтримки у неактивному стані. Нестерольні ізопреноїди також беруть участь в регуляції багатьох сигнальних шляхів, наприклад пригнічують індуквану Toll-подібними рецепторами продукцію прозапальних цитокінів, модифікуючи таким чином запальну відповідь [12, 23, 44, 45].

Інгібування мевалонатного шляху зменшує здатність клітин протидіяти антиоксидантному стресу і викликає мітохондріальну дисфункцію та дефіцит автофагії, а також гіперпродукцію прозапальних цитокінів. Зокрема, дефіцит MVK призводить до зниженого синтезу ізопреноїдів і виснаження геранілгеранілпірофосфату, що, у свою чергу, зменшує пренілювання ГТФаз Rho і порушує їх роль у регуляції цитоскелета та везикулярному транспорті [10, 44, 46]. Це супроводжується підвищеною експресією пірину та спонтанною активацією піринових інфламасом, пов'язаною зі зниженням активності ГТФаз RhoA і Kras і, відповідно, порушенням опосередкованого кіназами PKN1/2 захисного фосфорилування пірину та його взаємодії з протекторними білками 14-3-3. Цей механізм подібний до того, що залучений до патогенезу FMF і PAAND, і має відображення в спільних клінічних рисах цих захворювань [7, 18, 24, 32]. Останніми роками також обговорюється значення в патогенезі MKD гіперактивації NLRP3-інфламасом унаслідок порушення функції ГТФаз Rho [32], а також гіперактивації сигнального шляху янус-кінази/перетворювача сигналу та активатора транскрипції (JAK/STAT), який відіграє центральну роль у запаленні [47].

Близько 65 варіантів *MVK*, які були описані, вважаються пов'язаними із захворюванням [3], а найбільш поширеними патологічними варіантами мутацій є р.А148Т і р.В377І. Розрахункова захворюваність, виведена з частоти носійства мутацій, становить від 1 : 5000 до 1 : 50000 у загальній популяції, хоча число підтверджених випадків є значно меншим, що може бути пов'язано як зі зниженою пенетрантністю патологічних мутацій, так і з недостатньою діагностикою [9].

Захворювання описано у двох фенотипах — власне HIDS і мевалоната ацидурия (МА). Перший є менш тяжким і пов'язаний з частковим дефіцитом MVK, при якому активність ферменту зберігається на рівні 1–10 % від нормальної. Типовими проявами HIDS є періодична лихоманка з тривалістю атаки 3–10 днів і проміжком в 1–2 місяці між атаками. Початок атаки пацієнти часто пов'язують зі стресом, хірургічним втручанням, травмою або вакцинацією. Частота нападів з віком знижується, але більшість пацієнтів зберігає симптоматику і в дорослому віці. Характерними ознаками під час нападу також є неерозивний гострий поліартрит та артралгія, макулопапульозна, уртикарна екзантема або пурпура, фарингіт і рецидивні афти ротової порожнини, болюча двобічна шийна лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, біль у животі, діарея, запор і блювання, головний біль. Серозити та міалгії є рідкісними проявами. Пацієнти з HIDS можуть бути схильні до рецидивних або тяжких інфекцій. У невеликої частини пацієнтів як ускладнення розвивається системний амілоїдоз з нирковою недостатністю або синдром активації макрофагів [3, 9, 16, 19, 20]. Підвищені сироваткові рівні імуноглобулінів D (понад 100 МО/мл) та А визначаються лише в частині випадків і не є надійним діагностичним критерієм HIDS, особливо в дітей до трьох років [3, 7, 48]. У пацієнтів з більш тяжким фенотипом, тобто МА, майже відсутня ферментативна

активність MVK (менше за 1 % від нормальної), а в клінічній презентації на додачу до симптомів, характерних для HIDS, спостерігаються також затримка фізичного та психомоторного розвитку, м'язова гіпотонія, атаксія, пов'язана з атрофією мозочка, очні симптоми, дисморфічні риси і рання смерть. Підвищені рівні мевалонатової кислоти в сечі як у період атаки, так і поза нею мають діагностичне значення [23]. Обидва фенотипи маніфестують у ранньому віці, зазвичай на першому році життя, і майже в усіх пацієнтів перша атака відбувається у віці до чотирьох років [3, 7, 9].

Діагностичні критерії Eurofever/PRINTO (2019) для MKD подані в табл. 1 [39, 40]. Європейський альянс асоціації ревматологів (EULAR) та Американський коледж ревматології (ACR) у рекомендаціях щодо діагностики MKD (2021) зазначають, що в пацієнтів з невизначеними запальними захворюваннями наявність мевалонатової кислоти в сечі повинна спонукати до подальшого обстеження щодо MKD. У пацієнтів з клінічною підозрою на MKD рекомендоване використання секвенування наступного покоління (NGS) для постановки генетичного діагнозу, якщо воно доступне. Секвенування за Сенгером цільового гена (*MVK*) можна використовувати при сильній клінічній підозрі на MKD або для підтвердження результатів NGS [49].

Автосомно-домінантні патогенні варіанти *MVK* пов'язані з розвитком порока ратозу, тяжкого локального захворювання шкіри, тоді як MKD є системним захворюванням [50].

У 2022 році було описано випадок рецидивної лихоманки, асоційованої з поліартритом, ураженням шкіри, діареєю та абдомінальним болем, у шестирічного пацієнта, у якого також були визначені підвищені рівні мевалонатової кислоти в сечі та сироваткові рівні імунoglobуліну D. Після генетичної діагностики захворювання було пов'язане з гетерозиготною мутацією в гені *PMVK*, що кодує пероксисомний фермент фосфомевалонаткіназу (*PMVK*) — наступний після *MVK* фермент у каскаді мевалонатного шляху. Отже, було визначено, ймовірно, нове САЗЗ із групи інфламасомопатій — *PMVK*-асоційоване автозапальне захворювання (*PMVK*-related autoinflammatory disease, *PMVK*-related AID) [17, 51].

Спектр *PSTPIP1*-асоційованих запальних захворювань (*PSTPIP1*-associated inflammatory diseases, PAID)

Встановлено також значення піринових інфламасом в опосередкуванні запалення при автозапальних станах, пов'язаних з дисрегуляцією цитоскелета, які утворюють спільну категорію PAID [12].

Синдром піогенного артрити, гангренозної піодермії та акне (*Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome, PAPA*) пов'язаний з автосомно-домінантними мутаціями надбання функції в гені *PSTPIP1* у 15-й хромосомі. Білок *PSTPIP1*, або CD2-BP1, — це цитоскелетний адаптерний білок, що експресується в міелоїдних клітинах і відіграє роль у вродженому імунитеті й кількох шляхах запалення. CD2-BP1 і пірин локалізуються разом з тубуліновим цитоскелетом, і CD2-BP1 стає тригером для пірину, зв'язуючи В-блок

пірину і демаскуючи домен PYD, що призводить до запуску олігомеризації з ASC [12, 22]. Мутації індуюють гіперфосфорилування *PSTPIP1*, за рахунок чого він має підвищену здатність до зв'язування з В-блоком пірину, що зменшує інгібування пірину і призводить до активації піринових інфламасом, у тому числі в мігруючих нейтрофілах, з подальшим підвищенням експресії IL-1 β [9, 46]. Також обговорюється, що мутації *PSTPIP1* впливають на полімеризацію актину, результатом чого стає порушення цитоскелета макрофагів, що може виступати тригером активації піринових інфламасом. Найчастішими мутаціями, асоційованими з PAPA, є A230T і E250Q [12]. Захворювання як окрема клінічна сутність уперше описане в 1997 році.

Пацієнти з PAPA страждають від олігоартикулярного деформуючого асептичного гнійного ерозивного артрити, який виникає в ранньому дитинстві, часто після легкої травми, і має тенденцію до регресу з віком. Найчастіше вражаються ліктьовий, колінний і гомілково-стопний суглоби. Шкірні прояви найчастіше включають тяжкі вузликівко-кістозні акне, які з'являються в підлітковому віці і, на відміну від артрити, часто зберігаються у дорослому віці. Гангренозна піодермія характерна для частини випадків і проявляється болючими еритематозними папулами й пустулами, які перетворюються на некротичні виразки з нависаючими краями, зазвичай розвивається на дистальних відділах нижніх кінцівок, але також може виникати мультифокально на всій шкірі. Кістозні вугри й стерильні абсцеси шкіри можуть починатися в місці травми або уколу голкою під час медичних маніпуляцій. У пацієнтів може спостерігатися лімфаденопатія та, у разі впливу сульфаніламідних препаратів, супресія кісткового мозку. Періодична лихоманка не є типовою ознакою, хоча може бути присутньою в частині випадків. Гістологічно запалення в пацієнтів з PAPA характеризується наявністю нейтрофільних інфільтратів, а в крові можуть виявлятися підвищені рівні IL-18 [10, 19, 16, 17, 20].

Мутації в *PSTPIP1* зазвичай виявляються також у пацієнтів з ознаками синдрому PAPA та, на додачу, гнійним гідраденітом (*hidradenitis suppurativa, SH*), цей фенотип захворювання отримав назву *синдром PAPA*. Фенотип з гнійним гідраденітом і гангренозною піодермією, але без піогенного артрити відомий як *синдром PASH*. При обох цих фенотипах відзначається дисрегуляція експресії *PSTPIP1*, але генетична основа *PASH* гетерогенна і може включати мутації в інших генах, що мають стосунок до САЗЗ, — *NLRP3*, *MEFV*, *NOD2* тощо [13, 22, 52].

Окрім цього, до спектра PAID входить інший незалежний фенотип, *PSTPIP1*-асоційоване міелоїдне запалення (*PSTPIP1*-associated myeloid-related proteinemia inflammatory syndrome, *PAMI*), раніше відомий як синдром гіперцинкемії та гіперкальпротектинемії. Клінічні прояви можуть включати дерматит, лімфаденопатію, артрит, гепатоспленомегалію, рекурентні інфекції, нейтропенію, тромбоцитопенію та анемію. Асоційовані мутації в *PSTPIP1* відрізняються від мутацій при PAPA, а пацієнти демонструють підвищену концентрацію білка S100, кальпротектину і цинку [53, 54].

До спектра PAID відносять також *синдром гангренозної піодермії, акне і виразкового коліту (Pyoderma gangrenosum, acne and ulcerative colitis, PAC)* [22, 32, 55] і *синдром гангренозної піодермії, акне, серонегативного спондилоартриту з гнійним гідраденітом або без нього (Pyoderma gangrenosum, acne, seronegative spondyloarthritis with or without hidradenitis suppurativa, PASS)* із ще не відомим генетичним корелятом [22, 56].

Синдром періодичної лихоманки, імунodefіциту і тромбоцитопенії (Periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia, PFIT)

PFIT, що належить до захворювань, пов'язаних з дисрегуляцією шляху полімеризації актину, виникає внаслідок автосомно-рецесивних мутацій втрати функції в гені *WDR1* у 4-й хромосомі. Визначеними патогенними варіантами гена є L153F/L293F. Ген *WDR1* кодує актин-деполімеризуючий кофактор при змінах цитоскелета. Порушення полімеризації актину внаслідок залучення мутантного AIP1 можуть відчуватися пірином з подальшою спонтанною олігомеризацією ASC і надлишковою активацією піринових інфламасом у клітинах вродженої імунної системи. Обговорюється, що в патогенезі PFIT ключовим медіатором виступає IL-18 моноцитарного походження, а не IL-1 β [12, 32, 57, 58].

Захворювання маніфестує в ранньому віці й характеризується повторними епізодами лихоманки тривалістю 3–7 днів з інтервалами між нападами від 1 до 4 місяців, періанальними виразками, афтозним стоматитом, бронхоектазами й затримкою росту. Лабораторні зміни включають інтермітуючу тромбоцитопенію, нейтропенію та нейтрофільну дисфункцію, а вогнища запалення характеризуються нейтрофільною інфільтрацією. Пацієнти також демонструють ознаки тяжкого імунodefіциту з вразливістю до бактеріальних і грибкових збудників, що пояснюється впливом *WDR1* на диференціацію лімфоцитів [9, 32].

PFIT у людини вперше виділений як окремих синдром в 2017 році, хоча за 10 років до того даний автозапальний фенотип був описаний у мишей [12, 57]. Обговорюється, що принаймні частина раніше описаних випадків рідкісного захворювання, відомого з 1971 року як «синдром ліних лейкоцитів», може бути пов'язана з PFIT [22, 59]. На даний момент дані про PFIT обмежені описами серій клінічних випадків, епідеміологія невідома.

Неонатальна цитопенія з дисгемопоезом, автозапаленням, висипкою та гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом (Neonatal-onset cytopenia with dyshematopoiesis, autoinflammation, rash, and hemophagocytic lymphohistiocytosis, NOCARH)

Синдром NOCARH також пов'язаний з дисрегуляцією актину. Захворювання вперше описане у 2019 році Lam et al., які визначили автосомно-домінантні мута-

ції втрати функції в гені малої ГТФази сімейства Rho, що має назву «гомолог білка контролю поділу клітин 42» (*CDC42*), у 1-й хромосомі та пов'язали їх з тією сукупністю клінічних ознак, що дали назву розладу [60]. Аберантне субклітинне розташування і накопичення в апараті Гольджі мутантного білка CDC42, який регулює поляризацію актину, архітектуру цитоскелета та поділ і міграцію клітин, сприяють гіперактивності піринові інфламасоми способом, подібним до RhoA — після дефосфорилювання пірину, що призводить до збільшення продукції IL-1 β та IL-18 мононуклеарами [32, 60–63], а також до підвищеної експресії NF κ B [62].

Захворювання маніфестує з народження або в ранньому віці, симптомами можуть бути затримка росту, гепатоспленомегалія, рецидивні фебрильні епізоди, асептичний менінгіт. Висипка має уртикарний характер, а цитопенія значно виражена, аж до панцитопенії. Сироваткові рівні IL-18 у пацієнтів дуже високі, що відображає біологію IL-18, який пов'язаний з IFN- γ , що є відомим ключовим медіатором гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (HLH) [8, 64].

Автозапальні стани, що пов'язані з мутаціями в генах, які регулюють актиновий цитоскелет, деякими дослідниками вирізняються в окрему класифікаційну категорію цитоскелопатій (актинопатій). Окрім PFIT і NOCARH, до неї відносять *синдроми дефіциту субдиниці 1B комплексу спорідненого з актином білка 2/3 (ARPC1B)* і *NCK-асоційованого білка 1 (NCKAP1)*, для яких лихоманка не є типовим проявом, але характерні гастроінтестинальні симптоми й рекурентні інфекції, а також висипка, васкуліт і тромбоцитопенія (дефіцит ARPC1B) або HLH (дефіцит NCKAP1) [17].

Дефіцит IL-1Ra (Deficiency of IL-1 receptor antagonist, DIRA) і дефіцит IL-36Ra (Deficiency of IL-36 receptor antagonist, DITRA)

DIRA і DITRA спричинені мутаціями в білках, що діють на рівні регуляції низхідних ефектів активації інфламасом, і пов'язані з дефіцитом антагоністів цитокінів сімейства IL-1. У цьому випадку патогенез захворювання пов'язаний не з надлишковою активацією тих чи інших інфламасом, а з порушенням природних механізмів обмеження їх сигналу, які забезпечують транзитний характер асоційованих з інфламасомами запальних реакцій. Клінічна картина цих синдромів, зумовлена відсутністю протидії для IL-1-опосередкованого запалення, дещо відрізняється від клінічної картини більшості інфламасомопатій, але вони так само супроводжуються системним запаленням, лейкоцитозом, нейтрофіліозом і вираженим підвищенням маркерів гострої фази запалення [9, 10].

DIRA вперше описаний у 2009 році [65] та пов'язаний з автосомно-рецесивними мутаціями втрати функції в гені *IL1RN*, який значно експресується в епідермісі і кодує IL-1Ra, що призводить до надлишкової передачі сигналів прозапальних цитокінів IL-1 α та IL-1 β через рецептор IL-1 (IL-1R) [1, 9, 19]. Деякі фенотипові відмінності між DIRA та іншими інфламасомопатіями можуть бути пов'язані саме з

активністю IL-1 α [8]. Пацієнти з DIRA можуть мати нейтрофільний пустульозний дерматит локального або генералізованого характеру, часом схожий на іхтіоз [3]. При тяжких фенотипах захворювання розвиваються генералізований мультифокальний періостит і стерильний остеомієліт, що призводить до утворення вертебрального блоку. Інші ознаки включають гіперкератоз, оніхомадез, кісткове розростання ребер і ключиць, гепатоспленомегалію, афтозний стоматит та артрит, інтерстиційне захворювання легень і васкулітне ураження центральної нервової системи; потенційним ускладненням є атлантаксіальний підвивих унаслідок деструкції зубоподібного відростка (одонтоїда). Лихоманка не є характерною ознакою, але може проявлятися у вигляді субфебрилітету при вторинних інфекціях шкіри. Симптоми DIRA починаються в неонатальному віці та мають хронічний характер. Без таргетної терапії смертність настає в ранньому віці в третини пацієнтів, вона зумовлена тяжким системним запаленням і розвитком поліорганної недостатності [3, 10, 19].

Рекомендації EULAR/ACR (2021) визначають такі клінічні ознаки, що мають скерувати в напрямку діагнозу DIRA, особливо якщо вони виникають спорадично: пустульозно-псоріазоподібні висипання, стерильний остеомієліт, кісткове розростання ребер, зміни нігтів (оніхомадез). При підозрі на DIRA для оцінки ступеня запального ураження кісток обстеження має включати рентгенографічне дослідження грудної клітки та верхніх і нижніх кінцівок і/або магнітно-резонансну або комп'ютерну томографію для оцінки хребта, включно з одонтоїдом. Слід також розглянути можливість біопсії шкіри, оскільки наявність нейтрофільного дерматозу з екзоцитозом нейтрофілів і субкорнеальними пустулами дуже характерна для DIRA. Для постановки генетичного діагнозу використовують NGS або секвенування за Сенгером. При цьому зазначається, що в пацієнтів із DIRA секвенування за Сенгером, повне секвенування екзому (WES) або геному (WGS) можуть не виявити великих делецій в *IL1RN*, що ускладнює генетичну діагностику. У цьому випадку за наявності сильної клінічної підозри рекомендується аналіз хромосомних мікрочипів (СМА) для виявлення великих делецій [49].

DITRA спричинений рецесивними мутаціями втрати функції в гені *IL36RN*, що кодує IL-36Ra [19]. Синдром уперше описаний у 2011 році [66]. Основною клінічною рисою є генералізований пустульозний псоріаз. Шкірні ураження часто нагадують такі при DIRA, але залучення інших органів переважно не відбувається, оскільки рецептор IL-36R експресується головним чином у епітеліальних клітинах, які контактують із зовнішнім середовищем, на відміну від IL-1R, який експресується повсюдно. Атаки DITRA зазвичай починаються в ранньому віці, часто спровоковані вірусними або бактеріальними інфекціями й супроводжуються лихоманкою до 40–42 °С. Сепсис і вторинні інфекції шкіри можуть розвиватись як ускладнення первинної атаки [1, 19].

Тяжкість захворювання при DIRA та DITRA варіабельна в різних пацієнтів і принаймні частково залежить від факторів навколишнього середовища [32].

Деякі з первинних пацієнтів з DIRA також мають DITRA через великі делеції, що залучають ці суміжні гени [1, 67].

Синдром втрати рецептора IL-1 до IL-1Ra (Loss of IL-1R to IL-1Ra, LIRSA)

У 2023 році було ідентифіковано нове САЗЗ, спричинене патологічним варіантом рецептора IL-1 I типу (IL-1RI), яке отримало назву LIRSA. Мутація IL-1RI робить неможливим його зв'язування з лігандом-антагоністом IL-1Ra, але не з IL-1 α або IL-1 β , що призводить до безперешкодної передачі сигналу IL-1. У пацієнта спостерігався хронічний рецидивуючий мультифокальний остеомієліт і виражені запальні сигнатури мієлоїдних клітин периферичної крові [32, 68].

Моногенні САЗЗ, що виникають унаслідок дефектів антагоністів IL-18 (IL-18BP та IL-37), ще не описані [1]. Дефіцит IL-18BP був асоційований з фульмінантним перебігом вірусного гепатиту внаслідок рецесивної мутації втрати функції в гені *IL18BP*, що порушило природний механізм обмеження активації IL-18 внаслідок вірусної інфекції і призвело до неконтрольованого запалення в печінці [17, 69].

Висновки

В основі піринових інфламасомопатій лежать мутації, що порушують здатність пірину до збереження автоінгібіторної конформації або підвищують його чутливість до активуючих сигналів, у тому числі тих, що надходять від цитоскелета. Результатом є спонтанне або конститутивне формування інфламасом з гіперпродукцією прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-18 і розгортанням низхідного запального каскаду. Надлишкове IL-1-опосередковане запалення також визначається при автозапальних станах, в основі яких лежать порушення механізмів обмеження сигналу інфламасом за допомогою антагоністів рецепторів цитокінів сімейства IL-1. Відповідно до широкої експресії піринових інфламасом у клітинах вродженої імунної системи піринові інфламасомопатії характеризуються комплексним мультисистемним ураженням, однак найбільш типовим є залучення шкіри, суглобів і шлунково-кишкового тракту. Періодична лихоманка є характерною ознакою більшості цих захворювань, при цьому тривалість атак та інтервалів між ними є варіативною. Спектр піринових інфламасомопатій та інших синдромів посилення сигналу IL-1 продовжує розширюватись, і в наступні роки очікується визначення нових асоційованих мутацій і фенотипів у цій категорії САЗЗ. Також тривають дослідження молекулярних механізмів патогенезу з метою розширення можливостей таргетної біологічної терапії цих захворювань.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана за рахунок ресурсів авторів проекту.

Внесок авторів. Внесок усіх авторів у підготовку рукопису рівний.

Список літератури

1. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Nov;146(5):925-937. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.017.
2. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul;71(7):1177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200549.
3. de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol.* 2013 Jun;147(3):155-74. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.016.
4. Simon A, van der Meer JW, Drenth JP. Familial Mediterranean fever — a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005 Apr;19(2):199-213. doi: 10.1016/j.bpg.2004.11.009.
5. Haas SL, Lohse P, Schmitt WH, et al. Severe TNF receptor-associated periodic syndrome due to 2 TNFRSF1A mutations including a new F60V substitution. *Gastroenterology.* 2006 Jan;130(1):172-8. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.014.
6. Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med.* 2005 Oct 10;7(22):1-18. doi: 10.1017/S1462399405009749.
7. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2020 May;109:102421. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102421.
8. Rood JE, Behrens EM. Inherited Autoinflammatory Syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2022 Jan 24;17:227-249. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-030121-041528.
9. Li Y, Yu M, Lu M. Pathophysiology, clinical manifestations and current management of IL-1 mediated monogenic systemic autoinflammatory diseases, a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022 Oct 17;20(1):90. doi: 10.1186/s12969-022-00728-0.
10. Hoffman HM, Broderick L. The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul;138(1):3-14. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.001.
11. Kul Cinar O, Putland A, Wynne K, Eleftheriou D, Brogan PA. Hereditary Systemic Autoinflammatory Diseases: Therapeutic Stratification. *Front Pediatr.* 2022 Apr 28;10:867679. doi: 10.3389/fped.2022.867679.
12. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, Aksentijevich I. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol.* 2019 Aug 7;10:1745. doi: 10.3389/fimmu.2019.01745.
13. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Aug;20(4):539-564. doi: 10.1007/s40257-019-00440-y.
14. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Oct;138(4):984-1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033.
15. Zhou L, Todorovic V. Interleukin-36: Structure, Signaling and Function. *Adv Exp Med Biol.* 2021;21:191-210. doi: 10.1007/5584_2020_488.
16. Ніколасенко В.Б. Алергічні хвороби та автоімунні стани в дітей — сучасні підходи до діагностики та лікування. *Укр. мед. часопис.* 2020;1(135):38-45.
17. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory Diseases: A Review. *J Rheumatol.* 2024 Sep 1;51(9):848-861. doi: 10.3899/jrheum.2023-1209.
18. Lin B, Goldbach-Mansky R. Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Mar;149(3):819-832. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.027.
19. de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. *Oral Dis.* 2016 Oct;22(7):591-604. doi: 10.1111/odi.12448.
20. Боярчук О.Р., Волянська Л.А., Ковальчук Т.А., Кінаш М.І. Артрити при первинних імунodefіцітах. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2017;7:15-20. doi: 10.22141/2224-1507.7.1.2017.102433.
21. Xu H, Yang J, Gao W, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature.* 2014 Sep 11;513(7517):237-41. doi: 10.1038/nature13449.
22. La Bella S, Di Ludovico A, Di Donato G, et al. The pyrin inflammasome, a leading actor in pediatric autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2024 Jan 5;14:1341680. doi: 10.3389/fimmu.2023.1341680.
23. Moghaddas F. Monogenic autoinflammatory disorders: beyond the periodic fever. *Intern Med J.* 2020 Feb;50(2):151-164. doi: 10.1111/imj.14414.
24. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol.* 2016 Aug;17(8):914-21. doi: 10.1038/ni.3457.
25. Jorch SK, McNally A, Berger P, et al. Complex regulation of alarmins S100A8/A9 and secretion via gasdermin D pores exacerbates autoinflammation in familial Mediterranean fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Jul;152(1):230-243. doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.037.
26. Wu D, Zhang Z, Jiang X, et al. Inflammasome Meets Centrosome: Understanding the Emerging Role of Centrosome in Controlling Inflammasome Activation. *Front Immunol.* 2022 Feb 24;13:826106. doi: 10.3389/fimmu.2022.826106.
27. Hohmann T, Dehghani F. The Cytoskeleton — A Complex Interacting Meshwork. *Cells.* 2019 Apr 18;8(4):362. doi: 10.3390/cells8040362.
28. Kim ML, Chae JJ, Park YH, et al. Aberrant actin depolymerization triggers the pyrin inflammasome and autoinflammatory disease that is dependent on IL-18, not IL-1 β . *J Exp Med.* 2015 Jun 1;212(6):927-38. doi: 10.1084/jem.20142384.
29. Kawakami A, Endo Y, Koga T, Yoshiura KI, Migita K. Autoinflammatory disease: clinical perspectives and therapeutic strategies. *Inflamm Regen.* 2022 Dec 2;42(1):37. doi: 10.1186/s41232-022-00217-7.
30. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr;74(4):635-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206844.
31. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Oct 15;14(1):224. doi: 10.1186/s13023-019-1201-7.
32. Zhang J, Lee PY, Aksentijevich I, Zhou Q. How to Build a Fire: The Genetics of Autoinflammatory Diseases. *Annu Rev Genet.* 2023 Nov 27;57:245-274. doi: 10.1146/annurev-genet-030123-084224.
33. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2017 Aug;36(8):1707-1713. doi: 10.1007/s10067-017-3715-5.
34. Чернишова Л.І., Волоха А.П., Степановський Ю.С. та ін. Сімейна середземноморська лхманка. *Сучасна педіатрія.* 2015;4(68):91-95. doi: 10.15574/SP.2015.68.91.
35. Van Gorp H, Saavedra PH, de Vasconcelos NM, et al. Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pyrin inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016 Dec 13;113(50):14384-14389. doi: 10.1073/pnas.1613156113.

36. Park YH, Remmers EF, Lee W, et al. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nat Immunol*. 2020 Aug;21(8):857-867. doi: 10.1038/s41590-020-0705-6.
37. Ratner D, Orning MP, Proulx MK, et al. The *Yersinia pestis* Effector YopM Inhibits Pyrin Inflammasome Activation. *PLoS Pathog*. 2016 Dec 2;12(12):e1006035. doi: 10.1371/journal.ppat.1006035.
38. Chung LK, Park YH, Zheng Y, et al. The *Yersinia* Virulence Factor YopM Hijacks Host Kinases to Inhibit Type III Effector-Triggered Activation of the Pyrin Inflammasome. *Cell Host Microbe*. 2016 Sep 14;20(3):296-306. doi: 10.1016/j.chom.2016.07.018.
39. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug;78(8):1025-1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048.
40. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580.
41. Moghaddas F, Llamas R, De Nardo D, et al. A novel Pyrin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2085-2094. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211473.
42. Masters SL, Lagou V, Jéru I, et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med*. 2016 Mar 30;8(332):332ra45. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf1471.
43. Magnotti F, Chirita D, Dalmon S, et al. Steroid hormone catabolites activate the pyrin inflammasome through a non-canonical mechanism. *Cell Rep*. 2022 Oct 11;41(2):111472. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111472.
44. Akula MK, Shi M, Jiang Z, et al. Control of the innate immune response by the mevalonate pathway. *Nat Immunol*. 2016 Aug;17(8):922-9. doi: 10.1038/ni.3487.
45. Munoz MA, Jurczyk J, Simon A, et al. Defective Protein Prenylation in a Spectrum of Patients With Mevalonate Kinase Deficiency. *Front Immunol*. 2019 Aug 14;10:1900. doi: 10.3389/fimmu.2019.01900.
46. Maalouly M, Saade S, Kurban M. Autoinflammatory diseases: what is behind them and what is new? *Dermatol Reports*. 2022 Dec 29;15(2):9625. doi: 10.4081/dr.2023.9625.
47. Carapito R, Carapito C, Morlon A, et al. Multi-OMICS analyses unveil STAT1 as a potential modifier gene in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis*. 2018 Nov;77(11):1675-1687. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213524.
48. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, et al. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2795-2805. doi: 10.1002/art.39763.
49. Romano M, Arici ZS, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis, Management and Monitoring of the Interleukin-1 Mediated Autoinflammatory Diseases: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, Mevalonate Kinase Deficiency, and Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jul;74(7):1102-1121. doi: 10.1002/art.42139.
50. Touitou I. Twists and turns of the genetic story of mevalonate kinase-associated diseases: A review. *Genes Dis*. 2021 Jun 9;9(4):1000-1007. doi: 10.1016/j.gendis.2021.05.002.
51. Yıldız Ç, Gezgin Yıldırım D, İnci A, et al. A possibly new autoinflammatory disease due to compound heterozygous phosphomevalonate kinase gene mutation. *Joint Bone Spine*. 2023 Jan;90(1):105490. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105490.
52. Maitrepierre F, Marzano AV, Lipsker D. A Unified Concept of Acne in the PAPA Spectrum Disorders. *Dermatology*. 2021;237(5):827-834. doi: 10.1159/000509874.
53. Holzinger D, Fassl SK, de Jager W, et al. Single amino acid charge switch defines clinically distinct proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1)-associated inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1337-45. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.016.
54. Mejri M, Renella R, Candotti F, et al. PSTPIP1-Associated Myeloid-Related Proteinemia Inflammatory (PAMI) Syndrome: A Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2023 Aug 19;14(8):1655. doi: 10.3390/genes14081655.
55. Saternus R, Schwingel J, Müller CSL, Vogt T, Reichrath J. Ancient friends, revisited: Systematic review and case report of pyoderma gangrenosum-associated autoinflammatory syndromes. *J Transl Autoimmun*. 2020 Nov 20;3:100071. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100071.
56. Schwob E, Bessis D, Boursier G, et al. PASS: a rare syndrome within the autoinflammatory diseases that still lacks a genetic marker. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):e478-e480. doi: 10.1111/jdv.16385.
57. Standing AS, Malinova D, Hong Y, et al. Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1. *J Exp Med*. 2017 Jan;214(1):59-71. doi: 10.1084/jem.20161228.
58. Kim ML, Chae JJ, Park YH, et al. Aberrant actin depolymerization triggers the pyrin inflammasome and autoinflammatory disease that is dependent on IL-18, not IL-1 β . *J Exp Med*. 2015 Jun 1;212(6):927-38. doi: 10.1084/jem.20142384.
59. Etzioni A, Ochs HD. Lazy Leukocyte Syndrome—an Enigma Finally Solved? *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):9-12. doi: 10.1007/s10875-019-00718-0.
60. Lam MT, Coppola S, Krumbach OHF, et al. A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. *J Exp Med*. 2019 Dec 2;216(12):2778-2799. doi: 10.1084/jem.20190147.
61. Nishitani-Isa M, Mukai K, Honda Y, et al. Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation. *J Exp Med*. 2022 Jun 6;219(6):e20211889. doi: 10.1084/jem.20211889.
62. Bekhouche B, Tourville A, Ravichandran Y, et al. A toxic palmitoylation of Cdc42 enhances NF- κ B signaling and drives a severe autoinflammatory syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Nov;146(5):1201-1204.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.03.020.
63. Xu H, Yang J, Gao W, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):237-41. doi: 10.1038/nature13449.
64. Gernez Y, de Jesus AA, Alsaleem H, et al. Severe autoinflammation in 4 patients with C-terminal variants in cell division control protein 42 homolog (CDC42) successfully treated with IL-1 β inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct;144(4):1122-1125.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.017.
65. Aksenitjevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2426-37. doi: 10.1056/NEJMoa0807865.
66. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011 Aug 18;365(7):620-8. doi: 10.1056/NEJMoa1013068.
67. Tauber M, Bal E, Pei XY, et al. IL36RN Mutations Affect Protein Expression and Function: A Basis for Genotype-Phenotype Correlation in

Pustular Diseases. J Invest Dermatol. 2016 Sep;136(9):1811-1819. doi: 10.1016/j.jid.2016.04.038.

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

69. Belkaya S, Michailidis E, Korol CB, et al. Inherited IL-18BP deficiency in human fulminant viral hepatitis. *J Exp Med. 2019 Aug 5;216(8):1777-1790. doi: 10.1084/jem.20190669.*

Отримано/Received 06. 10.2024

Рецензовано/Revised 15. 10.2024

Прийнято до друку/Accepted 26. 10.2024 ■

Information about authors

Olha Shvaratska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: olbelava@gmail.com; phone: +380 (95) 682-01-47; <https://orcid.org/0000-0002-3778-4043>

Tina Bordii, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: tinabordiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7828-5593>

Kateryna Hodiatska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: katerynahodiatska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4881-4989>

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

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

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

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

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

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

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

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

O.V. Shvaratska, T.A. Bordii, K.K. Hodiatska, M.V. Kalichevska, O.V. Klymenko, O.M. Taran, O.V. Klimova, Ya.V. Vilenskyi
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Autoinflammatory diseases.

Part 2. Pyrin inflammasomopathies and other enhanced interleukin 1 signaling syndromes

Abstract. Systemic autoinflammatory diseases (SAIDs) are considered dysregulation disorders of the innate immune system characterized by systemic sterile inflammation independent of infection and autoreactive antibodies or antigen-specific T cells. Autoinflammation is often mediated by inflammasomes; accordingly, inflammasomopathies and other enhanced interleukin (IL) 1 signaling syndromes represent a major classification group of SAIDs. Inflammasomes differ by the type of intracellular receptor which acts as a scaffold protein for the entire complex. Specifically, pyrin is one of the main intracellular sensor proteins that can initiate the formation of inflammasomes. This scientific review is the second in a series of publications jointly aiming to increase medical professionals' awareness of SAIDs in children. It focuses on the current scientific understanding of pyrin inflammasomopathies which represent a significant cluster of all inflammasomopathies and other enhanced IL-1 signaling syndromes. We performed a focused search over the Web of Science, Scopus, PubMed Central®, Google Scholar databases over the past 10 years using the keywords

“autoinflammatory diseases”, “autoinflammation”, “inflammasomopathies”, “pyrin”. The work presents an overview of inflammasomopathies, discusses the immunobiological features of the sensor protein pyrin and pyrin inflammasomes including cellular expression and molecular mechanisms of their activation and signal limitation. The review also presents the clinical and pathogenetic characteristics of the genetically determined pyrin inflammasomopathies and other enhanced IL-1 signaling syndromes: familial Mediterranean fever; pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis; mevalonate kinase deficiency; PSTPIP1-associated inflammatory diseases; periodic fever, immunodeficiency and thrombocytopenia syndrome; neonatal-onset cytopenia with dysmaturational poiesis, autoinflammation, rash, and hemophagocytic lymphohistiocytosis; deficiency of IL-1 receptor antagonist; deficiency of IL-36 receptor antagonist; loss of IL-1 receptor to IL-1 receptor antagonist syndrome.

Keywords: autoinflammatory diseases; inflammasomopathies; pyrin; interleukin 1; familial Mediterranean fever; review

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