

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

Здоров'я[®] ДИТИНИ

ZASLAVSKY
Психологія дитини
mif-ua.com

Том 20, № 1, 2025

Том 20, № 1, 2025

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ТОПІЧНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"



Топічна діагностика — альфа і омега неврологічної науки, це універсальний ключ до успішної роботи кожного фахівця у цій надскладній галузі знань.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

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

Том 20, № 1, 2025

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif-ua.com



Open Journal System



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 20, № 1, 2025

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



Співзасновники:

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

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

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

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради Дніпровського державного медичного університету від 27.02.2025 р., протокол № 7

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

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 13,71
Зам. 2025-сн-143. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

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

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

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

Наукові консультанти

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

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

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

© Дніпровський державний медичний університет, 2025
© Донецький національний медичний університет, 2025
© Заславський О.Ю., 2025



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 20, № 1, 2025

ISSN 2224-0551 (print)

ISSN 2307-1168 (online)



Co-founder:

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

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 27.02.2025, Protocol № 7

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 13.71.
Order 2025-ch-143. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Child's Health Journal)

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

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

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

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv, Ukraine)
Bolbot Yu.K. (Dnipro, Ukraine)
Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief
(Kyiv, Ukraine)
Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)
Digtyar V.A. (Dnipro, Ukraine)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)
Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)
Kramarov S.O. (Kyiv, Ukraine)
Krivopustov S.P. (Kyiv, Ukraine)
Kryuchko T.A. (Poltava, Ukraine)
Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Omelchenko L.I. (Kyiv, Ukraine)
Khaitovych M.V. (Kyiv, Ukraine)
Chernyshova O.Ye. (Lyman, Ukraine)
Guggenbichler J. Peter (Germany)
Landrigan Philip J. (USA)
Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief
(Austria)
Vasylyeva Tetyana L. (USA)
Yulish Yevgeniy I. — Deputy Editor-in-Chief
(Israel)

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv, Ukraine)
Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)
Berezhny V.V. (Kyiv, Ukraine)
Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine)

Executive Secretary

Babych V.L. (Dnipro, Ukraine)

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

© Dnipro State Medical University, 2025
© Donetsk National Medical University, 2025
© Zaslavsky O.Yu., 2025

Зміст

Оригінальні дослідження

- Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г.,
Дружиніна А.Є., Гавенко Г.О., Новохатська С.В.
Вплив війни в Україні на фізичний
та статевий розвиток дівчат із порушеннями
менструальної функції 6
- Шумна Т.Є., Тітов Г.І., Родинський О.Г., Ковтуненко Р.В.,
Жержова Т.А., Єфанова А.О., Соломенко М.В.,
Писаревський К.І., Агарков С.Ф., Бурега І.Ю., Башта І.Г.,
Родіонов В.К.
Прогностичне значення ультразвукового дослідження
в діагностиці аутоімунного тиреоїдиту в дітей..... 14
- Мельников О.Ф., Гавриленко Ю.В.
Клініко-імунологічна ефективність застосування
препарату Зіпелор Плюс при лікуванні
гострого ларингофарингіту в дітей 25
- Мітюряєва-Корнійко І.О., Бурлака Є.А., Клець Т.Д.,
Панченко О.А., Кабанцева А.В., Терлецький Р.В.
Можливості реабілітації психологічного стану дітей
віком понад 10 років, хворих на гострі респіраторні
захворювання, в умовах війни в Україні 33
- Дибя М.Б.
Дебют аутоімунного гепатиту у дітей і підлітків
з огляду на фенотип захворювання 45
- Леженко Г.О., Спільник М.С.
Значення деяких специфічних білків у патогенезі
та діагностиці діабетичної периферичної
полінейропатії в дітей..... 54
- Паламарчук О.С., Петрик К.Ю., Рішко О.А., Немеш М.І.,
Крічфалушій О.П., Пацкун С.В., Горленко О.М.
Оцінка адаптаційного резерву дітей
із саркопенією за даними показника активності
регуляторних систем 61
- Євтушенко В.В., Серякова І.Ю., Крамарьов С.О.,
Кириця Н.С., Шадрін В.О., Воронов О.О.
Значення ліпокаліну-2 як маркера запалення
у дітей з COVID-19 68

Лікарю, що практикує

- Шадрін О.Г., Слепова Л.Ф., Гладисько О.П., Фисун В.М.,
Арчакова Т.М., Бондаренко М.В.
Сучасні підходи до діагностики
та лікування ексудативної ентеропатії у дітей 77
- Марушко Ю.В., Кривопустов С.П., Хомич О.В.,
Дмитришин О.А., Писарєв А.О.
Сучасні проблеми діагностики
і профілактики ожиріння у дітей..... 83

Contents

Original Researches

- V.O. Dynnik, O.O. Dynnik, O.G. Verhoshanova,
A.Ye. Druzhynina, H.O. Havenko, S.V. Novokhatska
The impact of the war in Ukraine
on the physical and sexual development
of girls with menstrual disorders..... 6
- T.Ye. Shumna, H.I. Titov, O.G. Rodynsky, R.V. Kovtunenکو,
T.A. Zherzhova, A.A. Efanova, M.V. Solomenko,
K.I. Pisarevsky, S.F. Agarkov, I.Yu. Burega, I.H. Bashta,
V.K. Rodionov
Prognostic significance of ultrasonography
in diagnosis of autoimmune thyroiditis in children 14
- O.F. Melnikov, Yu.V. Havrylenko
Clinical and immunological efficacy
of Zipelor Plus in the treatment of acute
laryngopharyngitis in children..... 25
- I.O. Mityuryayeva-Kornijko, Ie.A. Burlaka, T.D. Klecs,
O.A. Panchenko, A.V. Kabantseva, R.V. Terletskiy
Possibilities of rehabilitation of the psychological
state of children over 10 years old, suffering from acute
respiratory diseases, in conditions of war in Ukraine 33
- M.B. Dyba
Onset of autoimmune hepatitis in children
and adolescents considering disease phenotypes 45
- H.O. Lezhenko, M.S. Spilnik
The importance of some specific proteins
in the pathogenesis and diagnosis of diabetic
peripheral polyneuropathy in children 54
- O.S. Palamarchuk, K.Yu. Petrik, O.A. Rishko, M.I. Nemesh,
O.P. Krichfalushii, S.V. Patskun, O.M. Horlenko
Assessment of the adaptive reserve
in children with sarcopenia based on the activity
level of regulatory systems 61
- V.V. Yevtushenko, I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov,
N.S. Kyrytsia, V.O. Shadrin, O.O. Voranov
The value of lipocalin-2 as an inflammatory marker
in children with COVID-19 68

Practicing Physician

- O.H. Shadrin, L.F. Stepova, O.P. Hladyshko, V.M. Fisun,
T.M. Archakova, M.V. Bondarenko
Modern approaches to the diagnosis and treatment
of protein-losing enteropathy in children 77
- Yu.V. Marushko, S.P. Kryvopustov, O.V. Khomych,
O.A. Dmytryshyn, A.O. Pysariev
Modern problems of diagnosis and prevention
of obesity in children..... 83

| | |
|--|---|
| <i>Волосовець О.П., Кривоустов С.П.</i> Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), асоційований з інфекцією SARS-CoV-2: діагноз та диференційний діагноз 90 | <i>O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov</i> Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection: diagnosis and differential diagnosis..... 90 |
| <i>Бекетова Г.В., Мозгова Г.П., Бекетова Н.В.</i> Постковідний синдром у дітей і підлітків: що нового в підходах до запобігання психологічним, нейровегетативним і фізичним проявам та їх корекції? 95 | <i>G.V. Beketova, G.P. Mozgova, N.V. Beketova</i> Post-COVID-19 syndrome in children and adolescents: what is new in approaches to the prevention and correction of psychological, neuro-vegetative and physical manifestations? 95 |
| <i>Марушко Ю.В., Хомич О.В.</i> Особливості дихальної реабілітації дітей після перенесеного COVID-19 згідно з українськими і світовими гайдлайнами 101 | <i>Yu.V. Marushko, O.V. Khomych</i> Features of respiratory rehabilitation in children after COVID-19 according to Ukrainian and global guidelines..... 101 |

Огляд літератури

| | |
|---|---|
| <i>Мокія-Сербіна С.О., Шейко С.О., Фесенко В.І., Литвинова Т.В., Заболотня Н.І., Шелевицька В.А.</i> Технології медичної діагностики та лікування інвазивної кандидозної інфекції у дітей 110 | <i>S.O. Mokia-Serbina, S.O. Sheyko, V.I. Fesenko, T.M. Lytvynova, N.I. Zabolotnya, V.A. Shelevytska</i> Technologies of medical diagnosis and treatment of invasive candidiasis in children 110 |
|---|---|

Review of Literature

The impact of the war in Ukraine on the physical and sexual development of girls with menstrual disorders

Abstract. Background. Puberty and the formation of menstrual function are significant stressors for a girl. Traumatic war experience can deepen maladaptive reactions of the body and lead to more serious consequences of menstrual disorders. The purpose of the study was to investigate the features of changes in physical and sexual maturation in girls with menstrual disorders under the influence of a long stay in a front-line city. **Materials and methods.** One hundred and fifty-three adolescent girls aged 11–18 years were examined, including 69 patients with abnormal uterine bleeding (AUB) and 84 with oligomenorrhea (OM), who resided in a front-line city. The comparison group was girls with similar menstrual disorders who were treated at the pediatric gynecology department of the State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care" in 2019–2021. Clinical anthropometry was performed to assess physical development, and body mass index was calculated. The main indicators of sexual maturation were the degree of development of secondary sex characteristics (breast development, pubic and axillary hair), and the time of onset of the first menstruation. **Results.** Slightly more than half of the girls with OM (51.9 %) and a third with AUB (37.1 %) had growth within the normative values before the start of the full-scale war. During the war, a tendency to decrease these indicators was noted. Among the deviations both before and during the war, precocious puberty and tall stature prevailed. Stay in the combat zone leads to a decrease in the proportion of adolescents with physiological body mass index. The number of girls with excess body weight and obesity is significantly increasing (in AUB, from 16.7 % before the war to 32.4 % during the war, $P < 0.001$; in OM, from 12.3 % before the war to 33.3 % during the war, $P < 0.0001$). A significant increase in precocious puberty among 11–13-year-old girls has been recorded (in AUB, from 75 % before the war to 83.9 % during the war, $P < 0.05$; in OM, from 38.5 % before the war to 92.3 % during the war, $P < 0.000001$). The age of menarche has probably decreased due to early menarche (in AUB, the percentage of girls with early menarche in relation to the total number of those surveyed increased from 18.2 % before the war to 31.9 % during the war, $P < 0.01$; in OM, from 8.5 % before the war to 14.3 % during the war, $P < 0.02$). **Conclusions.** The physical and sexual development of girls with menstrual disorders are among the most important indicators of the impact of stress on the body, which can be used as the main, most evident and reliable criteria for the adverse course of menstrual disorders against the background of war.

Keywords: physical, sexual development; early menarche; girls from the combat zone; menstrual disorders

Introduction

The psychological impact of hostilities is a powerful stressor associated with an immediate threat to life, leading to a wide range of neuro-emotional, physiological and clinical changes that persist for many years. Ukraine has been facing problems associated with the armed conflict in the East of the country since 2014. Since February 2022, a full-

scale war has begun, which has led to a prolonged negative situation that contributes to the development of disorders of both mental, psychological and somatic states in children and adolescents [1, 2].

The pubertal stage of development is a sensitive period for the occurrence of a number of menstrual disorders [3–5]. Menstruation is one of the most natural processes

that occurs in a girl's life. The menstrual cycle is one of the most important experiences during puberty and reproduction. The main cause of functional menstrual disorders is considered to be hypothalamic dysregulation in response to stress. Today's data indicate that the characteristics of the menstrual cycle are closely related to long-term health consequences [6–9].

Stress is a common cause of menstrual disorders — delayed or heavy menstruation. It is associated with a threat to homeostasis [10, 11]. The menstrual cycle is closely related to physical and sexual development [12, 13]. It is believed that when assessing the impact of stress, in addition to its primary biomarkers, attention should be paid to secondary outcomes, which include anthropometric parameters. However, insufficient attention is paid to the issues of physical and sexual development, especially menstrual disorders during war.

Purpose: to investigate the features of changes in physical and sexual maturation of girls with menstrual disorders under the influence of a long stay in a front-line city.

Materials and methods

One hundred and fifty-three adolescent girls aged 11–18 years were observed, including 69 patients with abnormal uterine bleeding (AUB) and 84 with oligomenorrhea (OM), who resided in a front-line city. The comparison group was girls with similar menstrual disorders who were treated at the pediatric gynecology department of the State Institution “Institute for Children and Adolescents Health Care” in 2019–2021.

The diagnosis of AUB and OM was made according to the FIGO 2018 classification. Based on it, AUB is defined as uterine bleeding with an intermenstrual interval of less than 21 days and/or a duration of more than 8 days and/or intermenstrual bleedings [14]. OM was defined as a spontaneous menstruation with an intermenstrual interval of more than 45 days with a normal duration [15].

All patients underwent anthropometric examination (height, body weight), and body mass index (BMI) was calculated. For each girl, depending on age, the centile interval of her height, BMI was determined individually. Sexual development was determined by the degree of secondary sex

characteristics, which were assessed according to the corresponding Tanner stages of development.

All material was statistically processed using descriptive variation statistics methods and presented in the form of arithmetic mean (M) and error (m) and frequency distribution of the studied parameters. Statistical analysis was performed using the application package Statgraphics Plus for Windows 5.0 and SPSS-17. The difference was considered statistically significant at $P < 0.05$.

Ethical principles were observed in working with patients. All medical measures were carried out in accordance with the patient examination regulations, for which informed consent was obtained.

Results

The average height of patients with OM was 163.30 ± 0.69 cm, which significantly exceeds ($P < 0.02$) the average height of patients with AUB — 161.20 ± 0.83 cm. However, these data did not differ from the indicators of girls examined before the start of the full-scale war in 2022 (Table 1).

Individual analysis of growth parameters did not reveal any significant difference between girls who were examined against the background of military events and before the full-scale war. The dependence was traced as in previous years, with respect to different nosological forms of menstrual dysfunction — AUB and OM (Table 2).

In girls with AUB, physiological parameters, minor and pronounced changes in growth were recorded with the same frequency (33.3, 31.9 and 34.8 %, respectively). In OM, growth parameters within the normative values prevailed — 46.4 % of cases, which is significantly higher than in AUB ($P < 0.05$). Minor and pronounced changes in growth in OM were noted as in AUB, with the same frequency (32.1 and 21.4 %, respectively). Moreover, pronounced growth deviations were recorded significantly less often in patients with AUB (21.4 versus 34.8 %; $P < 0.03$). In girls with AUB and OM, both with minor and significant changes in growth indicators, tallness prevailed. That is, for adolescents with menstrual disorders, growth spurt and tallness were more characteristic.

The average BMI in girls with AUB and OM before the war did not have significant differences; after the military ag-

Table 1. Indicators of physical and sexual development in girls with menstrual disorders before the war and against the background of the war

| Indicators | AUB by 2022 | OM by 2022 | AUB after 2022 | OM after 2022 |
|---|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| Height, m | 1.610 ± 0.006^1 | 1.640 ± 0.007^1 | 1.610 ± 0.008^2 | 1.630 ± 0.007^2 |
| BMI, kg/m ² | 19.59 ± 0.49^3 | 20.25 ± 0.43^4 | $20.97 \pm 0.55^{2,3}$ | $23.13 \pm 0.69^{2,4}$ |
| Delayed puberty in 14–17 year olds, % | 8.8 ³ | 6.5 ⁴ | 18.4 ³ | 12.7 ⁴ |
| Normal puberty, % | 59.1 ¹ | 89.6 ^{1,4} | 52.2 ² | 75.0 ^{2,4} |
| Precocious puberty among 10–13 year olds, % | 75.0 ^{1,3} | 38.5 ^{1,4} | 83.9 ³ | 92.3 ⁴ |
| Age of menarche, years | $12.21 \pm 0.11^{1,3}$ | $12.78 \pm 0.13^{1,4}$ | $11.88 \pm 0.182^{2,3}$ | $12.33 \pm 0.14^{2,4}$ |

Notes: ¹ — difference between girls with AUB and OM by 2022 ($P < 0.02–0.0001$); ² — difference between girls with AUB and OM ($P < 0.04–0.0001$); ³ — difference between girls with AUB before and after 2022 ($P < 0.05–0.0001$); ⁴ — difference between girls with OM before and after 2022 ($P < 0.02–0.0001$).

Table 2. Growth parameters in adolescents with menstrual dysfunction, %

| Growth, centiles | AUB by 2022 | OM by 2022 | P | AUB after 2022 | OM after 2022 | P |
|------------------|-------------|------------|---------|----------------|---------------|--------|
| < 10 | 5.3 | 8.5 | > 0.05 | 7.2 | 5.9 | > 0.05 |
| 10–25 | 2.3 | 1.9 | > 0.05 | 5.8 | 5.9 | > 0.05 |
| 25–75 (optimal) | 37.1 | 51.9 | < 0.01 | 33.3 | 46.4 | < 0.04 |
| 75–90 | 22.7 | 17.0 | > 0.05 | 26.1 | 26.2 | > 0.05 |
| > 90 | 35.6 | 20.8 | < 0.006 | 27.5 | 15.5 | < 0.03 |

gression, BMI of girls with AUB became significantly lower than that of adolescents with OM ($P < 0.01$) (Fig. 1).

It should be noted that in girls with both AUB ($P < 0.05$) and OM ($P < 0.04$) examined in a front-line city, BMI was significantly higher than in their peers with menstrual disorders before the start of the full-scale war.

Individual analysis of BMI revealed that its physiological fluctuations significantly decreased after the start of the war, both in girls with AUB ($P < 0.03$) (Fig. 2) and OM ($P < 0.04$) (Fig. 3).

The percentage of adolescents with excess body weight increased ($P_{AUB} < 0.001$, $P_{OM} < 0.0001$).

Hirsutism is an abnormal excessive growth of coarse terminal hair in areas of the body sensitive to androgens. 26.1 % of patients with AUB and 39.3 % with OM, which is significantly higher ($P < 0.04$), showed manifestations of hyperandrogenism. If among adolescents with AUB the percentage of such patients did not change against the background of the war, then among girls with OM it decreased significantly ($P < 0.04$).

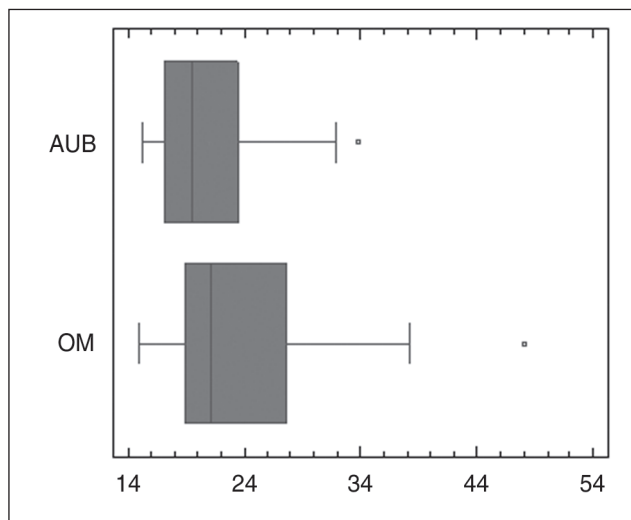


Figure 1. Average BMI in girls with AUB and OM examined after the start of the full-scale war (box and whisker plot)

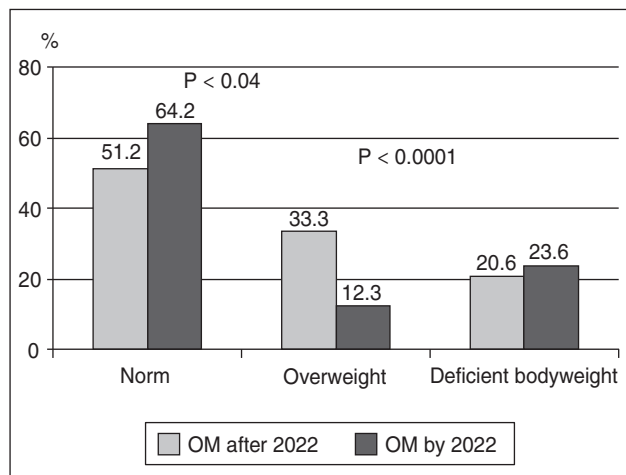


Figure 3. Percentage of girls with OM and different BMI

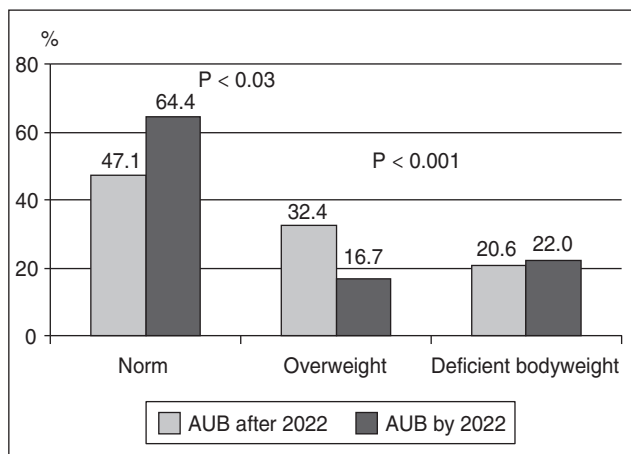


Figure 2. Percentage of girls with AUB and different BMI

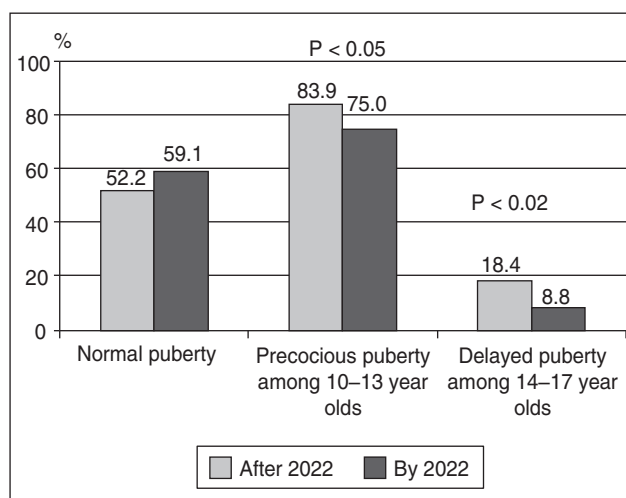


Figure 4. Percentage of the ratio of sexual development according to age norms in patients with AUB

In the modern period, it is well known that an important criterion of reproductive potential for an adolescent is the achieved level of sexual development and its compliance with age norms. Individual assessment of the degree of sexual maturation revealed its different levels, which did not always correlate with real age.

Comparative characteristics of sexual development among girls with AUB and OM demonstrated significant differences similar to those registered in adolescents with menstrual disorders before the full-scale war. Physiological sexual development was inherent in more than half of patients with AUB (by 2022 — 59.1 %, after — 52.2 %) and was significantly more common among patients with OM: by 2022 — 89.6 %, after — 75.0 % (Fig. 4, 5). Moreover, if among girls with AUB the proportion of those with sexual development corresponding to the real age did not change against the background of the full-scale war, then among adolescents with OM examined after the start of the war, the percentage of such patients significantly decreased ($P < 0.01$).

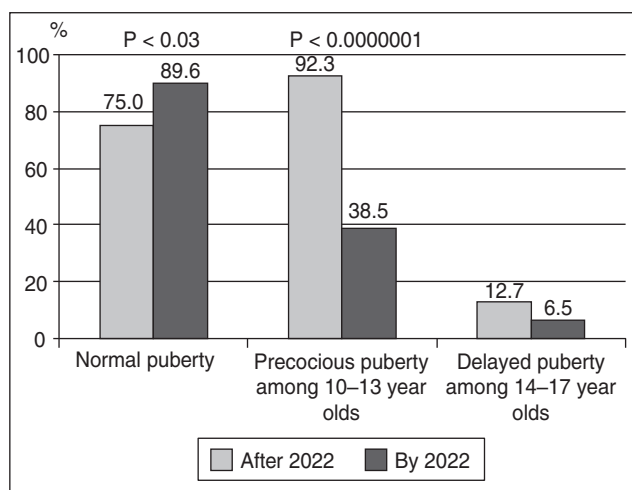


Figure 5. Percentage of the ratio of sexual development according to age norms in patients with OM

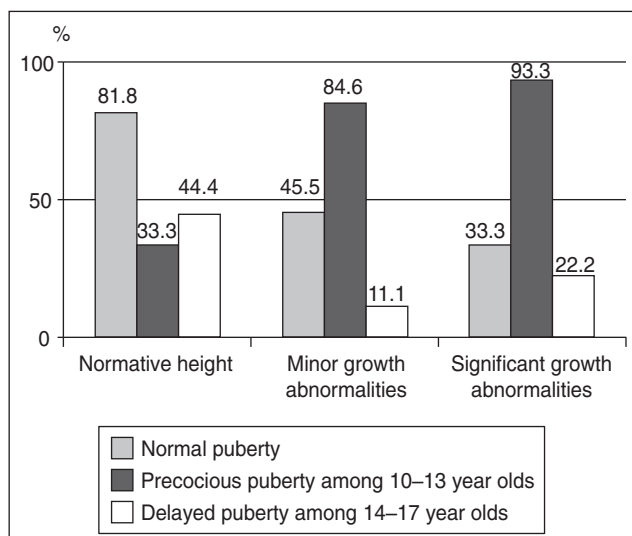


Figure 6. Percentage of girls with AUB and different levels of puberty with changes in height during the war

Precocious puberty among adolescents aged 10–13 years occurred significantly more often after the start of the war, both in AUB ($P < 0.0001$) and OM ($P < 0.0001$). Delay in puberty by 2 or more years from real age among patients aged 14–17 was also observed more often in girls who sought medical care during the war.

Comparison of sexual and physical development in girls against the background of the war revealed that in AUB, even minor growth deviations were accompanied by significant deviations in sexual development. The percentage of patients with physiological fluctuations in puberty significantly decreased ($P_1 < 0.006$, $P_2 < 0.0001$). The number of patients with precocious puberty significantly increased ($P_1 < 0.001$, $P_2 < 0.0001$) (Fig. 6) and with delayed puberty — decreased ($P_1 < 0.004$, $P_2 < 0.05$).

In cases of OM, such changes were not registered (Fig. 7). The percentage of patients with sexual development that corresponded to real age, despite the growth parameters, did not change significantly. The proportion of girls with precocious puberty increased significantly, similarly to adolescents with AUB ($P_1 < 0.00001$, $P_2 < 0.00001$). Delayed puberty was registered with the same frequency in different heights.

The average age of menarche was 11.88 ± 0.18 years in AUB, and 12.33 ± 0.14 years in OM, which is significantly higher ($P < 0.05$). The same trend was observed among adolescents examined before the war. However, the average age of menarche in patients with menstrual disorders after the start of the war was significantly lower than in the pre-war period ($P_{AUB} < 0.01$; $P_{OM} < 0.02$) (Fig. 8).

Early menarche (up to 11 years) was significantly more often observed in patients with AUB compared to patients with OM both in the pre-war ($P < 0.01$) and war years ($P < 0.01$).

At the same time, among girls examined after the start of the full-scale war, the proportion of patients with early menarche increased and in adolescents with AUB, it became significant ($P < 0.01$) (Fig. 9, 10). Late menarche (after 15 years) was registered in a small number of patients and

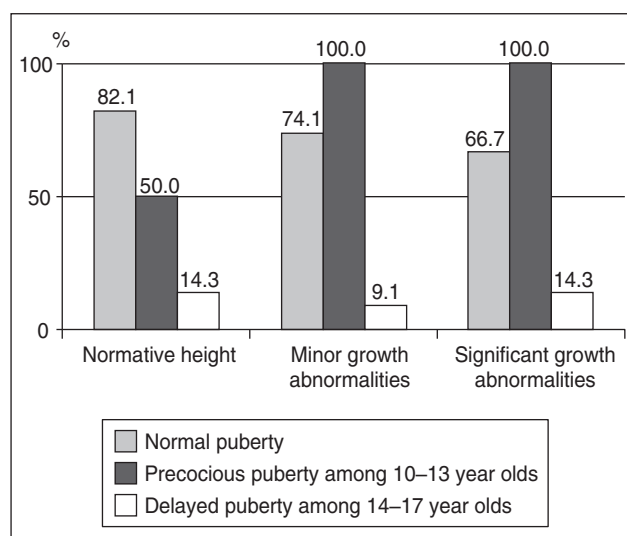


Figure 7. Percentage of girls with OM and different levels of puberty with changes in height during the war

tended to decrease among adolescents examined after the start of the war.

Comparison of age of menarche and BMI did not reveal significant differences among girls with AUB or OM. Elucidation of the dependence of age of menarche on the degree of puberty proved that the lowest age of menarche was observed in girls with precocious puberty ($P < 0.002-0.0003$) (Fig. 11, 12).

Discussion

Puberty is a transitional period from childhood to adulthood. Sexual and physical development is an integral part of puberty as a period of physiological and psychological changes, which allows female to physically and socially adapt to independent life.

Timely sexual maturity is the result of precise integration and harmonious regulation of endocrine structures at all levels: hypothalamus, adenohipophysis and gonads.

Much attention has always been paid to the issues of sexual and physical development. This becomes especially important during a period of upheaval and a radical change in usual life. The full-scale war that began in February 2022 led to numerous stressors, which undoubtedly affected the health of the younger generation and will attract the attention of researchers for many years to come.

Armed conflicts affect more than one in ten children worldwide. The long-term impact of violence on children increases the risk of developing many diseases and impairing physical and sexual development. Despite the large

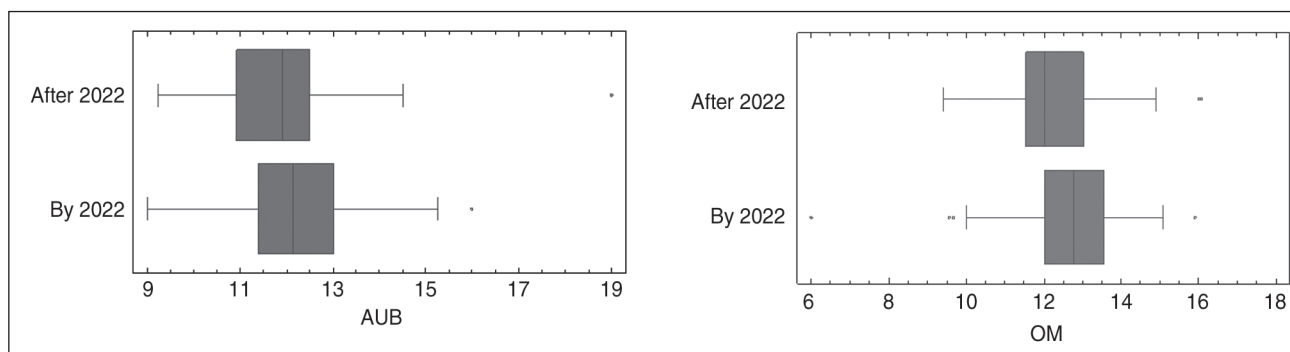


Figure 8. Comparison of the average age of menarche in girls with AUB and OM before the full-scale war and during the war (box and whisker plot)

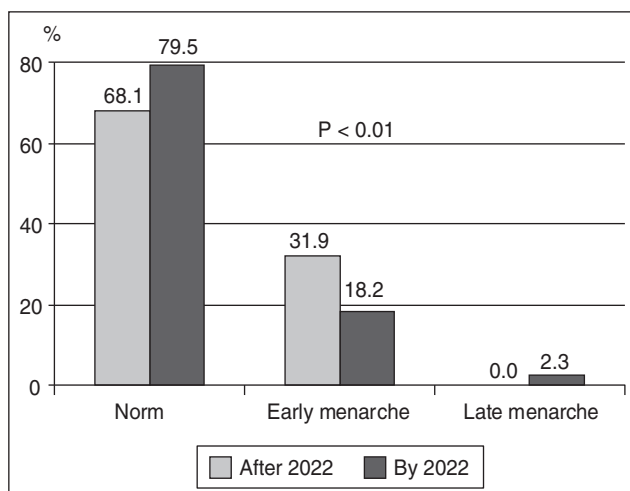


Figure 9. Percentage of girls with AUB and different ages of menarche

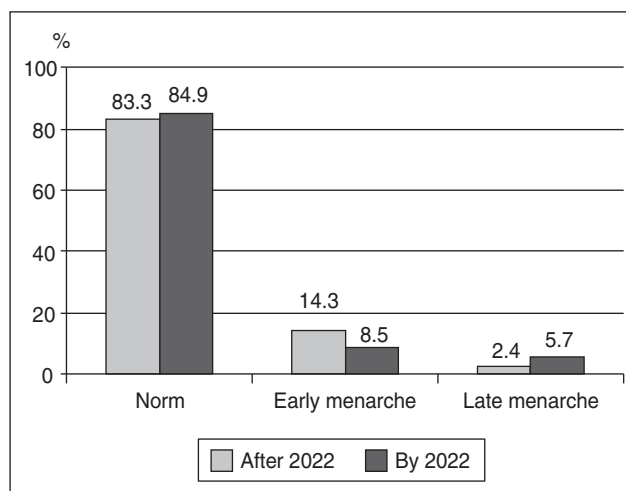


Figure 10. Percentage of girls with OM and different ages of menarche

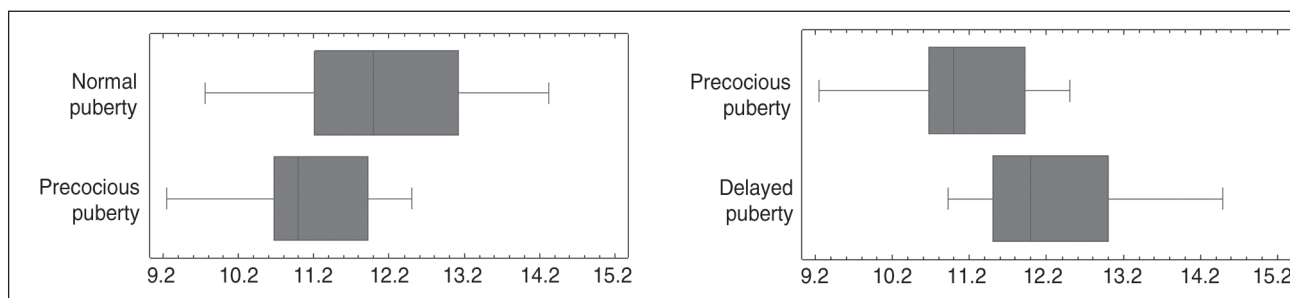


Figure 11. Average age of menarche depending on puberty in girls with AUB during the war (box and whisker plot)

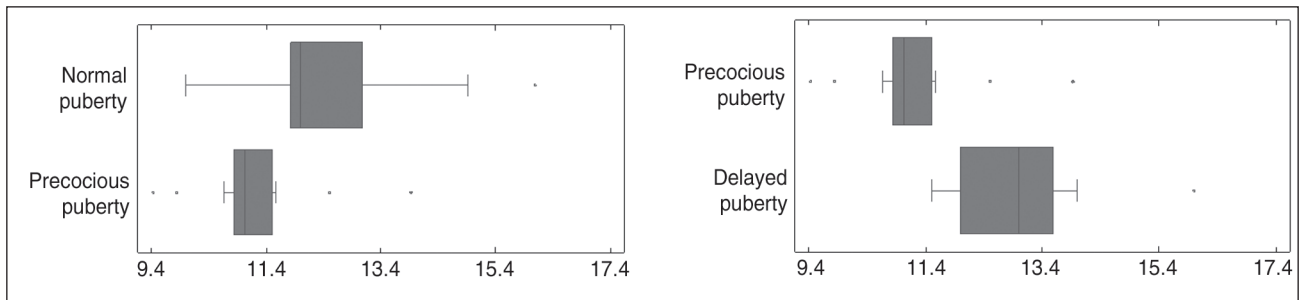


Figure 12. Average age of menarche depending on puberty in girls with OM during the war (box and whisker plot)

amount of literature on mental health, the effects of armed conflict on children's physical health and sexual development have not been studied sufficiently. Even before the full-scale war, we took care of children who suffered as a result of the ATO/JFO and underwent examinations at the State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". General trends in the physical development of these children indicated its deterioration compared to their peers in the Kharkiv population. Normative BMI fluctuations were probably registered less frequently, obesity was observed almost 1.5 times more often. The number of children with premature sexual development increased 1.7 times compared to girls in the Kharkiv population [16, 17].

Examination of adolescent girls with menstrual irregularity after the start of the full-scale war in the front-line Kharkiv revealed that their growth compared to peers with the same problem did not change significantly. Significant differences, as before, were noted between girls with opposite disorders of menstrual function (AUB and OM). Among adolescents with AUB, physiological growth fluctuations were probably less frequently recorded, and among the disorders, accelerated growth rates and tallness prevailed.

In addition to measuring absolute growth and mass indicators for a more adequate assessment of the correspondence of body weight and height, as well as identifying deviations from the development parameters of an average child, BMI was determined. It turned out that physiological BMI parameters were noted much less often among patients with menstrual disorders during full-scale war ($P_{AUB} < 0.02$; $P_{OM} < 0.03$). The percentage of patients with excess body weight and obesity has increased significantly ($P_{AUB} < 0.001$; $P_{OM} < 0.0001$). The number of girls with precocious puberty has increased significantly ($P_{AUB} < 0.05$; $P_{OM} < 0.00001$). The average age of menarche has probably decreased due to an increase in the proportion of adolescents with early menarche.

Thus, the physical and sexual development of girls with menstrual disorders underwent certain changes against the background of military events. The average BMI of adolescents, both with AUB and OM, increased. The number of girls with excess body weight and obesity increased significantly. It can be assumed that girls with menstrual disorders against the background of military events, on the one hand, "get stuck" in their problems, and on the other hand, their

activity decreased (in a city where bombings are constantly taking place, clubs and sports sections do not work). The proportion of adolescents with sexual development disorders probably increased, mainly due to precocious puberty. The average age of menarche decreased. Early menarche began to occur more often, especially with AUB. Most likely, stressful events as a result of military actions contributed to the activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-adrenal systems and triggered the process of sexual development and the onset of menstruation at an earlier stage.

Conclusions

1. The deterioration of the reproductive potential of girls with menstrual disorders was revealed against the background of military events, which is a threat not only to the health of adolescents, but also to the possibility of realizing their motherhood in the future.

2. It was found that among girls with menstrual disorders from a front-line city, the number of adolescents with disorders of physical and sexual development has significantly increased. The percentage of patients with physiological fluctuations in BMI has significantly decreased, the proportion of adolescents with excess body weight and obesity has increased by 1.9–2.7 times. Precocious puberty and early menarche were more often noted.

3. The high level of deterioration of physical and sexual maturation dictates the need for the mandatory involvement of a pediatric gynecologist when examining the child population from an area where emergencies take place. This will contribute to early detection of abnormalities and timely implementation of therapeutic and/or preventive measures, which will prevent the development or progression of pathological conditions in the future.

References

1. Poitras M, Shear zad F, Qureshi AF, Blackburn C, Plamondon H. Bloody stressed! A systematic review of the associations between adulthood psychological stress and menstrual cycle irregularity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024 Aug;163:105784. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105784.
2. Lopatovska I, Arora K, Fernandes FV, et al. Experiences of the Ukrainian adolescents during the Russia-Ukraine 2022 War. *Information and Learning Sciences.* 2022;123(11/12):666-704. doi: 10.1108/ILS-07-2022-0093.
3. Dalsgaard S, McGrath J, Østergaard SD, et al. Association of Mental Disorder in Childhood and Adolescence with Subsequent Educa-

tional Achievement. *JAMA Psychiatry*. 2020 Aug 1;77(8):797-805. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0217.

4. Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(1):7-20. doi: 10.31887/DCNS.2009.11.1/krmerikangas.

5. Wong J, Bahji A, Khalid-Khan S. Psychotherapies for Adolescents with Subclinical and Borderline Personality Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*. 2020 Jan;65(1):5-15. doi: 10.1177/0706743719878975.

6. Davila J, Alderman EM. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescent Girls. *Pediatr Ann*. 2020 Apr 1;49(4):e163-e169. doi: 10.3928/19382359-20200321-01.

7. Elmaogullari S, Ayca Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Jul 31;10(3):191-197. doi: 10.4274/jcrpe.0014.

8. Khalimovna RS, Gafurovna AN. Pathogenetic aspects of abnormal uterine bleeding in teenage girls. *Academia: An International Multidisciplinary Research Journal*. 2021;11(10):1803-1808. doi: 10.5958/2249-7137.2021.02323.5.

9. Canelón SP, Boland MR. A Systematic Literature Review of Factors Affecting the Timing of Menarche: The Potential for Climate Change to Impact Women's Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 5;17(5):1703. doi: 10.3390/ijerph17051703.

10. Yilmaz SK, Bohara AK, Thapa S. The Stressor in Adolescence of Menstruation: Coping Strategies, Emotional Stress & Impacts on School Absences among Young Women in Nepal. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 24;18(17):8894. doi: 10.3390/ijerph18178894.

11. Cherenack EM, Sikkema KJ. Puberty- and Menstruation-Related Stressors Are Associated with Depression, Anxiety, and Reproductive Tract Infection Symptoms Among Adolescent Girls in Tanzania. *Int J Behav Med*. 2022 Apr;29(2):160-174. doi: 10.1007/s12529-021-10005-1.

12. Glass DJ, Reiche M, Clarkin P. Coming of age in war: Early life adversity, age at menarche, and mental health. *Psychoneuroendocrinology*. 2024 Nov;169:107153. doi: 10.1016/j.psyneuen.2024.107153.

13. Colich NL, Platt JM, Keyes KM, et al. Earlier age at menarche as a transdiagnostic mechanism linking childhood trauma with multiple forms of psychopathology in adolescent girls. *Psychol Med*. 2020 May;50(7):1090-1098. doi: 10.1017/S0033291719000953.

14. Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Feb 6;12(Suppl 1):1-6. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200.

15. Hillard PJA. Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign: What We Still Want to Know about Adolescent Menstrual Cycles. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022 Aug;35(4):413-414. doi: 10.1016/j.jpaa.2022.06.004.

16. Dynnik VO. Problems related to the reproductive potential of girls from the zone of military conflict. *Modern Pediatrics*. 2017;1(81):34-38. doi: 10.15574/SP.2017.81.34 (in Russian).

17. Dynnik VO. Health of girls-victims of military conflict. *Child's Health*. 2017;12(8):877-882. doi: 10.22141/2224-0551.12.8.2017.119241 (in Russian).

Received 27.11.2024

Revised 04.01.2025

Accepted 12.01.2025 ■

Information about authors

Viktoria Dynnik, MD, DSc, PhD, Deputy Director for Research at the State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: viktoriadynnik@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7692-1856>

Oleksandra Dynnik, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dynnunja15@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2410-2760>

Oksana Verhoshanova, PhD, Head of the Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: oksanaverhoshanova69@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2793-4060>

Alona Druzhynina, PhD, Junior Research Fellow at the Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: drujinina@meta.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6699-7865>

Hanna Havenko, PhD, Junior Research Fellow at the Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: annetka550@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1344-0051>

Svitlana Novokhatska, PhD Student at the Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: novohatskaya1980@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1623-973X>

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 as part of the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine under the research plan "To investigate the peculiarities of the course of the chronic non-infectious diseases that adolescents have in war and post-war conditions and to improve their medical-psychological rehabilitation system" of the Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (state registration number 0123U103127).

Authors' contribution. Dynnik V.O. — concept and design of study, text writing, editing; Dynnik O.O. — text writing; Verhoshanova O.G. — collection and processing of the material, text writing; Druzhynina A.Ye., Havenko H.O., Novokhatska S.V. — collection and processing of the material.

Диннік В.О.¹, Диннік О.О.², Верхошанова О.Г.¹, Дружиніна А.Є.¹, Гавенко Г.О.¹, Новохатська С.В.¹

¹Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Вплив війни в Україні на фізичний та статевий розвиток дівчат із порушеннями менструальної функції

Резюме. Актуальність. Статеве дозрівання і становлення менструальної функції самі по собі є значними стресорами для дівчинки. Травматичний досвід війни може поглиблювати дезадаптивні реакції організму і призводити до більш серйозних наслідків порушень менструальної функції. **Мета:** вивчити особливості змін фізичного й статевого дозрівання в дівчат із порушеннями менструального циклу під впливом

тривалого перебування в прифронтовому місті. **Матеріали та методи.** Обстежено 153 дівчини-підлітки віком 11–18 років: 69 пацієнок з аномальними матковими кровотечами (АМК) і 84 з олігоменореєю (ОМ), які мешкають в прифронтовому місті. Групою порівняння слугували дівчатка з аналогічними розладами менструальної функції, які перебували у відділенні дитячої гінекології ДУ «Інститут охорони здоров'я

дітей та підлітків» у 2019–2021 рр. Проводили клінічну антропометрію для оцінки фізичного розвитку, обчислювали індекс маси тіла. Основними показниками статевого дозрівання були ступінь вираженості вторинних статевих ознак (розвиток молочної залози, лобкове і пахвове оволосіння), час появи першої менструації. **Результати.** До початку війни трохи більше ніж у половини дівчат з ОМ (51,9 %) і третини з АМК (37,1 %) ріст був у межах нормативних значень. На тлі повномасштабного вторгнення відмічалася тенденція до зниження показників. Серед відхилень як до війни, так і після превалювали передчасне статеве дозрівання й високорослість. Перебування в зоні бойових дій призводить до зниження питомої ваги підлітків із фізіологічним індексом маси тіла. Істотно збільшується кількість дівчат із надлишковою масою тіла й ожирінням (при АМК — з 16,7 % до війни до 32,4 % у період війни, $P < 0,001$; при ОМ — з 12,3 % до війни до 33,3 % у період війни, $P < 0,0001$). Серед 11–13-річ-

них дівчат значно частіше реєструють передчасне статеве дозрівання (збільшення при АМК з 75 % до війни до 83,9 % у період війни, $P < 0,05$; при ОМ — з 38,5 % до війни до 92,3 % у період війни, $P < 0,0000001$). Вірогідно знизився вік настання першої менструації за рахунок раннього менархе (при АМК кількість дівчат із раннім менархе по відношенню до загальної кількості обстежених зросла з 14,3 % до війни до 31,9 % у період війни, $P < 0,01$; при ОМ — з 8,5 % до війни до 18,2 % у період війни, $P < 0,01$). **Висновки.** Фізичний та статевий розвиток дівчат із менструальними розладами є одним із найважливіших показників впливу стресу на організм, що можуть бути використані як основні, найбільш наочні й вірогідні критерії несприятливого перебігу порушень менструального циклу на тлі війни.

Ключові слова: фізичний, статевий розвиток; ранне менархе; дівчата із зони воєнних дій; розлади менструальної функції

T. Ye. Shumna¹, H. I. Titov¹, O. G. Rodynsky², R. V. Kovtunenکو¹, T. A. Zherzhova¹, A. A. Efanova¹, M. V. Solomenko¹, K. I. Pisarevsky¹, S. F. Agarkov¹, I. Yu. Burega¹, I. H. Bashta¹, V. K. Rodionov¹

¹European Medical University, Dnipro, Ukraine

²Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Prognostic significance of ultrasonography in diagnosis of autoimmune thyroiditis in children

Abstract. Background. Currently, ultrasound is used to diagnose autoimmune thyroiditis, the frequency of which is increasing in Ukraine and other countries. At the same time, the normal size of the thyroid is different from the World Health Organization (WHO) and literature data and depends on many factors including location. Consequently, purpose of our research is to investigate the prognostic value of ultrasound indicators to verify the diagnosis of autoimmune thyroiditis and determine the normal thyroid size in healthy children of different gender. **Materials and methods.** In the first stage, thyroid ultrasound was carried out in 132 children (55 boys and 77 girls) aged 11.68 ± 4.05 years with autoimmune thyroiditis. For comparison, 577 children (268 boys and 309 girls) aged 11.49 ± 4.11 years without thyroid pathology were selected. In the second stage, thyroid ultrasound was carried out in 844 children (367 boys and 477 girls) aged 1–17 years without thyroid pathology. Ultrasound examination was performed using a Toshiba Aplio 500 device with a 10.0–15.0 MHz linear transducer in the Medical Center “JMC” (Dnipro). We used parametric and nonparametric statistical methods (StatSoft Statistica for Windows). **Results.** Ultrasound changes of the thyroid in children with autoimmune thyroiditis were as follows: increased volume (31.06 %), decreased volume (4.55 %), thyroid isthmus thickening was recorded in 14.29 % of girls. Moreover, there were changes in the echostructure and echogenicity of the thyroid, nodules in the right (21.2 %) and left lobes (18.94 %), with increased vascular pulsation (39 %). Odds ratios (OR) and confidence intervals (CI), sensitivity (Se), specificity (Sp), accuracy (Ac), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were established by ultrasound criteria. For abnormal thyroid volume, OR = 10, CI [6.12; 16.31]; Se = 35.6 %; Sp = 94.8 %; Ac = 83.8 %; PPV = 61 %; NPV = 86.6 %. For isthmus thickening, OR = 3.52, CI [1.84; 6.76]; Se = 12.9 %; Sp = 96 %; Ac = 80.5 %; PPV = 42.5 %; NPV = 82.8 %. For lesions in the lobes, OR = 770.1, CI [47.11; 12784.28]; Se = 40.2 %; Sp = 100 %; Ac = 88.9 %; PPV = 100 %; NPV = 87.96 %. For increased vascular pulsation, OR = 247.06, CI [33.86; 1816.63]; Se = 29.6 %; Sp = 99.8 %; Ac = 87.2 %; PPV = 97.5 %; NPV = 86 %. The Spearman correlation analysis demonstrated a strong monotonic relationship between thyroid volume and body weight ($R = 0.78$), and height ($R = 0.77$), and age ($R = 0.70$), $p < 0.05$. The Spearman's correlation coefficient for thyroid volume and body mass index showed a moderate strength monotonic relationship ($R = 0.55$), $p < 0.05$. The Spearman's correlation coefficient for thyroid volume and body surface area indicated a moderate strength monotonic relationship ($R = 0.67$), $p < 0.05$. The benefit of this study is that children of all genders had higher upper limits (97th percentile) of normal thyroid volume than the WHO data in 2007, but corresponded to the findings of scientists from Japan (Fukushima). And only in girls with a body surface area of more than 1.7 m², the thyroid volume was larger and similar to normal for women. The median thyroid volume of children, regardless of gender, was close to that obtained by scientists from Poland and China. These features should be considered when assessing thyroid volume in children. There is also a need to develop the value tables and sigma deviations of thyroid volume in healthy children taking into account gender, age and body surface area both in individual countries and large cities. **Conclusions.** Ultrasound signs of autoimmune thyroiditis such as abnormal thyroid volume, isthmus thickening, lesions in the lobes, increased vascular pulsation had a low sensitivity and high specificity. Therefore, ultrasonography as a non-invasive diagnostic method is more useful

for conducting screening studies in children to verify the diagnosis of autoimmune thyroiditis. Thyroid volume values in healthy children, taking into account gender, age and body surface area, differed from the WHO indicators, and a comparative analysis of the literature data considering the place of residence of the examined children indicated the need to use regional indicators of the normal size of the thyroid gland.

Keywords: autoimmune thyroiditis; children; healthy people; ultrasound diagnosis

Introduction

The prevalence of autoimmune thyroiditis in different countries is 27 to 273 per 100,000 population and this disease in children and adolescents is recorded with a frequency of 0.3 to 9.6 %. In Ukraine, the incidence of autoimmune thyroiditis is 43.1 per 100,000 and the prevalence is almost 10 times higher — 421.2 per 100,000 [1].

For early diagnosis of thyroid diseases in children, including autoimmune thyroiditis, nodules and malignant neoplasms, and further dynamic observation, ultrasound examination is used [2]. Ultrasound changes in autoimmune thyroiditis, which is more common in children of the older age, are the same as in adults. Therefore, in case of nodules with suspicious ultrasound features, a biopsy is recommended even if their size is less than 1 cm [3]. But there is still no consensus on the ultrasound data for normal thyroid size in children, as the size can be influenced by place of residence, ethnicity and age [3, 4]. Thus, it has been proven that in Turkey, the thyroid volumes of newborns varied according to the place of residence in iodine-deficient regions and correlated with the presence of thyroid diseases in the mother [5].

Of course, the size of the thyroid gland can be easily assessed on physical examination due to the surface location of the organ, but still palpation has low sensitivity and specificity for diagnosis and treatment of thyroid diseases. However, thyroid volume and structure assessment by sonography is most often performed based on body surface area (BSA) and/or age and gender, which is more accurate than physical examination [3, 6, 7]. Therefore, accurate thyroid volume assessment and sonographic monitoring in patients of all ages are important for correct diagnosis and treatment of thyroid diseases [7].

Purpose: to investigate the prognostic value of ultrasound indicators to verify the diagnosis of autoimmune thyroiditis and determine the normal thyroid size in healthy children of different genders, according to body surface area and age.

Materials and methods

The study was conducted in two phases. In the first stage, a comparative analysis of thyroid ultrasound was carried out in children with autoimmune thyroiditis and in healthy children. In the second stage, normal indicators of the size and volume of the thyroid gland were determined only for healthy children according to body surface area, gender and age.

In the first stage, the thyroid ultrasound was carried out for 132 children (55 boys and 77 girls) aged 11.68 ± 4.05 years who were diagnosed with autoimmune thyroiditis. For comparison, 577 children (268 boys and 309 girls) aged 11.49 ± 4.11 years without thyroid pathology were included in the control group.

In the second stage, thyroid ultrasound has been carried out in 844 children (367 boys and 477 girls) aged 1–17 years without thyroid pathology. The size of the thyroid gland was determined according to the body surface area, age and gender.

Thyroid ultrasound in children was carried out in the Medical Center “JMC” (Dnipro) in accordance with the generally accepted protocol, using a Toshiba Aplio 500 device with a 10.0–15.0 MHz linear transducer. The volume of thyroid lobes was calculated by the Brunn method using the ellipse formula ($0.479 \times A \times B \times C$), where A, B, C are the length, width and height of each thyroid lobe, with further comparison of the figures with the normative data on BSA [8].

Statistical study techniques were applied using the licensed software package Statistica. When distributing the data according to Gaussian law, parametric methods of statistical analysis with determination of mean values (M), standard deviation (s) for ages of children; mean values (M), standard error (m) for isthmus size and thyroid volume relative values with calculation of their differences were used. Nonparametric statistical methods “table 2×2 ”, chi-square ($df = 1$) were used if the distribution was abnormal. In the second stage, median (Me) and interquartile range (Q25–Q75) of thyroid size of healthy children were additionally calculated depending on body surface area, age and gender. To compare with literature data, the upper limit of normal (97th percentile) for the thyroid volume in healthy children was calculated as a function of the body surface area. The semantic method of study was used to analyze the literature data. Odds ratio (OR) was calculated with confidence interval (CI) by the Woolf method: $A/(A + B) : C/(C + D)$, where A — ultrasound changes are present in patients, B — ultrasound changes are not present in patients, C — ultrasound changes are present in healthy children, D — ultrasound changes are not present in healthy children. Sensitivity (Se), specificity (Sp), accuracy (Ac), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the ultrasound diagnostic method were calculated using formulas: $Se = a/(a + c) \times 100 \%$; $Sp = d/(b + d) \times 100 \%$; $Ac = (a + d)/(a + d + c + b) \times 100 \%$; $PPV = a/(a + b) \times 100 \%$; $NPV = d/(c + d) \times 100 \%$, where a — true positive results in patients; b — false positive results in healthy children; c — false negative results in patients; d — true negative results in healthy children. Spearman’s rank order tests (correlation coefficient R) determined the strength and direction of a monotonic relationship between indicators.

Results

In the first stage, the thyroid ultrasound was performed in order to assess the gland volume in relation to the body surface area of the children examined, the isthmus size, to diagnose echogenicity and echostructure irregularities of the lobes and vascularization (Table 1).

Of the volume abnormalities, enlargement of the thyroid gland was registered in almost 1/3 of children with autoimmune thyroiditis, irrespective of their gender.

Meanwhile, 5.2 % of children without thyroid pathology also had increased thyroid volume in relation to body surface area. However, these children had no complaints, clinical symptoms or hormonal abnormalities typical for thyroid diseases, and the volume of the lobes corresponded to the normal values relative to age [9]. Furthermore, they had insufficient body weight, which may explain lower values of body surface area, relative to which thyroid volume was increased. Therefore, this article presents thyroid volume values in healthy children as a function of body surface area and age. Decreased thyroid volume was registered only in 4.55 % of children with autoimmune thyroiditis, predominantly in girls.

A significantly higher incidence of the thyroid isthmus thickening was recorded in 14.29 % of girls with autoimmune thyroiditis ($p < 0.01$) compared to the control group. About 4 % of children without thyroid pathology had an isthmus of 5 mm, corresponding to the data from other authors [10].

Average dimensions of isthmus and thyroid volume in children are presented in Table 2. Thus, those with autoimmune thyroiditis had thyroid volume of $7.16 \pm 0.31 \text{ cm}^3$ (boys — $7.07 \pm 0.45 \text{ cm}^3$; girls — $7.14 \pm 0.42 \text{ cm}^3$) that significantly differed from the control group — $6.02 \pm 0.13 \text{ cm}^3$ (boys — $6.02 \pm 0.20 \text{ cm}^3$; girls — $6.03 \pm 0.17 \text{ cm}^3$). The average size of the isthmus in patients with autoimmune

thyroiditis was $0.31 \pm 0.01 \text{ cm}$ (in boys — $0.30 \pm 0.02 \text{ cm}$, in girls — $0.31 \pm 0.01 \text{ cm}$) that was greater than in healthy children without thyroid pathology — $0.27 \pm 0.01 \text{ cm}$ (in boys — $0.26 \pm 0.01 \text{ cm}$, in girls — $0.27 \pm 0.01 \text{ cm}$), $p < 0.05$ when compared.

Thyroid ultrasound allowed us to assess the echostructure of the lobes and diagnose the presence of focal changes, changes in echogenicity. By using Doppler mode, we were able to evaluate the vascular pulsation (Table 1). Thus, nodules in both lobes were significantly more often diagnosed in children with autoimmune thyroiditis (in 21.2 % in the right lobe and in 18.94 % in the left lobe). According to our previous data, only 21 children with autoimmune thyroiditis had mothers with athyroid pathology with clinical laboratory and ultrasound changes during pregnancy [11].

An increase in vascular pulsation as an indirect ultrasound symptom of autoimmune thyroiditis was significantly more often registered in children diagnosed with autoimmune thyroiditis ($n = 39$; 40 % of boys and 22.08 % of girls), $p < 0.001$ as compared with control group. All patients in the observation group had changes in echogenicity of the thyroid gland. Heterogeneous hypoechogenicity of the thyroid gland had a “moth-eaten” appearance.

For the ultrasound diagnostic criterion “Abnormal thyroid volume”, the odds ratio and confidence interval were: $OR = (47/85) : (30/547) = 10$, $CI [6.12; 16.31]$. The chances of having autoimmune thyroiditis in the presence of these ultrasound data and being healthy in their absence are statistically significant. The sensitivity of the diagnos-

Table 1. Thyroid ultrasound evaluation (abs./%)

| Data | Children with autoimmune thyroiditis | | | Children without thyroid pathology | | |
|------------------------------|--------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|
| | Boys, n = 55 | Girls, n = 77 | Total, n = 132 | Boys, n = 268 | Girls, n = 309 | Total, n = 577 |
| Normal volume | 38/69.09 [#] | 47/61.04 [#] | 85/64.4 [#] | 254/94.8 | 293/94.8 | 547/94.8 |
| Increased volume | 15/27.3 [#] | 26/33.77 [#] | 41/31.06 [#] | 14/5.2 | 16/5.2 | 30/5.2 |
| Reduced volume | 2/3.63 | 4/5.2 ^{&} | 6/4.55 ^{&} | 0 | 0 | 0 |
| Isthmus thickening | 6/10.9 | 11/14.29 [*] | 17/12.9 [*] | 13/4.85 | 10/3.24 | 23/3.9 |
| Lesions in the right lobe | 9/16.36 [#] | 19/24.68 [#] | 28/21.2 [#] | 0 | 0 | 0 |
| Lesions in the left lobe | 8/14.55 [*] | 17/22.08 [*] | 25/18.94 [*] | 0 | 0 | 0 |
| Increased vascular pulsation | 22/40 [#] | 17/22.08 [#] | 39/29.55 [#] | 1/0.37 | 0 | 1/0.17 |

Notes: [#] — $p < 0.001$, ^{*} — $p < 0.01$, [&] — $p < 0.05$ — significance of differences between the groups.

Table 2. Dimensions of isthmus and thyroid volume ($M \pm m$)

| Data | Children with autoimmune thyroiditis | | | Children without thyroid pathology | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------|----------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|
| | Boys, n = 55 | Girls, n = 77 | Total, n = 132 | Boys, n = 268 | Girls, n = 309 | Total, n = 577 |
| Thyroid volume, cm^3 | $7.07 \pm 0.45^*$ | $7.14 \pm 0.42^*$ | $7.16 \pm 0.31^{\#}$ | 6.02 ± 0.20 | 6.03 ± 0.17 | 6.02 ± 0.13 |
| Isthmus, cm | $0.30 \pm 0.02^*$ | $0.31 \pm 0.01^*$ | $0.31 \pm 0.01^*$ | 0.26 ± 0.01 | 0.27 ± 0.01 | 0.27 ± 0.01 |

Notes: ^{*} — $p < 0.05$, [#] — $p < 0.001$ — significance of differences between the groups.

tic criterion “Abnormal thyroid volume” is the ratio of the number of patients with autoimmune thyroiditis with these ultrasound changes to the number of patients among all examined: $Se = 47/132 \times 100 \% = 35.6 \%$. Specificity of the diagnostic criterion “Abnormal thyroid volume” is defined as the ratio of the number of healthy children with normal indicators of the volume and size of the thyroid to the number of healthy children among all examined:

$$\begin{aligned} Sp &= 547/577 \times 100 \% = 94.8 \% \\ Ac &= (47 + 547)/709 \times 100 \% = 83.8 \% \\ PPV &= 47/(47 + 30) \times 100 \% = 61 \% \\ NPV &= 547/(547 + 85) \times 100 \% = 86.6 \% \end{aligned}$$

Since the sensitivity is lower than specificity, this suggests that ultrasound diagnosis of an increase or decrease in the thyroid volume does not always indicate autoimmune thyroiditis, but can be recorded in other thyroid pathology. However, since the negative predictive value is high, this diagnostic criterion can be used in screening ultrasound to exclude autoimmune thyroiditis.

For ultrasound criterion “Isthmus thickening”, the odds ratio and confidence interval were: $OR = (17/115) : (23/554) = 3.52$, $CI [1.84; 6.76]$. The chances of having autoimmune thyroiditis with these ultrasound changes and being healthy in their absence were statistically significant. The sensitivity of the diagnostic criterion “Isthmus thickening” is defined as the ratio of the number of patients with autoimmune thyroiditis with these ultrasound changes to the number of patients among all examined: $Se = 17/132 \times 100 \% = 12.9 \%$. Specificity of the diagnostic criterion “Isthmus thickening” is defined as the ratio of the number of healthy children with normal indicators of the volume and size of the thyroid isthmus to the number of healthy children among all examined: $Sp = 554/577 \times 100 \% = 96 \%$.

Isthmus thickening has low diagnostic sensitivity for the ultrasound diagnosis of autoimmune thyroiditis; however, the normal size of the thyroid isthmus is also a highly specific ultrasound criterion for excluding thyroid pathology in children.

$$\begin{aligned} Ac &= (17 + 554)/709 \times 100 \% = 80.5 \% \\ PPV &= 17/(17 + 23) \times 100 \% = 42.5 \% \\ NPV &= 554/(554 + 115) \times 100 \% = 82.8 \% \end{aligned}$$

Since the sensitivity is much lower than the specificity, it is not recommended to use such an ultrasound criterion as an extension of the isthmus to diagnose autoimmune thyroiditis, because there is a risk of missing it.

For such an ultrasound diagnostic criterion as violation of the echostructure of the thyroid lobes, the diagnostic odds ratio is uncertain, because the number of false positive children examined is zero. However, for adjustment, you can add 0.5 to this indicator. Odds ratio and confidence interval were: $OR = (53/79) : (0.5/576.5) = 770.1$, $CI [47.11; 12784.28]$ and the chances of having autoimmune thyroiditis with these ultrasound changes and being healthy in their absence were statistically significant.

The sensitivity of the diagnostic criterion “Lesions in the lobes” is defined as the ratio of the number of pa-

tients with autoimmune thyroiditis with these ultrasound changes to the number of patients among those examined: $Se = 53/132 \times 100 \% = 40.2 \%$. Specificity of the diagnostic criterion “Lesions in the lobes” is defined as the ratio of the number of healthy thyroid lobes without echostructural changes to the number of healthy children among the examined: $Sp = 577/577 \times 100 \% = 100 \%$. Normal echostructure of the thyroid gland always indicates the absence of autoimmune thyroiditis.

$$\begin{aligned} Ac &= (53 + 577)/709 \times 100 \% = 88.9 \% \\ PPV &= 53/(53 + 0) \times 100 \% = 100 \% \\ NPV &= 577/(577 + 79) \times 100 \% = 87.96 \% \end{aligned}$$

High positive and negative predictive value, despite the low sensitivity score, indicated that lesions in the lobes are informative criterion for the ultrasound diagnosis of autoimmune thyroiditis in children.

For the ultrasound diagnostic criterion “Increased vascular pulsation”, the odds ratio and confidence interval were: $OR = (39/93) : (1/576) = 247.06$, $CI [33.86; 1816.63]$. The chances of having autoimmune thyroiditis with these ultrasound changes and being healthy in their absence were statistically significant.

The sensitivity of the diagnostic criterion “Increased vascular pulsation” is defined as the ratio of the number of patients with autoimmune thyroiditis with these ultrasound changes to the number of patients among those examined: $Se = 39/132 \times 100 \% = 29.6 \%$. Specificity of the diagnostic criterion “Increased vascular pulsation” is defined as the ratio of the number of healthy children without increasing vascular pulsation to the number of healthy children among those examined:

$$\begin{aligned} Sp &= 576/577 \times 100 \% = 99.8 \% \\ Ac &= (39 + 576)/709 \times 100 \% = 87.2 \% \\ PPV &= 39/(39 + 1) \times 100 \% = 97.5 \% \\ NPV &= 576/(576 + 93) \times 100 \% = 86 \% \end{aligned}$$

High predictive value of this ultrasound criterion and specificity, despite the fact that the sensitivity is low, can be used for early ultrasound diagnosis or exclusion of autoimmune thyroiditis.

So, high specificity and high negative predictive value of all presented ultrasound changes in the thyroid (abnormal thyroid volume, isthmus thickening, lesions in the lobes, increased vascular pulsation) indicate a very small number of false positives and a high probability that a healthy patient will receive negative results on ultrasound. High positive predictive value of criteria such as ultrasound diagnosis of lesions in the lobes, increased vascular pulsation also indicated a high probability that the disease is present.

The first stage of the study showed differences in ultrasound indicators in patients with autoimmune thyroiditis and in healthy children. But we noticed that in 30 healthy children, the thyroid volume was higher than the normal [12].

Since ultrasound diagnosis is a highly specific method to exclude autoimmune thyroiditis, in the future, normative indicators of the size of the isthmus, right and left lobes and the thyroid volume in healthy children were determined depen-

ding on age and, as is customary, on the surface area. So, the data presented in Tables 3–6 can be used by endocrinologist and sonographers to assess the size of the thyroid in children.

Therefore, in the second phase of the study, only healthy children were examined for size and volume of the thyroid gland based on body surface area, gender and age, and the resulting values can be used by endocrinologists and sonographers.

Normal thyroid size of healthy boys as a function of body surface area are presented in Table 3.

Normal thyroid size in healthy girls as a function of body surface area are presented in Table 4.

Normal thyroid size in healthy boys as a function of age are presented in Table 5.

Normal thyroid size in healthy girls as a function of age are presented in Table 6.

The Spearman correlation analysis demonstrated a strong monotonic relationship between thyroid volume and body weight ($R = 0.78$), and height ($R = 0.77$), and age ($R = 0.70$), $p < 0.05$. The Spearman's correlation coefficient for thyroid volume and body mass index indicates a moderate monotonic relationship ($R = 0.55$), $p < 0.05$. The Spearman's correlation coefficient for thyroid volume and body surface area demonstrates a moderate strength monotonic relationship ($R = 0.67$), $p < 0.05$. Therefore, despite the recommendations of the World Health Organization (WHO) to compare the thyroid volume relative to the body surface area (Tables 3, 4), the strong correlation of this indicator with the age of children justifies the use in practical medicine (Tables 5, 6).

Therefore, ultrasound diagnosis as a non-invasive method is more useful for conducting screening studies to

Table 3. Thyroid ultrasound data in healthy boys as a function of body surface area, Me (Q25-Q75)

| BSA, m ² | N | Isthmus, cm | Right lobe, cm ³ | Left lobe, cm ³ | Thyroid volume (total), cm ³ |
|---------------------|----|------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 0.5 | 22 | 0.19 (0.15–0.24) | 0.97 (0.64–1.45) | 0.91 (0.51–1.26) | 1.93 (1.14–2.68) |
| 0.6 | 15 | 0.19 (0.16–0.24) | 1.03 (0.77–1.26) | 1.04 (0.74–1.39) | 2.19 (1.64–2.63) |
| 0.7 | 11 | 0.20 (0.16–0.24) | 1.52 (1.22–2.27) | 1.36 (1.04–1.56) | 3.05 (2.24–3.45) |
| 0.8 | 17 | 0.21 (0.18–0.24) | 1.67 (1.27–2.27) | 1.51 (1.14–1.58) | 3.34 (2.61–3.82) |
| 0.9 | 17 | 0.22 (0.20–0.26) | 1.80 (1.54–2.60) | 1.93 (1.39–2.44) | 3.70 (2.98–4.76) |
| 1.0 | 29 | 0.22 (0.20–0.26) | 2.31 (1.81–2.64) | 1.84 (1.50–2.48) | 3.95 (3.45–5.11) |
| 1.1 | 21 | 0.23 (0.18–0.28) | 2.29 (1.95–3.15) | 1.92 (1.48–3.01) | 4.16 (3.46–6.00) |
| 1.2 | 20 | 0.24 (0.21–0.29) | 2.66 (2.14–3.95) | 1.93 (1.54–3.45) | 4.63 (3.66–7.72) |
| 1.3 | 34 | 0.25 (0.21–0.30) | 3.36 (2.75–4.67) | 2.93 (2.32–4.12) | 6.48 (4.77–8.40) |
| 1.4 | 38 | 0.27 (0.21–0.33) | 3.66 (2.89–4.52) | 3.29 (2.61–3.97) | 7.18 (5.32–8.94) |
| 1.5 | 28 | 0.28 (0.23–0.35) | 3.69 (2.91–5.32) | 3.72 (2.65–4.83) | 7.46 (5.50–9.92) |
| 1.6 | 47 | 0.29 (0.23–0.33) | 4.42 (3.15–5.32) | 3.74 (2.90–5.12) | 8.17 (6.11–10.50) |
| 1.7 | 32 | 0.31 (0.24–0.39) | 4.48 (3.40–5.39) | 3.91 (3.33–5.23) | 8.45 (6.29–10.52) |
| 1.8–2.0 | 36 | 0.31 (0.25–0.39) | 4.51 (3.81–5.98) | 4.22 (3.75–6.42) | 8.93 (7.78–10.93) |

Table 4. Thyroid ultrasound data in healthy girls as a function of body surface area, Me (Q25-Q75)

| BSA, m ² | N | Isthmus, cm | Right lobe, cm ³ | Left lobe, cm ³ | Thyroid volume (total), cm ³ |
|---------------------|----|------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 0.5 | 17 | 0.18 (0.16–0.22) | 0.77 (0.48–0.99) | 0.91 (0.63–1.05) | 1.53 (1.21–1.95) |
| 0.6 | 15 | 0.19 (0.16–0.25) | 1.28 (1.11–1.66) | 1.17 (0.68–1.52) | 2.62 (1.42–3.21) |
| 0.7 | 12 | 0.19 (0.17–0.21) | 1.28 (0.68–1.85) | 1.26 (1.03–1.61) | 2.63 (2.23–3.51) |
| 0.8 | 24 | 0.20 (0.18–0.23) | 1.46 (1.24–1.98) | 1.32 (1.09–1.67) | 2.72 (2.34–3.52) |
| 0.9 | 18 | 0.22 (0.18–0.24) | 1.77 (1.33–2.36) | 1.35 (1.21–2.15) | 3.13 (2.57–5.02) |
| 1.0 | 23 | 0.22 (0.18–0.28) | 2.39 (1.61–3.44) | 1.81 (1.47–2.80) | 4.31 (3.15–6.17) |
| 1.1 | 23 | 0.24 (0.20–0.29) | 2.59 (2.00–3.56) | 2.15 (1.82–3.56) | 4.71 (4.08–7.01) |
| 1.2 | 26 | 0.25 (0.20–0.30) | 3.30 (2.84–3.71) | 2.88 (2.05–3.73) | 5.85 (5.34–7.11) |
| 1.3 | 56 | 0.27 (0.23–0.33) | 3.86 (2.87–4.74) | 3.26 (2.66–4.11) | 7.26 (5.64–8.83) |
| 1.4 | 68 | 0.28 (0.23–0.33) | 3.89 (2.89–4.54) | 3.36 (2.71–4.22) | 7.45 (5.64–9.06) |
| 1.5 | 77 | 0.28 (0.22–0.33) | 4.00 (3.27–5.20) | 3.59 (2.76–4.39) | 7.64 (6.33–9.35) |
| 1.6 | 67 | 0.28 (0.25–0.36) | 4.08 (3.50–5.47) | 3.60 (3.01–4.51) | 7.74 (6.33–9.86) |
| 1.7 | 33 | 0.29 (0.25–0.36) | 4.30 (3.61–5.58) | 3.86 (3.35–4.65) | 8.01 (7.21–9.69) |
| 1.8–2.0 | 18 | 0.36 (0.29–0.45) | 6.51 (4.36–8.11) | 4.68 (3.67–6.46) | 11.28 (8.34–13.74) |

exclude autoimmune thyroiditis. And to compare the size of the isthmus, lobes and thyroid volume values obtained in the study, it is recommended to use the presented tables of ultrasound data of healthy children in accordance with their age or body surface area.

Discussion

Ultrasound examination is the most common imaging method for thyroid gland evaluation, which is easy to use and is well tolerated by the patient. The most common findings in children with autoimmune thyroiditis are thyroid volume changes accompanied by hypoechogenicity and

heterogeneity of echostructure [13]. However, our study showed a 5-fold higher incidence of thyroid nodules, yet their size was smaller than the values obtained in the research of other scientists, in which the incidence of nodular changes was only 8.52 %, with a diameter of nodules ranging from 0.8 to 3 cm [14]. By contrast, another study found thyroid nodules in 31.5 % of patients with autoimmune thyroiditis. A single nodule was diagnosed in 60.0 % and multiple nodules in 40.0 % of cases [15, 16]. There is also evidence that the incidence of thyroid nodules in children and adolescents is 1–18 % [17]. On the other hand, a decreased thyroid volume was registered only in our study in 6 children

Table 5. Thyroid ultrasound data in healthy boys as a function of age, Me (Q25-Q75)

| Age, years | N | Isthmus, cm | Right lobe, cm ³ | Left lobe, cm ³ | Thyroid volume (total), cm ³ |
|------------|----|------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 1–3 | 16 | 0.18 (0.14–0.20) | 0.66 (0.41–1.06) | 0.53 (0.48–1.01) | 1.27 (0.90–2.22) |
| 4 | 16 | 0.18 (0.15–0.20) | 0.90 (0.71–1.03) | 0.72 (0.61–0.83) | 1.57 (1.41–1.87) |
| 5 | 17 | 0.20 (0.17–0.23) | 1.40 (1.18–1.75) | 1.34 (1.00–1.49) | 2.53 (2.19–3.18) |
| 6 | 18 | 0.22 (0.19–0.29) | 1.72 (1.24–1.85) | 1.52 (1.38–2.60) | 3.10 (2.38–3.71) |
| 7 | 16 | 0.23 (0.19–0.30) | 1.73 (1.26–2.15) | 1.49 (1.20–1.74) | 3.35 (2.63–3.76) |
| 8 | 16 | 0.23 (0.20–0.24) | 1.90 (1.51–2.38) | 1.40 (0.99–1.71) | 3.38 (2.81–4.89) |
| 9 | 27 | 0.24 (0.20–0.25) | 2.15 (1.65–2.55) | 2.07 (1.54–2.44) | 4.22 (3.48–4.93) |
| 10 | 25 | 0.24 (0.21–0.25) | 2.60 (2.11–3.40) | 2.30 (1.73–2.48) | 4.47 (3.69–5.94) |
| 11 | 30 | 0.25 (0.21–0.32) | 2.83 (2.29–3.91) | 2.65 (1.69–3.52) | 5.29 (3.97–7.28) |
| 12 | 24 | 0.25 (0.19–0.31) | 2.95 (2.51–4.32) | 3.02 (1.87–3.55) | 5.56 (4.63–7.79) |
| 13 | 40 | 0.26 (0.22–0.31) | 3.53 (2.81–4.61) | 3.57 (2.73–4.29) | 7.27 (5.60–8.45) |
| 14 | 29 | 0.27 (0.23–0.33) | 3.81 (3.07–4.71) | 3.38 (2.67–4.17) | 7.47 (6.24–8.98) |
| 15 | 28 | 0.28 (0.23–0.33) | 3.83 (3.15–4.95) | 3.88 (3.53–4.87) | 7.71 (6.75–10.00) |
| 16 | 41 | 0.30 (0.27–0.35) | 4.17 (3.51–5.38) | 3.78 (3.24–4.89) | 8.04 (6.85–10.82) |
| 17 | 24 | 0.35 (0.28–0.41) | 4.72 (3.9–5.82) | 4.19 (3.45–4.84) | 8.88 (7.83–10.87) |

Table 6. Thyroid ultrasound data in healthy girls as a function of age, Me (Q25-Q75)

| Age, years | N | Isthmus, cm | Right lobe, cm ³ | Left lobe, cm ³ | Thyroid volume (total), cm ³ |
|------------|----|------------------|-----------------------------|----------------------------|---|
| 1–3 | 19 | 0.19 (0.13–0.21) | 0.56 (0.47–0.87) | 0.62 (0.46–0.84) | 1.29 (0.87–1.64) |
| 4 | 21 | 0.19 (0.15–0.21) | 0.91 (0.62–1.26) | 0.98 (0.67–1.11) | 1.90 (1.42–2.28) |
| 5 | 21 | 0.20 (0.17–0.22) | 1.27 (1.03–1.75) | 1.14 (0.79–1.33) | 2.39 (2.05–3.07) |
| 6 | 21 | 0.20 (0.17–0.24) | 1.38 (1.22–1.86) | 1.18 (1.03–1.36) | 2.63 (2.51–3.09) |
| 7 | 23 | 0.20 (0.18–0.24) | 1.80 (1.30–1.92) | 1.30 (1.19–1.47) | 2.96 (2.53–3.19) |
| 8 | 21 | 0.21 (0.20–0.25) | 1.80 (1.33–2.59) | 1.86 (1.32–2.35) | 3.77 (2.69–4.64) |
| 9 | 29 | 0.24 (0.20–0.27) | 2.38 (1.83–3.13) | 2.09 (1.33–2.91) | 4.13 (3.52–5.97) |
| 10 | 29 | 0.24 (0.21–0.29) | 2.67 (2.21–3.55) | 2.43 (1.81–2.99) | 5.17 (3.88–6.24) |
| 11 | 31 | 0.25 (0.21–0.30) | 3.17 (2.54–3.71) | 2.52 (2.01–3.56) | 5.65 (5.13–7.03) |
| 12 | 32 | 0.27 (0.21–0.31) | 3.46 (2.90–4.38) | 3.21 (2.40–3.67) | 6.32 (5.47–8.28) |
| 13 | 50 | 0.27 (0.23–0.31) | 3.49 (2.99–4.56) | 3.36 (2.70–4.06) | 6.98 (5.67–8.41) |
| 14 | 47 | 0.28 (0.23–0.34) | 3.84 (3.13–4.96) | 3.49 (2.71–4.07) | 7.2 (5.78–8.86) |
| 15 | 62 | 0.28 (0.23–0.34) | 4.18 (3.28–5.09) | 3.52 (2.81–4.11) | 7.87 (6.13–9.09) |
| 16 | 40 | 0.29 (0.24–0.34) | 4.28 (3.37–5.14) | 3.67 (2.96–4.54) | 7.94 (6.38–9.35) |
| 17 | 31 | 0.29 (0.25–0.36) | 4.81 (3.95–6.20) | 3.88 (3.06–5.03) | 8.69 (7.30–10.58) |

with autoimmune thyroiditis. Similarly, Basar Sarikaya et al. used color Doppler imaging to visualize increased vascular pulsation in the thyroid gland for early diagnosis of autoimmune thyroiditis [18].

The sensitivity (up to 40.2 %) and specificity (above 94.8 %) of the ultrasound diagnostic method obtained in our study coincide with the literature data. Thus, the sensitivity and specificity in the diagnosis of autoimmune thyroiditis using ultrasound was 43.4 and 88.96 %, respectively, which did not always allow verifying this diagnosis in children, since ultrasound characteristics of the thyroid gland in them have less diagnostic value than in adults [19]. Thyroid volume de-

termination is the main diagnostic criterion for thyroid ultrasound. The main cause of thyroid enlargement is iodine deficiency. Therefore, the WHO has developed normative indicators of the thyroid volume depending on the body surface area in healthy children living in non-iodine-deficient territories [12, 20]. However, some researchers have doubts about the use of international regulatory indicators in other countries, because in addition to iodine deficiency, there are other factors (genetic, medical, socio-economic, climatic, environmental), affecting the thyroid gland [21, 22]. They suggested the use of local reference values in the screening of children to exclude thyroid enlargement [22]. Also, we

Table 7. Comparison of 97th percentile of thyroid volume (cm³) by BSA in healthy boys with literature data

| BSA, m ² | Ukraine, Dnipro | Japan, Fukushima | WHO (2007) | WHO (1997) |
|---------------------|-----------------|------------------|------------|------------|
| 0.5 | 2.98 | 3.1 | – | – |
| 0.6 | 3.30 | 3.5 | – | – |
| 0.7 | 5.16 | 4.1 | 2.62 | – |
| 0.8 | 5.36 | 5 | 2.95 | – |
| 0.9 | 5.51 | 5.9 | 3.32 | 4.7 |
| 1.0 | 6.67 | 6.5 | 3.73 | 5.3 |
| 1.1 | 7.33 | 7.6 | 4.2 | 6.0 |
| 1.2 | 9.86 | 8.8 | 4.73 | 7.0 |
| 1.3 | 10.30 | 9.9 | 5.32 | 8.0 |
| 1.4 | 11.86 | 11.2 | 5.98 | 9.3 |
| 1.5 | 12.39 | 12.4 | 6.73 | 10.7 |
| 1.6 | 12.90 | 13.4 | 7.57 | 12.2 |
| 1.7 | 14.56 | 13.7 | – | 14.0 |
| 1.8–2.0 | 15.94 | 16.9 | – | 15.8 |
| Reference | | [6] | [20] | [12] |

Table 8. Comparison of 97th percentile of thyroid volume (cm³) by BSA in healthy girls with literature data

| BSA, m ² | Ukraine, Dnipro | Japan, Fukushima | WHO (2007) | WHO (1997) |
|---------------------|-----------------|------------------|------------|------------|
| 0.5 | 2.22 | 3 | – | – |
| 0.6 | 3.53 | 3.7 | – | – |
| 0.7 | 5.65 | 4.3 | 2.56 | – |
| 0.8 | 5.25 | 5.1 | 2.91 | 4.8 |
| 0.9 | 6.46 | 6 | 3.32 | 5.9 |
| 1.0 | 7.73 | 7.2 | 3.79 | 7.1 |
| 1.1 | 8.28 | 8.4 | 4.32 | 8.3 |
| 1.2 | 9.78 | 9.4 | 4.92 | 9.5 |
| 1.3 | 10.30 | 11 | 5.61 | 10.7 |
| 1.4 | 11.24 | 11.7 | 6.40 | 11.9 |
| 1.5 | 11.91 | 12.8 | 7.29 | 13.1 |
| 1.6 | 13.14 | 13.8 | 8.32 | 14.3 |
| 1.7 | 17.45 | 14.5 | – | 15.6 |
| 1.8–2.0 | 17.69 | 18.5 | – | – |
| Reference | | [6] | [20] | [12] |

compared the upper limits (97th percentile) of normal thyroid volume in healthy children according to surface area with data of WHO/United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) and results of the thyroid ultrasound examination in Japan (Tables 7, 8) [6, 12, 20]. In our study, children of both genders had higher upper limits

(97th percentile) of thyroid volume than the WHO/UNICEF data in 2007, but they corresponded to the findings of scientists from Japan. And only in girls with a BSA of more than 1.7 m², the thyroid volume was larger and similar to normal for women. However, the volumes of healthy children in our current study approached the normative values of the WHO

Table 9. Comparison of the median volume of thyroid (cm³) in boys with literature data

| Age, years | Dnipro | Kyiv oblast | | | Zhytomyr oblast | Poland | China | Nigeria | WHO (1997) |
|------------|--------|-------------|------------|-------|-----------------|--------|-------|-----------|------------|
| | | Urban | Semi-urban | Rural | | | | | |
| 1–3 | 1.27 | – | – | – | – | – | – | 1.03–1.27 | – |
| 4 | 1.57 | – | – | – | – | – | – | 1.44 | – |
| 5 | 2.53 | 5.6 | 6.3 | 6.3 | 4.4 | – | – | 1.60 | – |
| 6 | 3.10 | 6.3 | 7.0 | 7.5 | 4.9 | 2.44 | – | 1.68 | 5.4 |
| 7 | 3.35 | 6.9 | 7.7 | 8.2 | 5.6 | 3.55 | – | 1.84 | 5.7 |
| 8 | 3.38 | 7.9 | 8.0 | 8.6 | 6.3 | 3.47 | 3.13 | 1.86 | 6.1 |
| 9 | 4.22 | 8.7 | 8.4 | 9.3 | 7.3 | 3.48 | 3.53 | 2.00 | 6.8 |
| 10 | 4.47 | 9.1 | 8.9 | 9.7 | 7.9 | 3.92 | 3.90 | 2.10 | 7.8 |
| 11 | 5.29 | 9.9 | 9.8 | 10.4 | 8.7 | 3.89 | – | 2.33 | 9.0 |
| 12 | 5.56 | 11.1 | 11.0 | 11.7 | 9.8 | 6.02 | – | 2.74 | 10.4 |
| 13 | 7.27 | 12.3 | 12.6 | 13.1 | 11.1 | – | – | 3.40 | 12.0 |
| 14 | 7.47 | 14.2 | 14.1 | 15.4 | 12.9 | – | – | 3.39 | 13.9 |
| 15 | 7.71 | 15.5 | 16.1 | 16.8 | 14.3 | – | – | 3.96 | 16.0 |
| 16 | 8.04 | 16.5 | 16.6 | 17.8 | 15.2 | – | – | 4.63 | – |
| 17 | 8.88 | 18.5 | 19.9 | 19.2 | 15.8 | – | – | 4.90 | – |
| Reference | | [24] | | | | [21] | [23] | [22] | [12] |

Table 10. Comparison of median volume of the thyroid (cm³) in girls with literature data

| Age, years | Dnipro | Kyiv oblast | | | Zhytomyr oblast | Poland | China | Nigeria | WHO (1997) |
|------------|--------|-------------|------------|-------|-----------------|--------|-------|-----------|------------|
| | | Urban | Semi-urban | Rural | | | | | |
| 1–3 | 1.29 | – | – | – | – | – | – | 0.88–1.06 | – |
| 4 | 1.90 | – | – | – | – | – | – | 1.55 | – |
| 5 | 2.39 | 5.6 | 5.9 | 6.3 | 4.5 | – | – | 1.55 | – |
| 6 | 2.63 | 6.2 | 6.9 | 7.1 | 4.8 | 2.34 | – | 1.70 | 5.0 |
| 7 | 2.96 | 6.9 | 7.2 | 7.9 | 5.5 | 3.21 | – | 2.01 | 5.9 |
| 8 | 3.77 | 7.8 | 7.7 | 8.6 | 6.5 | 3.31 | 3.03 | 2.10 | 6.9 |
| 9 | 4.13 | 8.5 | 8.2 | 9.2 | 7.3 | 3.57 | 3.39 | 2.01 | 8.0 |
| 10 | 5.17 | 9.3 | 9.4 | 10.3 | 8.2 | 4.20 | 3.90 | 2.15 | 9.2 |
| 11 | 5.65 | 11.0 | 10.8 | 11.6 | 9.4 | 4.47 | – | 2.32 | 10.4 |
| 12 | 6.32 | 12.6 | 12.3 | 13.5 | 11.0 | 6.71 | – | 2.52 | 11.7 |
| 13 | 6.98 | 13.6 | 13.5 | 15.1 | 12.7 | – | – | 2.55 | 13.1 |
| 14 | 7.2 | 14.9 | 14.8 | 15.4 | 13.8 | – | – | 2.93 | 14.6 |
| 15 | 7.87 | 15.0 | 15.0 | 16.9 | 14.8 | – | – | 3.89 | 16.1 |
| 16 | 7.94 | 15.3 | 15.9 | 17.0 | 14.7 | – | – | 3.98 | – |
| 17 | 8.69 | 14.4 | 15.0 | 16.3 | 15.7 | – | – | 4.12 | – |
| Reference | | [24] | | | | [21] | [23] | [22] | [12] |

in 1997, but were higher than the norms of 2007 [20]. Dni-pro and Dnipropetrovsk region refers to territories with weak iodine deficiency, but with developed industry. The thyroid volume values presented for comparison were obtained during ultrasound examinations of healthy children as the initial preliminary survey of the Fukushima Health Management Survey between October 9, 2011, and March 31, 2012, after the accident at the Fukushima nuclear power plant on March 11, 2011 [6].

Comparison of the ultrasound median volume of the thyroid in healthy children by age with results from other researchers is presented in Tables 9, 10 [12, 21–24]. In our study, the median thyroid volume of children, regardless of gender, was close to that obtained by scientists from Poland and China [21, 23]. As in our study, scientists from China also noted a positive correlation of thyroid volume with age and anthropometric data [23].

Ultrasound examination with the determination of thyroid medians in children from Poland, Nigeria, China was also carried out in territories not related to iodine deficiency [21–23]. Kyiv and Kyiv region is a territory with a slight iodine deficiency. Zhytomyr region is a territory with an average iodine deficiency. In Kyiv, Kyiv and Zhytomyr regions, the median thyroid volume values in healthy children with increasing age were the highest and approached the median thyroid volume of the WHO in 1997 [12, 24].

Also, in Nigeria, where no iodine deficiency was noted but the number of sunlight hours per year was almost twice as high as in Ukraine, the median thyroid volume was the lowest when compared both with the indicators in our survey and literary data, including the WHO indicators from 1997 [12, 22]. These features should be considered when assessing thyroid volume in children.

There is also a need to develop the value tables and sigma deviations of thyroid volume in healthy children taking into account gender, age and body surface area in individual countries.

Detected ultrasound signs of autoimmune thyroiditis such as abnormal thyroid volume and isthmus size, nodal changes, increased vascular pulsation had low sensitivity and high specificity. But at the same time, high positive and negative predictive values were recorded only for impaired echostructure of the lobes with nodular changes and increased vascular pulsation.

Odds ratios from these diagnostic criteria proved the statistical significance of the results obtained. Ultrasound diagnosis as a non-invasive method is highly specific to exclude autoimmune thyroiditis. Since thyroid volume in healthy children, taking into account gender, age and body surface area, differed from the WHO indicators, a comparative analysis of the literature data considering the place of residence of the examined children suggested the need to use regional indicators of the normal thyroid size in accordance with not only the body surface area, but also age.

Conclusions

1. Ultrasound changes in the thyroid of children with autoimmune thyroiditis were as follows: increased volume (31.06 %), decreased volume (4.55 %), thyroid isthmus thickening recorded in 14.29 % of girls with autoimmune

thyroiditis, changes in the echostructure and echogenicity of the gland, nodules in the right (21.2 %) and left lobes (18.94 %), with increased vascular pulsation (39 %).

2. Thyroid ultrasonography with low sensitivity (up to 40.2 %) and high specificity (above 94.8 %) as a non-invasive diagnostic method is more useful for conducting screening studies in children to verify the diagnosis of autoimmune thyroiditis.

3. The Spearman correlation analysis demonstrated a monotonic relationship between thyroid volume and body weight ($R = 0.78$), height ($R = 0.77$), age ($R = 0.70$), body mass index ($R = 0.55$), body surface area ($R = 0.67$), $p < 0.05$.

4. Thyroid volume values in healthy children, taking into account gender, age and body surface area, differed from the WHO indicators, and a comparative analysis of the literature data considering the place of residence of the examined suggested the need to use regional indicators of the normal size of the thyroid gland.

References

1. Kravchenko VI, Tovkay OA, Rakov OV, Tronko MD. Epidemiology of autoimmune thyroiditis. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(2):136-144. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230568.
2. Hong HS, Lee JY, Jeong SH. Thyroid disease in children and adolescents. *Ultrasonography*. 2017;36:287-291. doi: 10.14366/usg.17031.
3. Tritou I, Vakaki M, Sfakiotaki R, et al. Pediatric thyroid ultrasound: a radiologist's checklist. *Pediatr Radiol*. 2020;50:563-574. doi: 10.1007/s00247-019-04602-2.
4. Ng SM, Turner MA, Avula S. Ultrasound Measurements of Thyroid Gland Volume at 36 Weeks' Corrected Gestational Age in Extremely Preterm Infants Born before 28 Weeks' Gestation. *European Thyroid Journal*. 2017;7(1):21-26. doi: 10.1159/000481857.
5. Bayramoglu S, Aksoy S, Unat A, et al. Ultrasonographic measurement of thyroid gland volume in Turkish neonates and assessment of regional differences. *Yeditepe Medical Journal*. 2014;8(30):774-780. doi: 10.15659/yeditepemj.15.10.135.
6. Suzuki S, Midorikawa S, Fukushima T, et al. Systematic determination of thyroid volume by ultrasound examination from infancy to adolescence in Japan: The Fukushima Health Management Survey. *Endocrine Journal*. 2015;62(3):261-268. doi: 10.1507/endocrj.ej14-0478.
7. Viduetsky A, Herrejon CL. Sonographic Evaluation of Thyroid Size: A Review of Important Measurement Parameters. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2019;35(3):206-210. doi: 10.1177/8756479318824290.
8. Brunn J, Block U, Rut G. Volumetric analysis of thyroid lobes by real time ultrasound. *Deutchemedicinische Wochenschr*. 1981;106(41):1338-1340.
9. Aydiner Ö, Karakoç Aydiner E, Akpınar İ, Turan S, Bereket A. Normative Data of Thyroid Volume-Ultrasonographic Evaluation of 422 Subjects Aged 0–55 Years. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2015;7(2):98-101. doi: 10.4274/jcrpe.1818.
10. Pontieri G, Urselli F, Peschi L, Liccardi A, Ruggiero AR, et al. Is the Isthmus Location an Additional Risk Factor for Indeterminate Thyroid Nodules? Case Report and Review of the Literature. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:1-5. doi: 10.3389/fendo.2018.00750.
11. Shumna T, Abramov S, Titov G, et al. Anamnesis, clinical and paraclinical characteristic of children with autoimmune thyroiditis. *Problems of Endocrine Pathology (Ukraine)*. 2023;80(3):69-75. doi: 10.21856/j-pep.2023.3.09.
12. *Bulletin of the World Health Organization*. 1997;75(2):95-97.

13. Cepeda CM, Paul C, Borlea A, et al. Shear-Wave Elastography — Diagnostic Value in Children with Chronic Autoimmune Thyroiditis. *Diagnostics*. 2021;11(2):248. doi: 10.3390/diagnostics11020248.
14. Radetti G, Loche S, D'Antonio V, et al. Influence of Hashimoto Thyroiditis on the Development of Thyroid Nodules and Cancer in Children and Adolescents. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(3):607-616. doi: 10.1210/ajs.2018-00287.
15. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune Thyroid Diseases in Children. *Journal of Thyroid Research*. 2011;1-13. doi: 10.4061/2011/675703.
16. Januš D, Wójcik M, Drabik G, Wyrobek E, Starzyk JB. Ultrasound variants of autoimmune thyroiditis in children and adolescents and their clinical implication in relation to papillary thyroid carcinoma development. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;41(3):371-380. doi: 10.1007/s40618-017-0758-z.
17. Moschos E, Mentzel HJ. Ultrasound findings of the thyroid gland in children and adolescents. *Journal of Ultrasound*. 2022;11. doi:10.1007/s40477-022-00660-9.
18. Sarikaya B, Demirbilek H, Akata D, Kandemir N. The role of the resistive index in Hashimoto's thyroiditis: a Sonographic pilot study in children. *Clinics*. 2012;67(11):1253-1257. doi: 10.6061/clinics/2012(11)05.
19. Abaturon AY, Petrenko LL, Gerasimenko ON, Agafonova OA, Vysochina IL, et al. Chronic autoimmune thyroiditis in children. *Child's health (Ukraine)*. 2009;1(16):96-100.
20. World Health Organization. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed.* World Health Organization; 2007. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/43781>.
21. Szybiński Z, Trofimiuk-Müldner M, Buziak-Bereza M, Walczycka L, Hubalewska-Dydejczyk A. Reference values for thyroid volume established by ultrasound in Polish schoolchildren. *Endokrynol Pol*. 2012;63(2):104-109.
22. Idigo FU, Okon IE, Okeji MC, Anakwue AMC. Normative Thyroid Volume by Ultrasonography in a Nigerian Pediatric Population. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2018;35(1):7-21. doi: 10.1177/8756479318793859.
23. Mo Z, Lou X, Mao G, et al. Larger Thyroid Volume and Adequate Iodine Nutrition in Chinese Schoolchildren: Local Normative Reference Values Compared with WHO/IGN. *International Journal of Endocrinology*. 2016;1-9. doi: 10.1155/2016/8079704.
24. Likhtarov I, Kovgan L, Masiuk S, et al. Estimating Thyroid Masses for Children, Infants, and Fetuses in Ukraine Exposed to 131I From the Chernobyl Accident. *Health Physics (Ukraine)*. 2013;104(1):78-86. doi: 10.1097/hp.0b013e31826e188e.

Received 29.11.2024

Revised 07.01.2025

Accepted 15.01.2025

Information about authors

Tamila Shumna, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, European Medical University, Ukraine, Dnipro, Ukraine; e-mail: tshumnaya72@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0557-6714>

Titov H.I., MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Internal Medicine, First Vice-Rector of the European Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5460-0728>

Rodynsky O.G., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Physiology, Dnipro State Medical University, Head of the Jewish Medical Center "JMC", Dnipro, Ukraine; e-mail: arodinsky@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8011-6104>

Kovtunenkov R.V., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, European Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: raisakovtunenkov47@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8030-4316>

Zherzhova T.A., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, European Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: zherzhovata@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9878-5314>

Efanova A.A., MD, PhD, Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, European Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: EfanovaAllaAlex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0486-9737>

Solomenko M.V., PhD, Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, European Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: michaeli@i.ua; <https://orcid.org/0009-0006-2417-383x>

Pisarevsky K.I., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, European Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mail@dmitm.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7244-9622>

Agarkov S.F., MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Internal Medicine, European Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: terapiikafedra@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4188-2567>

Burega I.Yu., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Fundamental Disciplines, European Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: buregaiu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6425-4286>

Bashta I.H., PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine, European Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: terapiikafedra@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4882-1268>

Rodionov V.K., PhD, Assistant at the Department of Surgical Diseases, European Medical University, Dnipro, Ukraine, valzvalzr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2992-8630>

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 source of funding for the work is the authors' own funds.

Author's contribution. T.Ye. Shumna — collection of materials and writing the text; H.I. Titov — research concept; O.G. Rodynsky — research design; R.V. Kovtunenkov, M.V. Solomenko — analysis of the data obtained; T.A. Zherzhova, A.A. Efanova, K.I. Pisarevsky — selection and review of literary sources; S.F. Agarkov, I.H. Bashta — preparation of the references, collection of support documentation, I.Yu. Burega, V.K. Rodionov — processing of materials.

Шумна Т.Є.¹, Тітов Г.І.¹, Родинський О.Г.², Ковтуненко Р.В.¹, Жержова Т.А.¹, Єфанова А.О.¹, Соломенко М.В.¹,

Писаревський К.І.¹, Агарков С.Ф.¹, Бурега І.Ю.¹, Башта І.Г.¹, Родіонов В.К.¹

¹Європейський медичний університет, м. Дніпро, Україна

²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Прогностичне значення ультразвукового дослідження в діагностиці аутоімунного тиреоїдиту в дітей

Резюме. Актуальність. Аутоімунний тиреоїдит у дітей реєструється з частотою до 10 %, переважно серед підлітків. Ультразвукове дослідження є неінвазивним методом діагностики захворювань щитоподібної залози, зокрема аутоімунного тиреоїдиту. Проте немає єдиної думки щодо ультразвукових

даних нормальних розмірів щитоподібної залози в дітей. Тому проведено дослідження з визначенням ранніх ультразвукових ознак аутоімунного тиреоїдиту у хворих та оцінкою розміру щитоподібної залози у здорових дітей є актуальним і своєчасним. **Мета:** встановити прогностичне значення показників

ультразвукового дослідження для верифікації діагнозу автоімунного тиреоїдиту та визначити нормальні розміри щитоподібної залози у здорових дітей різної статі. **Матеріали та методи.** На першому етапі проводили аналіз показників ультразвукового дослідження щитоподібної залози в 132 пацієнтів віком $11,68 \pm 4,05$ року з автоімунним тиреоїдитом (55 хлопчиків і 77 дівчаток) та 577 здорових дітей (268 хлопчиків і 309 дівчаток) віком $11,49 \pm 4,11$ року. На другому етапі у 844 здорових дітей (367 хлопчиків та 477 дівчаток) віком від 1 до 17 років визначали розміри щитоподібної залози залежно від площі поверхні тіла, статі та віку за допомогою ультразвукового апарату Toshiba Aplio 500 лінійним датчиком з частотою 10,0–15,0 МГц. Дослідження проведено в медичному центрі «ІМС» (м. Дніпро). Для статистичної обробки матеріалів використовували параметричні й непараметричні методи статистичного аналізу (програма Statistica). **Результати.** На першому етапі серед дітей з автоімунним тиреоїдитом збільшення об'єму щитоподібної залози реєстрували в 31,06 % пацієнтів незалежно від статі, а зменшення — у 4,55 %, переважно в дівчаток. Потовщення перешийка зафіксовано в 14,29 % обстежених, також у дівчаток основної групи, вузлові зміни в правій частці щитоподібної залози — у 21,2 % випадків, у лівій — у 18,94 %, підвищення судинної пульсації — у 39 %. За основними ультразвуковими критеріями встановлювали відношення шансів (ВШ) та довірчий інтервал (ДІ), чутливість (Se), специфічність (Sp), точність (Ac), прогностичну цінність позитивного (PPV) та негативного результату (NPV). Для відхилення об'єму від норми щитоподібної залози ВШ = 10, ДІ [6,12; 16,31], Se = 35,6 %, Sp = 94,8 %, Ac = 83,8 %, PPV = 61 %, NPV = 86,6 %; потовщення перешийка: ВШ = 3,52, ДІ [1,84; 6,76], Se = 12,9 %, Sp = 96 %, Ac = 80,5 %, PPV = 42,5 %, NPV = 82,8 %; порушення ехоструктури часток: ВШ = 770,1,

ДІ [47,11; 12784,28], Se = 40,2 %, Sp = 100 %, Ac = 88,9 %, PPV = 100 %, NPV = 87,96 %; підвищення судинної пульсації: ВШ = 247,06, ДІ [33,86; 1816,63], Se = 29,6 %, Sp = 99,8 %, Ac = 87,2 %, PPV = 97,5 %, NPV = 86 %. Кореляційний аналіз Спірмена продемонстрував наявність сильного зв'язку між об'ємом щитоподібної залози та масою тіла ($R = 0,78$), зростом ($R = 0,77$), віком ($R = 0,70$) та середнього зв'язку з площею поверхні тіла ($R = 0,67$) та індексом маси тіла ($R = 0,55$), $p < 0,05$. На другому етапі визначені верхні межі (97-й процентиль) об'єму щитоподібної залози у здорових, що були подібними до показників дітей з Японії (м. Фукусіма), але перевищували показники Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2007 році. Об'єм щитоподібної залози в дівчаток із площею поверхні тіла більше $1,7 \text{ м}^2$ наближався до розмірів дорослих жінок. Медіани об'єму щитоподібної залози у здорових дітей були меншими, ніж показники ВООЗ у 1997 році, і наближались до тих, що отримані в сучасних дослідженнях, проведених у дітей із Польщі та Китаю. **Висновки.** Встановлені ультразвукові ознаки автоімунного тиреоїдиту, як-от порушення об'єму щитоподібної залози, потовщення перешийку, вузлові зміни та підвищення судинної пульсації, мали низьку чутливість та високу специфічність. Тому ультразвукове дослідження як неінвазивний метод більшою мірою корисне при проведенні скринінгу дітей для верифікації діагнозу автоімунного тиреоїдиту. Показники об'єму щитоподібної залози у здорових дітей з урахуванням статі, віку та площі поверхні тіла відрізнялися від даних ВООЗ, а порівняльний аналіз літературних даних з огляду на місце проживання обстежених свідчив про необхідність використання регіональних показників нормальних розмірів щитоподібної залози.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит; діти; здорові; ультразвукова діагностика

УДК 616.231-002-053.2

Мельников О.Ф.¹, Гавриленко Ю.В.²

¹ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Клініко-імунологічна ефективність застосування препарату Зіпелор Плюс при лікуванні гострого ларингофарингіту в дітей

Резюме. Біль у горлі є одним з перших, провідних симптомів гострих респіраторних захворювань і в більшості пацієнтів залишається домінуючим негативним фактором, що впливає на якість життя. В оториноларингології біль у горлі також виникає після хірургічного втручання, що спричиняє страждання пацієнтів і потребує усунення, особливо в дитячому віці. У 2024 році нами було обстежено й проліковано 30 дітей віком 6–12 років, хворих на гострий ларингофарингіт (ГЛФ), і 30 дітей віком 6–12 років після оперативних втручань на лімфаденоїдному глотковому кільці (операції — аденотомія, тонзилотомія). Усі хворі діти приймали як монотерапію лікарський засіб Зіпелор Плюс у віковій дозі протягом 5–7 днів. Ефективність проведеного лікування була оцінена за зменшенням вираженості клінічних симптомів, а також за даними бактеріологічного, цитологічного й імунологічних досліджень. Отримані нами результати встановили виражений позитивний вплив лікарського засобу Зіпелор Плюс на клінічний перебіг ГЛФ у дітей і стан місцевих механізмів захисту слизових оболонок. Препарат Зіпелор Плюс при лікуванні ГЛФ у дітей віком 6–12 років має високу клінічну ефективність і безпеку, що вказує на можливість його застосування в амбулаторних і стаціонарних пацієнтів.

Ключові слова: гострий ларингофарингіт; діти; місцеве лікування; Зіпелор Плюс

Вступ

За даними літературних джерел, гострі тонзиліти/фарингіти на фоні гострої респіраторної вірусної інфекції розвиваються у 21,6 % школярів [5]. Біль у горлі є одним з перших, провідних симптомів гострих респіраторних захворювань і в більшості пацієнтів залишається домінуючим негативним фактором, що впливає на якість життя. Найчастіше це хвороба молодих, оскільки до 50 % пацієнтів — діти віком 5–15 років [2, 3].

За рекомендаціями клінічних настанов, у випадках, коли респіраторна патологія пов'язана більше ніж з однією ділянкою поширеності запального процесу, вона має класифікуватися за анатомічною локалізацією, що розташована нижче (наприклад, ларингофарингіт J06.0, який шифрується в МКХ-10 під рубрикою J06 —

«Гострі інфекції верхніх дихальних шляхів множинних або неуточнених локалізацій»).

Гострий ларингофарингіт — це гостре запалення слизової оболонки гортані й глотки, яке часто супроводжується болем у горлі, дискомфортом під час ковтання, осиплістю голосу і навіть кашлем. Одним з ефективних і безпечних засобів локального лікування цього стану є використання спреїв для горла, які мають знеболювальну, антисептичну, протизапальну й зволожувальну дію. Вони забезпечують потужну локальну дію безпосередньо на уражені ділянки слизової оболонки [6].

Згідно із сучасними гайдлайнами і рекомендаціями, лікарям не варто призначати антибіотики при болі в горлі профілактично, натомість варто використовувати знеболювальні засоби [10, 12]. Пероральні знеболю-

вальні засоби полегшують біль, як показало порівняння з плацебо, але пов'язані з певним ризиком побічних ефектів. Місцеві лікарські засоби, що містять бензидамін та інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), також є ефективними щодо полегшення болю, а побічні ефекти при цьому незначні й зустрічаються рідко [7, 8, 11]. Бензидамін застосовується в медичній практиці близько 50 років, використовується в понад 70 країнах, входить до сучасних протоколів лікування болю в горлі, має місцеву анестетичну, протизапальну й знеболювальну дію. Дозування бензидаміну 1,5 мг для дітей від 6 років є таким, що забезпечує достатній місцевий протизапальний ефект. На сьогодні ми маємо вітчизняну розробку Зіпелор Плюс від компанії «Фармак» — комбінацію бензидаміну гідрохлориду 1,5 мг і антисептика цетилпіридинію хлориду (ЦПХ).

Віруси — найпоширеніша причина виникнення фарингіту, тонзиліту й ларингіту, тому дуже важлива здатність ЦПХ впливати саме на даний етіологічний чинник. ЦПХ має доведену значну активність проти вірусу грипу через пряму віруліцидну дію за рахунок руйнування вірусної оболонки. ЦПХ здатний обмежити реплікацію простого герпесу в інфікованих тканинах, а також зменшити його виділення. За результатами проведених досліджень, після використання рідини із ЦПХ для полоскання рота 2 р/день протягом 6 тижнів практично не виявлено ні колонізації ротової порожнини чужими мікроорганізмами, ні збільшення кількості грамнегативних бактерій. На сьогодні доведений антимікробний та антифунгальний ефекти, а також активність ЦПХ щодо вірусів (у 4 рази знижує репродукцію вірусу грипу А (H1N1), блокує розмноження РНК-вірусів, збільшує щільність епітелію на 25 %) [9, 13, 14].

З огляду на особливості дії та переваги ЦПХ клінічний інтерес становить комбінація бензидаміну гідрохлориду з антисептиком у вітчизняному лікарському препараті Зіпелор Плюс виробництва компанії «Фармак» і застосування цього препарату в дитячому віці при лікуванні гострих запальних захворювань глотки.

Метою нашого дослідження була оцінка ефективності й безпечності місцевої терапії лікарським препаратом Зіпелор Плюс при лікуванні дітей, хворих на гострий ларингофарингіт (ГЛФ).

Матеріали та методи

Клініко-лабораторне дослідження пацієнтів було проведено на клінічній базі кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика і ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України».

Протягом 2024 року нами було обстежено й проліковано 30 хворих дітей віком 6–12 років із ГЛФ, які перебували на амбулаторному лікуванні в ЛОР-відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», і 30 пацієнтів віком 6–12 років після оперативних втручань на лімфаденоїдному глотковому кільці (ЛАГК) — аденотомії, тонзилотомії, тонзилектомії. Серед хворих на ГЛФ хлопчиків було 18, дівчаток — 12,

середній вік — $7,5 \pm 0,9$ року. Середня тривалість захворювання на ГЛФ у дітей була $5,2 \pm 0,3$ дня.

Усі пацієнти в період лікування ГЛФ приймали як монотерапію препарат Зіпелор Плюс виробництва компанії «Фармак» згідно з інструкцією у віковій дозі 2 розпилення 3 рази на добу протягом 5–7 днів.

Ефективність проведеної терапії була оцінена за зменшенням вираженості клінічних проявів захворювання, а також за даними бактеріологічного й цитологічного досліджень, показниками секреторного імуноглобуліну А (sIgA), α -інтерферону (IFN- α), інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) з ротоглоткового секрету (РГС).

Переносимість лікарського препарату оцінювалась на підставі суб'єктивних відчуттів, про які повідомляв пацієнт, а також об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Враховувалась динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення і характер побічних реакцій у хворих після застосування препаратів.

Дослідження включало такі етапи: скринінг (період набору пацієнтів) і період лікування (5–7 днів). Для обстеження хворих були використані такі клінічні й лабораторні методи: оцінка скарг пацієнта (біль у горлі, осиплість голосу, кашель), дані ендоскопічного огляду ЛОР-органів та орофарингоскопії (ступінь гіперемії та набряк слизової оболонки, наявність слизових виділень на задній стінці). Вираженість показників оцінювалась у балах за такою шкалою: 0 — відсутність ознаки, 1 — помірний ступінь, 2 — середній ступінь, 3 — сильний ступінь.

Мікробіологічні й цитологічні дослідження виконувалися відповідно до чинних нормативних документів за загальноприйнятими методиками. Кількісну оцінку мікробіоценозу встановлювали за показниками популяційного рівня бактерій при підрахунку колонієутворюючих одиниць в 1 г матеріалу (lg КУО/г). Мікроорганізми ідентифікували за біохімічними властивостями до рівня роду або виду за міжнародним довідником із визначення бактерій Берджи.

Імунологічні дослідження. Досліджували ротоглотковий секрет, який збирали натше у фіксований час зранку без чистки зубів. Потім центрифугували на холодовій центрифугі (800R, Туреччина) при 4 °C і кутовому прискоренні 100 g протягом 15 хв, відбирали рідку фазу РГС. Досліджували вміст у РГС прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 β (LABOR Diagnostick Nord, Німеччина), «раннього» α -інтерферону (Fine Test, КНР), секреторного імуноглобуліну А у вигляді його двох форм — секреторної (sIgA) і мономерної (mIgA, «Хема Медика», Україна). Дослідження проведені із застосуванням імуноферментного методу (ІФА) й аналізатора Lab Line (Австрія). Крім того, у РГС визначали наявність антигенів бета-гемолітичного стрептококу А за допомогою експрес-тесту (Diagnostik Nord, Німеччина), результат виражали якісно («+», «-»).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням однобічного непараметричного критерію U Манна — Уїтні. Розрахунки робили за допомогою пакетів програм відкритого доступу WIN PEPI та «Біостат», дотримуючись наведених у літера-

турі рекомендацій [1, 7]. Результати наводили у вигляді значень середнього арифметичного (М) і квартилів (Q25-Q75). У разі незначної кількості отриманих даних замість квартилів наводили межі коливань — *min-max*. Кількість проведених досліджень позначали як *n*. Відмінності вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

При об'єктивному обстеженні хворих на ГЛФ такі симптоми, як гіперемія, набряк слизової оболонки задньої стінки і бокових валиків глотки у перший день лікування, спостерігалися практично в усіх пацієнтів. Оцінка клінічних симптомів у дітей, хворих на ГЛФ, до і після проведеного лікування подана в табл. 1.

Аналіз скарг пацієнтів із ГЛФ до і після проведеного лікування подано в табл. 2.

За результатами клінічного спостереження пацієнтів, гіперемія і набряк слизової оболонки задньої стінки глотки швидко зменшувалися та практично були відсутні на 2-гу — 3-тю добу лікування. Дія лікарського препарату Зіпелор Плюс суттєво зменшувала симптоми вже після 2 днів прийому, а повний курс лікування забезпечував стійкий клінічний результат.

При аналізі даних мікробіологічних досліджень встановлено, що в дітей, хворих на ГЛФ, найчастіше виділялися мікробні асоціації, що містили мікроорганізми сімейства *Streptococcaceae* (*Streptococcus* spp. і

Streptococcus pyogenes) і *Micrococcaceae* (*Staphylococcus aureus*), непатогенні штами роду *Neisseria* (табл. 3).

Слід зазначити, що після проведеного лікування препаратом Зіпелор Плюс у дітей, хворих на ГЛФ, етіологічно значущі види мікроорганізмів висівали в меншій кількості — до $< 2,5 \cdot 10$ КУО/тампон, що може оцінюватись як виключно носійство. Згідно з отриманими нами даними, застосування місцево препарату Зіпелор Плюс забезпечує вірогідне зменшення кількості патогенної та умовно-патогенної мікрофлори без пригнічення нормофлори (*Streptococcus viridans*, непатогенні нейсерії).

При цитологічному дослідженні було встановлено, що застосування препарату Зіпелор Плюс сприяє вірогідному зниженню числа нейтрофільних лейкоцитів і збільшенню кількості епітеліальних клітин, що свідчить про зменшення запалення в ділянці *locus morbi* (табл. 4).

За даними багатьох авторів, післяопераційний біль турбує від 30 до 75 % пацієнтів, незважаючи на різноманітне медикаментозне знеболювання. Звісно, ця скарга, як правило, виникає локально — у місці оперативного втручання, але в деяких випадках хворі скаржаться на головний біль, біль у поперековій ділянці тощо.

В оториноларингології біль після хірургічного втручання спричиняє страждання пацієнтів і потребує його усунення, особливо в дитячому віці. Як показали наші

Таблиця 1. Дані фарингоскопії в дітей, хворих на ГЛФ, до і після лікування (у балах)

| Клінічні симптоми | Група спостереження | |
|---|-----------------------|--------------------------|
| | До лікування (n = 30) | Після лікування (n = 30) |
| Гіперемія слизової оболонки задньої стінки глотки | 2,92 ± 0,06 | 0,45 ± 0,05* |
| Набряк слизової оболонки задньої стінки глотки | 2,71 ± 0,04 | 0,51 ± 0,04* |
| Слизові виділення на задній стінці | 2,11 ± 0,05 | 0,32 ± 0,06* |

Примітка: * — $p < 0,05$ — різниця вірогідна.

Таблиця 2. Динаміка скарг дітей, хворих на ГЛФ, до і після лікування (у балах)

| Скарги хворих на ГЛФ | Група спостереження | |
|----------------------|-----------------------|--------------------------|
| | До лікування (n = 30) | Після лікування (n = 30) |
| Біль при ковтанні | 2,81 ± 0,07 | 0,12 ± 0,04* |
| Осиплість голосу | 2,52 ± 0,08 | 0,11 ± 0,05* |
| Кашель | 2,02 ± 0,04 | 0,13 ± 0,03* |

Примітка: * — $p < 0,05$ — різниця вірогідна.

Таблиця 3. Мікрофлора дітей, хворих на ГЛФ, до і після лікування

| Мікрофлора | Група спостереження | |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| | До лікування (n = 30) | Після лікування (n = 30) |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 8 | 3* |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 7 | 3* |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 5 | 3 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 6 | 5 |
| Непатогенні нейсерії | 8 | 6 |

Примітка: * — $p < 0,05$ — різниця вірогідна.

спостереження за великою кількістю пацієнтів, які були прооперовані з приводу патології лімфаденоїдного глоткового кільця під загальним знеболюванням, значну частку скарг становлять саме скарги на післяопераційний біль у горлі. Частка таких хворих становить близько 70 %, незважаючи на використання повного спектра анагетиків упродовж проведення операції.

У наше дослідження післяопераційного періоду було включено 30 пацієнтів, серед яких 14 дівчаток і 16 хлопчиків. Вік хворих варіював від 6 до 12 років. Усі вони були прооперовані у ЛОР-відділенні НДСЛ «Охматдит» у плановому порядку під загальним знеболюванням (ендотрахеальний наркоз). Хірургічні втручання були такими: аденотомія, тонзилотомія, тонзилектомія. Лікарський засіб Зіпелор Плюс призначався в дітей після операцій на ЛАГК у режимі прийому: 2 розпилення 3–4 рази на добу впродовж 5 днів. Алергологічний анамнез у пацієнтів був не обтяжений.

Вивчалась наявність та інтенсивність больового симптому в горлі та реактивний набряк тканин ротової частини глотки в пацієнтів у післяопераційному періоді.

Проведений аналіз даних встановив, що місцева дія препарату Зіпелор Плюс у дітей після операцій на ЛАГК вірогідно зменшує біль у горлі та реактивний набряк тканин у ротовій частині глотки практично після 2 днів прийому, а повний курс лікування забезпечує стійкий клінічний регрес даних скарг (табл. 5).

При проведенні імунологічних досліджень було встановлено, що препарат вірогідно знижував рівень прозапального цитокіну (IL-1 β), який контролює ступінь запального набряку і формування широкого спектра клітинних реакцій, що є прямим доказом зниження інтенсивності запального процесу у верхніх дихальних

шляхах [12, 13]. Дані подані в табл. 6. Однак навіть при вираженому зниженні рівня цього цитокіну його вміст після тижневого застосування препарату ще не досягав значень контрольної групи.

Уміст раннього інтерферону (IFN- α) мав тенденцію до зменшення, але різниця між показниками до та після лікування була статистично невірогідною ($p < 0,2$).

При визначенні рівня імуноглобулінів класу А у РГС пацієнтів обстежених груп було встановлено, що препарат не впливав суттєво на вміст у РГС sIgA як головного фактора гуморального захисту слизових оболонок, але знижував концентрацію малоефективного mIgA, наближуючи їх співвідношення до показників пацієнтів контрольної групи (рис. 1).

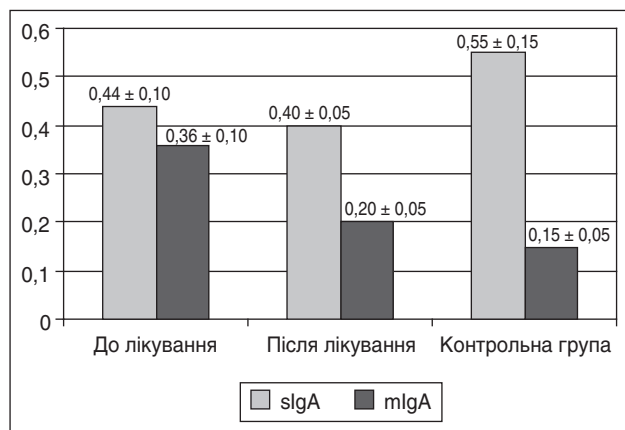


Рисунок 1. Вміст різних форм імуноглобуліну А (г/л) у хворих на ГЛФ до і після терапії і пацієнтів контрольної групи

Таблиця 4. Дані цитологічного аналізу в дітей, хворих на ГЛФ, до і після лікування

| Діти, хворі на ГЛФ | Відносний вміст клітин, % | | |
|--------------------|---------------------------|----------------------|-----------|
| | Нейтрофіли | Епітеліальні клітини | Лімфоцити |
| До лікування | 48,0 | 41,0 | 11,0 |
| Після лікування | 12,0* | 63,0 | 25,0 |

Примітка: * — $p < 0,05$ — різниця вірогідна.

Таблиця 5. Динаміка симптомів у дітей, які перенесли хірургічне втручання на ЛАГК

| Симптоми | Група спостереження | |
|---|-----------------------|--------------------------|
| | До лікування (n = 30) | Після лікування (n = 30) |
| Біль у горлі | 2,53 ± 0,06 | 0,11 ± 0,03* |
| Реактивний набряк тканин ротової частини глотки | 2,31 ± 0,08 | 0,13 ± 0,04* |

Примітка: * — $p < 0,05$ — різниця вірогідна.

Таблиця 6. Вміст цитокінів ІЛ-1 β та α -інтерферону (пг/мл) у РГС хворих на ГЛФ і пацієнтів контрольної групи

| Групи | ІЛ-1 β | α -інтерферон |
|--------------------|------------------|----------------------|
| Хворі до лікування | 180,0 (28–200) | 3,5 (1,5–5,5) |
| Після | 110,0 (133–145)* | 1,95 (0–2,5) |
| Контрольна група | 30,6 (12–44) | 5,5 (4–8) |

Примітки: у дужках подані коливання значень у рамках квантилів Q25-Q75; * — $p < 0,05$.

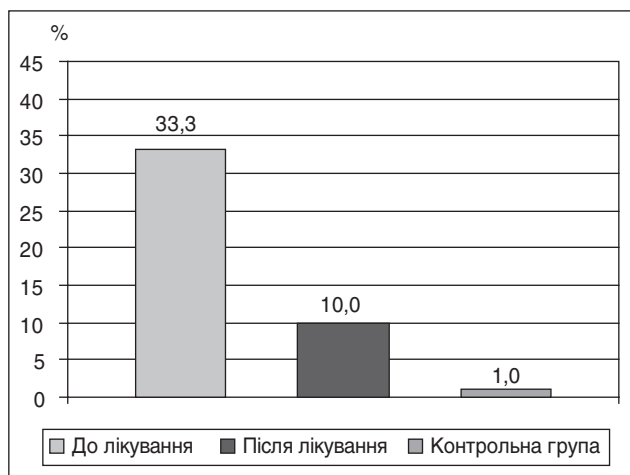


Рисунок 2. Відносний вміст антигенів гемолітичного стрептококу в РГС хворих на ГЛФ до і після терапії із застосуванням препарату Зіпелор Плюс і в пацієнтів контрольної групи

Отже, при визначенні частоти виявлення антигенів гемолітичного стрептококу в РГС обстежених дітей було встановлено, що до початку терапії препаратом Зіпелор Плюс частка позитивних реакцій становила близько 33 %, після лікування — 10 %, а в групі контролю — лише 1 %. Усе це свідчить про виражену антибактеріальну дію препарату.

Отримані нами результати свідчать про чітку протизапальну дію препарату, яка активно впливає на зменшення запального набряку шляхом зменшення синтезу багатьох цитокінів, включно з різними типами інтерферонів. Зниження рівня мономерної форми імуноглобуліну А є показником депресії мікробної ферментної активності, зокрема гідролаз, що сприяє підвищенню бактерицидної активності змішаної слини [4]. Тому можна вважати, що зменшення кількості пацієнтів з наявністю стрептококових антигенів після завершення лікування є результатом впливу цетилпіридинію на інфекційну флору дітей, хворих на ГЛФ.

Стосовно загальної переносимості лікарського засобу Зіпелор Плюс при його місцевому використанні було встановлено, що вона в усіх дітей групи спостереження була переважно доброю, і тільки в 5 випадках зафіксовано характерний специфічний смак препарату, який викликав певний дискомфорт у пацієнтів. Проте зазначені відчуття хворих були тимчасовими і не впливали на довготривалу терапевтичну дію препарату і позитивний результат лікування. Крім того, у жодному клінічному випадку побічних дій і алергічних реакцій нами зафіксовано не було. Усі пацієнти, які були залучені до клінічного дослідження, успішно завершили лікування і відзначали зручність у застосуванні й відмінний дизайн упаковки.

Висновки

Проведений нами аналіз клініко-лабораторних даних щодо впливу лікарського засобу Зіпелор Плюс на лікування ГЛФ у дітей віком від 6 до 12 років і в дітей після операцій на ЛАГК показав високий клінічний ефект і достатньо добру переносимість місцевої терапії.

У післяопераційному періоді в дітей основної групи спостереження встановлено значне зменшення болю і дискомфорту в горлі при ковтанні, а також більш швидше очищення післяопераційної рани від фібринозного нальоту зі зменшенням явищ реактивного запалення тканин глотки, що забезпечується комбінацією бензидаміну гідрохлориду і цетилпіридинію хлориду у формі спрею Зіпелор Плюс.

Місцева терапія хворих на ГЛФ препаратом Зіпелор Плюс супроводжується позитивними змінами в стані локального імунітету, а саме: зменшенням вмісту прозапального цитокіну ІЛ-1 β , зниженням концентрації мономерного імуноглобуліну А і практично елімінацією стрептококових антигенів із РГС.

Отже, застосування комбінованого лікарського засобу Зіпелор Плюс при лікуванні дітей з даною патологією має високу клінічну ефективність і безпечність, що вказує на можливість його використання для амбулаторних і стаціонарних пацієнтів, особливо в тих випадках, коли захворювання супроводжується не тільки больовим симптомом, але й осиплістю голосу та запальними змінами слизових оболонок задньої стінки і бокових валиків глотки.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ мекро-биологических данных. К.: Медінформ, 2018. 579 с.
2. Гавриленко Ю.В., Кияниця М.А. Ефективність і безпечність застосування Зіпелор льодяників у дітей при лікуванні гострого фарингіту. *Здоров'я України*. 2023. Т. 18. № 1. С. 25-29.
3. Крючко Т.О., Кушнерева Т.В., Харшман В.П., Кузьменко Н.В. Обґрунтування симптоматичної терапії респіраторно-вірусних інфекцій у дітей. *Современная педиатрия*. 2019. № 1(97). С. 117-122.
4. Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Харченко Н.В. Імунологія: підручник. Вінниця: Меркьюрі-Поділля, 2013. 565 с.
5. Лайко А.А., Заболотна Д.І., Борисенко О.М. та ін. Дитяча оториноларингологія. Київ: Логос, 2021. 585 с.
6. Лайко А.А., Заболотний Д.І., Мінін Ю.В. та ін. Гострий і хронічний фарингіт. Київ: Логос, 2019. 138 с.
7. Лайко А.А., Мельников О.Ф., Гавриленко Ю.В. та ін. Лімфаденоїдна тканина глотки та гортані: клініко-імунологічний погляд на проблему: Монографія. Вінниця: Нілан-ЛТД, 2024. 192 с.
8. Мельников О.Ф., Заболотний Д.І., Кіщук В.В. та ін. Імунологія хронічного тонзиліту. К.: Логос, 2017. 142 с.
9. Мельников О.Ф., Кривохатская В.Д., Пшеничкина, Тимченко М.Д., Василенко Т.Ю., Мурзина Э.А. Экспериментальные и клинико-лабораторные исследования механизмов антиинфекционного действия препарата «Септолете плюс». *Журнал вушних, носових та горлових хвороб*. 2010. № 6. С. 22-28.
10. ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C, Grigoryan L et al. Guideline for the management of acute sore throat. 2012. https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/escmid_medical_guidelines/medical_guidelines_archive/
11. Schachtel BP, Padjarino DA. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Model Demonstrating the Topical Effect of Benzzydamine in Children with Sore Throat. *Clin Pharmacol Ther*. 1996. 59. 145.

12. https://www.dec.gov.ua/wp/content/uploads/2021/04/2021_639_укрmd_tonzylit_dd.pdf.

13. D'Amico F, Moro M, Saracino M, Marmiere M, Cilona MB, Lloyd-Jones G, Zangrillo A. Efficacy of Cetylpyridinium Chloride mouthwash against SARS-CoV-2: A systematic review of randomized controlled trials. *Mol Oral Microbiol.* 2023 Jun;38(3):171-180.

14. Radford JR, Beighton D, Nugent Z, Jackson RJ. Effect of use of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthwash on normal oral flora. *J Dent.* 1997;25:35-40.

Отримано/Received 11.01.2025
Рецензовано/Revised 15.02.2025
Прийнято до друку/Accepted 22.02.2025 ■

Information about authors

Oleh Melnikov, MD, DSc, PhD, Head of the Laboratory of Pathophysiology and Immunology, Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomyichenko of NAMSU, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-1261-8647>

Yurii Havrylenko, MD, DSc, PhD, Department of pediatric otorhinolaryngology, audiology, phoniatriy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: yesyur69@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-3828-3248>

Conflicts of interests. Not declared.

O.F. Melnikov¹, Yu.V. Havrylenko²

¹Institute of Otolaryngology named after O.S. Kolomyichenko of NAMSU, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Clinical and immunological efficacy of Zipelor Plus in the treatment of acute laryngopharyngitis in children

Abstract. Sore throat is one of the first, leading symptoms of acute respiratory diseases and in most patients, it remains a dominant negative factor affecting the quality of life. In otorhinolaryngology, sore throat also occurs after surgical intervention, which causes suffering to patients and requires elimination, especially in childhood. In 2024, we examined and treated 30 children aged 6–12 years with acute laryngopharyngitis (ALP), and 30 children aged 6–12 years after surgical interventions on the lymphadenoid pharyngeal ring (adenoidotomy, tonsillotomy, tonsillectomy). All sick children took Zipelor Plus alone in the age dose for 5–7 days.

The effectiveness of the treatment was assessed by reducing the severity of clinical symptoms, as well as by bacteriological, cytological and immunological studies. The results we obtained revealed a pronounced positive effect of Zipelor Plus on the clinical course of ALP in children and the state of local mucosal defense mechanisms. Zipelor Plus in the treatment of ALP in children aged 6–12 years has high clinical efficacy and safety, which indicates the possibility of its use in outpatients and inpatients.

Keywords: acute laryngopharyngitis; children; local treatment; Zipelor Plus

При болі в горлі

Zipeloro^{Plus}

+ антисептик¹

ПОТРІЙНА
ДІЯ

знеболювальна¹

протизапальна¹

антибактеріальна¹



від 6 років¹

¹Інструкція для медичного застосування «Зіпелор Плюс». Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. UA/19354/01/01, від 5 травня 2022 р. (наказ МОЗ України від 19 вересня 2023 р. № 1648). Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/12/2023/ЗІП_П/ДМ/002

ЕРГОФЕРОН

ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ¹:

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



ТЕНОТЕН ДИТЯЧИЙ

ДОПОМОГА НЕРВОВІЙ СИСТЕМІ:

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

PRO PHARMA

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

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

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

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

Коротка інформація з безпеки для лікарського засобу ЕРГОФЕРОН (ERGOFERON)

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

Коротка інформація з безпеки лікарського засобу ТЕНОТЕН ДИТЯЧИЙ, Реєстраційне посвідчення UA/8588/01/01 Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить антигіла до мозкоспецифічного білка S-100 афіно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 3 мг. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Дитячий вік до 3 років. Передозування. При випадковому передозуванні можливі диспептичні прояви, обумовлені допоміжними речовинами, що входять до складу препарату. Побічні реакції. Можливі реакції підвищеної індивідуальної чутливості до компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Випадків взаємодії з іншими лікарськими засобами не виявлено. Особливості застосування. Препарат застосовують у педіатричній практиці. Застосовують дітям віком від 3 років. До складу препарату входить лактоза, у зв'язку з чим його не рекомендується призначати пацієнтам з вродженою галактоземією, синдромом мальабсорбції глюкози або галактози та при вродженій лактазній недостатності. У зв'язку з наявністю у препараті активуючого компонента останній прийом слід здійснювати не пізніше ніж за 2 години до сну. Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування препарату вагітним та жінкам у період лактації не вивчалась. Препарат застосовують дітям. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Препарат застосовують дітям. Діти. Препарат застосовують дітям віком від 3 до 18 років. Категорія відпуску. Без рецепта.

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

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

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

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

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

Матеріал дійсний до: 25.02.2027 р.



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

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

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

Можливості реабілітації психологічного стану дітей віком понад 10 років, хворих на гострі респіраторні захворювання, в умовах війни в Україні

Резюме. *Актуальність.* Стресові стани в дітей часто маскуються під соматичні скарги, такі як абдомінальний біль, цефалгія та нудота. Посилення цих симптомів у стресогенних ситуаціях (наприклад, перед екзаменом) вказує на можливий психосоматичний характер скарг. Сучасні психофізіологічні дослідження підтверджують, що хронічний стрес призводить до дисфункції вегетативної нервової системи, ендокринних порушень і, як наслідок, до розвитку соматичних захворювань. Пролонгований стрес може спричинити розвиток або загострення таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, серцево-судинні розлади, цукровий діабет, мігрень, головний біль, хвороби органів дихання (бронхіальна астма, часті респіраторні захворювання), патологія шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба, дисфункції кишечника). Стрес є потужним психобіологічним фактором, який може значно впливати на фізичне здоров'я дитини. Тому раннє виявлення і корекція стресових станів у дітей є важливим завданням для збереження їхнього здоров'я. Це є викликом для педіатричної практики та потребує вдосконалення і підвищення ефективності реабілітаційних заходів, розробки комплексних терапевтичних підходів. **Мета:** підвищити ефективність реабілітації та лікування порушень психологічного стану дітей віком понад 10 років, хворих на гострі респіраторні захворювання (ГРІ), в умовах війни в Україні шляхом комплексної фармакологічної корекції з включенням імунокоригуючих і заспокійливих засобів. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 123 дитини віком 10–18 років, які протягом попереднього року постійно проживали на території України (міста Київ, Харків, Львів, Дніпро, Запоріжжя, Одеса, Кропивницький, Вінниця, Кривий Ріг, Житомир, Черкаси, Полтава, Суми, Бердичів, Ромни, Біла Церква). Дослідження виконане в рамках програми спостереження в амбулаторних умовах за дітьми з різними проявами ГРІ на фоні стресового ураження нервової системи в умовах війни в Україні, які приймали натуропатичні препарати з імунокоригуючими властивостями: афінно очищені антитіла до гамма-інтерферону людини (6 мг), гістаміну (6 мг) і CD4 (6 мг) — суміш гомеопатичних розведень C12, C30 і C50 (схема (1)) або в поєднанні із засобом із заспокійливим ефектом: 1) афінно очищені антитіла до гамма-інтерферону людини (6 мг), гістаміну (6 мг) і CD4 (6 мг) — суміш гомеопатичних розведень C12, C30 і C50 та 2) афінно очищені антитіла до мозкоспецифічного білка S-100 (3 мг) — суміш гомеопатичних розведень C12, C30 і C50 (схема (1+2)). Статистична обробка результатів проводилась за допомогою програми GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA). **Результати.** Комплексна терапевтична схема (1+2) показала вірогідно кращий вплив на розлади стресового характеру, посттравматичний стресовий розлад, порушення сну і якість життя. Крім того, виявлено більш виражений корекційний і реабілітаційний ефект схеми (1+2) на лихоманку, тривалість субфебрилітету, біль у горлі, нежить, симптоми бронхіту, прояви респіраторної інфекції, оцінені за Вісконсинським опитувальником. Аналіз задоволеності отриманим ефектом лікування за міжнародною шкалою IMOS протягом періоду спостереження показав позитивні результати й високий рівень оцінки як лікарями, так і батьками. **Висновки.** Комплексна реабілітація стрес-асоційованих розладів та ГРІ

у дітей шкільного віку в умовах воєнного стану в Україні з використанням імунокоригуючих і заспокійливих засобів дає виражений ефект, як ранній, так і відстрочений, високо оцінюється як батьками, так і дітьми віком 10–18 років.

Ключові слова: реабілітація; діти 10–18 років; гострі респіраторні захворювання; стресові розлади; імунокорекція; заспокійлива терапія; порівняння ефективності; війна в Україні; мультицентрове дослідження; порушення сну; посттравматичний стресовий розлад

Воєнний стан на всій території України протягом трьох років супроводжується низкою надзвичайних і екстремальних психотравмуючих подій, які негативно впливають на стан здоров'я всього населення. Однак відомо, що особливо реагують діти старшого віку, які більш свідомо й емоційно сприймають трагічні ситуації, що мають довготривалі наслідки, впливаючи на психічний стан, поведінку, здатність формувати конструктивні соціальні стосунки й соматичне здоров'я в дорослому віці [1].

Саме під час війни найчастіше розвивається посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), який є виснажливим, дезадаптивним психічним станом, що характеризується повторним переживанням, уникненням, негативними емоціями й думками, збереженням підвищеної збудливості протягом місяців і років після пережитої тяжкої травми [2].

Згідно зі статистичними даними, поширеність ПТСР у загальній популяції в мирних умовах є відносно невеликою і становить 6–8 %, причому зазвичай усі клінічні прояви цього розладу виникають протягом 6–12 міс. після впливу травматичної події [3]. Відповідно до даних сучасних вітчизняних досліджень, поширеність ПТСР в Україні становить близько 25 %, причому майже половина населення (57 %) перебуває в зоні ризику розвитку ПТСР [4].

Патофізіологічною основою виникнення ПТСР вважають порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та розвиток запалення, порушення процесів нейротрансмісії, різкі зміни нейротропної функції [5] в чотирьох зонах мозку: префронтальній корі, гіпокампі, гіпоталамусі й мигдалеподібному тілі.

Механізми розвитку ПТСР і наявна хронічна тривожність у дітей провокують ослаблення імунного захисту, сприяють розвитку соматичної патології та становлять значну частку в структурі поліморбідності, яка часто потребує комплексного лікування з призначенням декількох груп лікарських засобів, що, у свою чергу, збільшує ризик побічних ефектів і неефективності терапії [4, 5].

Пубертатний стрибок зростання поєднується зі зменшенням маси лімфоїдних органів. Стимуляція секреції статевих гормонів (андрогенів) призводить до пригнічення клітинної ланки імунітету і стимуляції його гуморальної ланки з остаточним формуванням головних типів імунної відповіді (сильної та слабкої). Активна зміна будови тіла і метаболізму в підлітковому віці, значне розширення амплітуди варіантів анатомічної і фізіологічної норми сприяють підвищенню реактивності й зниженню резистентності організму щодо різних факторів зовнішнього середовища. При цьому наростає негативний вплив на імунну систему різних

пошкоджуючих екзогенних факторів (від психотравмуючих до екологічних, наприклад куріння), тому саме в підлітків відзначається новий підйом частоти інфекційно-запальних, аутоімунних і лімфопроліферативних захворювань.

Нестабільність показників імунної, ендокринної та інших систем ускладнює встановлення діагнозу й формування схеми оптимального лікування на тлі функціональних порушень у цьому віці [6].

Отже, сучасний надзвичайний воєнний стан в Україні вимагає від лікарів-педіатрів удосконаленого, індивідуалізованого підходу до лікування і реабілітації стрес-індукованих розладів, особливо на фоні частих гострих респіраторних захворювань (гострих респіраторних інфекцій, ГРІ), з використанням оновлених терапевтичних стратегій.

Мета дослідження: підвищити ефективність реабілітації та лікування порушень психологічного стану дітей віком понад 10 років, хворих на ГРІ, в умовах війни в Україні шляхом комплексної фармакологічної корекції з включенням імунокоригуючих і заспокійливих засобів.

Матеріали та методи

Проаналізовано дані 123 дітей віком 10–18 років із ГРІ на основі плану великомасштабного багатоцентрового рандомізованого дослідження. Діти безперервно проживали в умовах воєнного стану в Україні (міста Київ, Харків, Львів, Дніпро, Запоріжжя, Одеса, Кропивницький, Вінниця, Кривий Ріг, Житомир, Черкаси, Полтава, Суми, Бердичів, Ромни, Біла Церква).

Дослідження проводилося в рамках програми тривалого амбулаторного спостереження за дітьми з різними гострими проявами ГРІ на фоні стресового ураження нервової системи факторами війни. Період спостереження: жовтень — грудень 2023 року. Діти приймали натуропатичні препарати з імунокоригуючими властивостями: афінно очищені антитіла до гамма-інтерферону людини (6 мг), гістаміну (6 мг) і CD4 (6 мг) — суміш гомеопатичних розведень C12, C30 і C50 (схема (1)) або в поєднанні із засобом із заспокійливим ефектом: 1) афінно очищені антитіла до гамма-інтерферону людини (6 мг), гістаміну (6 мг) і CD4 (6 мг) — суміш гомеопатичних розведень C12, C30 і C50 та 2) афінно очищені антитіла до мозкоспецифічного білка S-100 (3 мг) — суміш гомеопатичних розведень C12, C30 і C50 (схема (1+2)). Оцінка кількості та характеру симптомів ГРІ та стресових розладів проводилась на фоні прийому засобів на 5-ту добу лікування і через 1 міс. спостереження.

Огляд дітей і бесіди з батьками, які підписали форми інформованої згоди, проводили місцеві лікарі-педіатри. Критеріями для включення в дослідження були

діти з ГРІ легкого та середнього ступеня тяжкості і негативним результатом тесту на COVID-19, які постійно проживали на відповідних територіях протягом воєнного стану.

Тяжкість проявів ГРІ визначали за допомогою Wisconsin State Questionnaire (оцінювались виділення з носа, закладеність носа, чхання, біль у горлі, першіння в горлі, кашель, охриплість голосу, відчуття важкості в голові, відчуття скупчення мокротиння в грудній клітці, підвищена втомлюваність). Наявність симптомів бронхіту оцінювали за міжнародною 5-бальною шкалою, яка включає оцінку кашлю, виділення мокротиння, болю в грудній клітці при кашлі, задишки, хрипів при аускультації, втрати апетиту, головного болю, блювання й діареї. До фіксованих суб'єктивних і об'єктивних симптомів ГРІ належать: лихоманка, субфебрильна температура, нежить, біль у горлі.

Виконувалося валідизоване оцінювання проявів стресових розладів у дітей віком 10–18 років, як-от проблеми з харчуванням, мовленнєвим розвитком, сном, нічні страхи, тики, смоктання пальців, повернення до попередньої поведінки, агресія, дратівливість, тривожність, неконтрольований плач, тремтіння, труднощі з перебуванням на самоті тощо.

Скринінг посттравматичного стресового розладу проводився шляхом опитування батьків дітей за допомогою блоку PCL-5. Для виявлення різних розладів сну в дитини використовувалася анкета SDSC, призначена для батьків. Визначення задоволеності ефективністю терапії з боку батьків і лікарів, а також оцінка переносимості лікування здійснювалися за міжнародною шкалою IMOS. Також оцінювалася якість життя дитини за даними анкети, яку заповнювали батьки.

Статистична обробка даних проводилася із використанням програми GraphPad Prism 9.0 Software for

Windows (USA, San Diego, CA). Для порівняння незалежних вибірок з ненормальним розподілом використовували тест Манна — Уїтні, а для залежних — Вілкоксона. Категоріальні величини порівнювали, застосовуючи χ^2 -тест, точний двосторонній критерій Фішера. Дані наведені як середнє значення \pm стандартна помилка середнього значення (mean \pm SEM), відсоткове співвідношення. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p = 0,05$.

Результати

Аналіз симптомів порушень з боку нервової системи в дітей віком 10–18 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів, і порівняльна оцінка результатів їх корекції з використанням схеми (1) і схеми (1+2)

Обстежено 123 дитини віком 10–18 років, серед яких було 59 (48 %) хлопчиків і 64 (52 %) дівчинки ($p > 0,05$). Середній вік обстежених дітей становив $12,82 \pm 2,43$ року, у хлопчиків — $12,52 \pm 2,56$ року, у дівчаток — $13,13 \pm 2,25$ року ($p > 0,05$).

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

Виявлено, що при першому контакті рівень стресового розладу в дітей, які лікувались за схемою (1) і схемою (1+2), становив $2,15 \pm 0,25$ бала і $2,26 \pm 0,22$ бала відповідно ($p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу спостереження сумарний показник стресового розладу в групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), становив $1,31 \pm 0,10$ бала, а в групі, яку лікували за схемою (1+2), — $0,67 \pm 0,05$ бала ($p < 0,05$), що доводить її вищу ефективність. Контрольне обстеження через 1 міс. показало, що показник стресового розладу в групі дітей, які лікувались за схемою (1), становив $0,81 \pm 0,11$ бала, а в групі тих, які лікувались за схемою (1+2), — $0,22 \pm 0,05$ бала ($p < 0,05$), що доводить її вищу ефективність у довготривалій перспективі (рис. 1А).

Ознаки ПТСР за опитувальником PCL-5 оцінено під час першого контакту і через 1 місяць. Так, під час першого контакту прояви ПТСР виявлено у 22 % дітей, які отримували лікування за схемою (1), і такої ж кількості дітей (22 %), які лікувались за схемою (1+2) ($p > 0,05$). Через 1 міс. було встановлено, що ПТСР наявний у 8 % дітей, які використовували схему (1), і 2 % у хворих, які перебували на лікуванні за схемою (1+2) ($p < 0,05$), що демонструє її перевагу в довгостроковій перспективі (рис. 1Б).

Розлади сну виявлено під час першого контакту майже в половині (42 %) обстежених дітей віком 10–18 років, які отримували в подальшому лікування за схемою (1), подібно до тих (42 %), які лікувались за схемою (1+2) ($p > 0,05$). При оцінці через 1 міс. встановлено, що проблеми зі сном залишилися у 22 % дітей, які

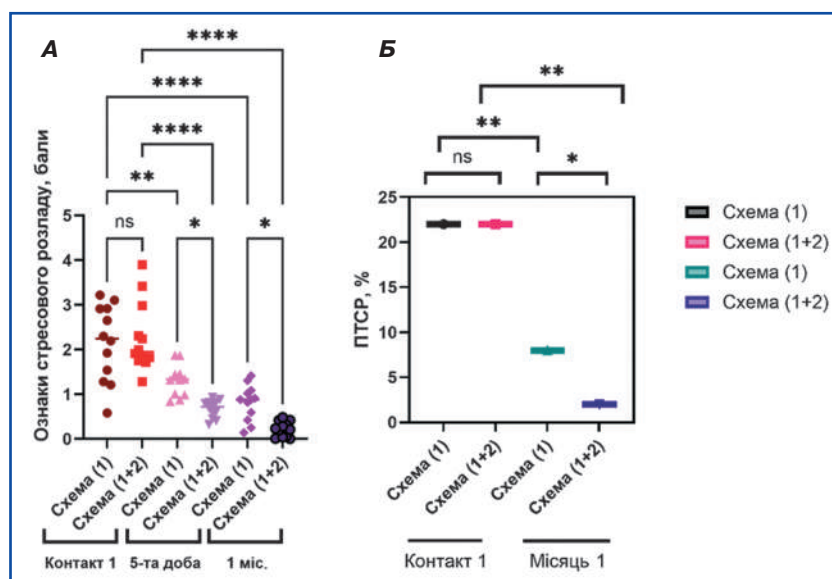


Рисунок 1. Оцінка ефективності терапії дітей віком 10–18 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів, яким призначались схеми (1) і (1+2), за симптомами стресового розладу (А) і ПТСР (Б)
Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — різниця статистично не вірогідна.

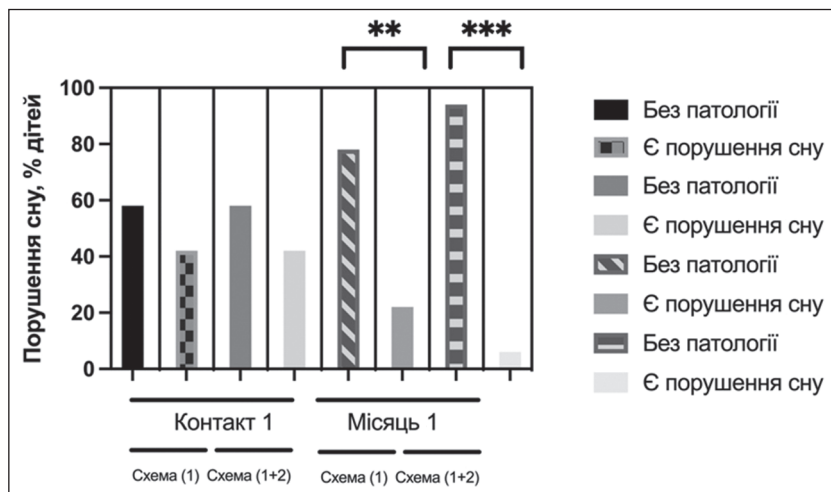


Рисунок 2. Оцінка ефективності терапії дітей 10–18 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів, яким призначались схеми (1) і (1+2), за наявністю розладів сну

Примітки: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

отримували лікування за схемою (1). Лише 6 % дітей, які використовували схему (1+2), мали порушення сну, що доводить її вищу ефективність ($p < 0,001$) у тривалому часовому інтервалі (рис. 2).

Рівень якості життя встановили під час першого контакту. У дітей, які отримували схему (1), він був таким: незадовільний – 20 %, добрий – 16 %, відмінний – 64 %. У дітей, яким призначалась схема (1+2), розподіл відповідей був майже такий же: незадовільний – 20 %, добрий – 13 %, відмінний – 67 %. Вірогідної різниці між двома групами не виявлено ($p > 0,05$). Через 1 міс. спостереження оцінка показала, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), якість життя визначалась таким чином: незадовільна – 0 %, добра – 11 %, відмінна – 89 %, а в дітей, яким призначалась схема (1+2), була такою: незадовільна – 0 %, добре – 0 %, відмінно – 100 % ($p < 0,01$) (рис. 3). Отримані дані свідчать, що схема (1+2) сприяє кращій адаптації до хронічних стресів.

Оцінка ефективності лікування дітей віком 10–18 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів, яким призначались схеми (1) і (1+2), за динамікою перебігу респіраторної патології

Виявлено, що на першому візиті діти, яким у подальшому призначали терапію з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали практично однакову інтенсивність кашлю ($2,17 \pm 0,23$ бала і $2,02 \pm 0,12$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування показник кашлю в групі дітей, які отримували схему (1), становив $1,00 \pm 0,14$ бала, а в дітей, яких лікували за схемою (1+2), – $0,60 \pm 0,05$ ($p < 0,01$), що доводить її вищу ефективність. Через 1 міс. після початку спостереження кашлю в групі схеми (1) і групі схеми (1+2) кашель не відзначався ($p > 0,05$) (рис. 4А).

Виділення мокротиння оцінювали на першому візиті, на 5-ту добу і через 1 міс. На першому візиті діти, які лікувались з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали схожі показники ($1,80 \pm 0,22$ бала

і $1,46 \pm 0,13$ бала, $p > 0,05$). Під час контролю на 5-ту добу терапії показник виділення мокротиння в дітей, які отримували лікування за схемою (1), становив $0,77 \pm 0,16$ бала, а в дітей, яких лікували за схемою (1+2), – $0,34 \pm 0,06$ бала ($p < 0,01$), що доводить її вищу ефективність. Через 1 міс. після початку спостереження показник виділення мокротиння в групі схеми (1) становив $0,13 \pm 0,06$ бала, у групі схеми (1+2) – $0,01 \pm 0,01$ бала ($p > 0,05$) (рис. 4Б).

Дихальні хрипи реєстрували на першому візиті, на 5-ту добу і через 1 міс. Так, результати обстеження показали, що на першому візиті діти, які в подальшому отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали майже однакові показники ($1,83 \pm 0,28$ бала і $1,40 \pm 0,16$ бала,

$p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування показник дихальних хрипів у дітей, які отримували лікування за схемою (1), становив $1,17 \pm 0,60$ бала, а в тих, яким призначали схему (1+2), – $0,12 \pm 0,05$ бала ($p < 0,05$). Через 1 міс. після початку спостереження дихальні хрипи в обох досліджуваних групах були майже відсутні, показники наближались до нуля (рис. 4В).

Наступним симптомом бронхіту було обрано диспное. На першому візиті діти, які в подальшому отримували лікування за схемою (1) або схемою (1+2), мали схожі показники ($1,80 \pm 0,22$ бала і $1,46 \pm 0,13$ бала, $p > 0,05$).

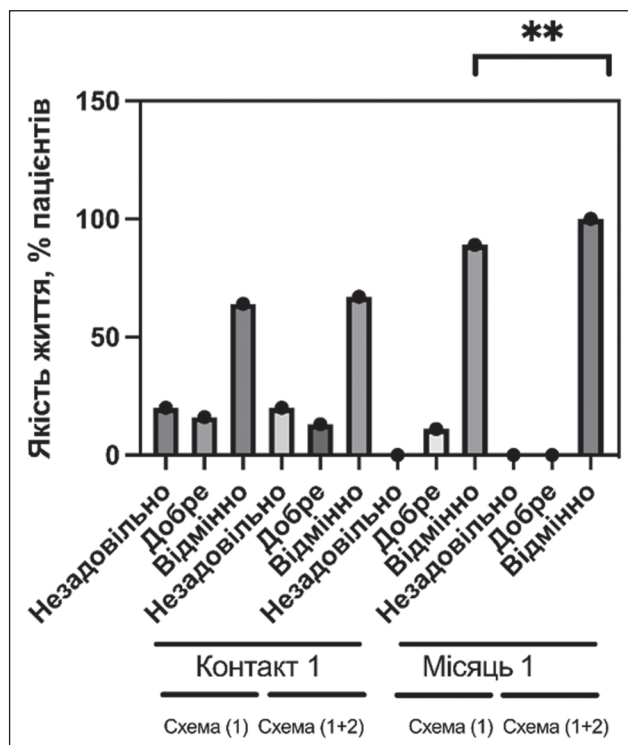


Рисунок 3. Оцінка ефективності терапії дітей віком 10–18 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів, яким призначались схеми (1) і (1+2), за рівнем якості життя

Примітки: ** – $p < 0,01$.

мували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали подібні показники ($1,52 \pm 0,21$ бала і $1,51 \pm 0,16$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування симптом диспное в групі дітей, які отримували

лікування за схемою (1), становив $0,83 \pm 0,19$ бала, а в дітей, яких лікували за схемою (1+2), — $0,12 \pm 0,04$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,01$). Через 1 міс. після початку спостереження

диспное в обох досліджуваних групах було відсутнє (рис. 4Г).

Проведено оцінку динаміки показника болю в грудях при кашлі. На першому візиті діти, які надалі отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали практично однаковий показник ($1,79 \pm 0,28$ бала і $1,30 \pm 0,16$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування прояв болю в грудях при кашлі в дітей, яким запропонували схему (1), становив $0,97 \pm 0,17$ бала, а в дітей, яких лікували за схемою (1+2), — $0,11 \pm 0,05$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,01$). Через 1 міс. після початку спостереження в обох досліджуваних групах біль у грудях при кашлі не відзначався (рис. 4Д).

Показники головного болю на першому візиті у дітей, при лікуванні яких використовували схему (1) або схему (1+2), були подібними ($1,80 \pm 0,21$ бала і $1,77 \pm 0,13$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування показник головного болю в групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), становив $0,90 \pm 0,18$ бала, а в групі дітей, яких лікували за схемою (1+2), — $0,32 \pm 0,07$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,01$). Цікаво, що через 1 міс. після початку спостереження в групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), цей показник становив $0,17 \pm 0,08$ бала, а в групі дітей, яких лікували за схемою (1+2), — $0,10 \pm 0,03$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2), особливо в довгостроковій перспективі ($p < 0,05$) (рис. 4Е).

Показники зниження апетиту на першому візиті в дітей, які лікувалися з використанням схеми (1) або схеми (1+2), були майже однаковими ($1,50 \pm 0,23$ бала і $1,45 \pm 0,12$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування цей симптом у дітей, які отримували лікування за схемою (1), становив $0,97 \pm 0,16$ бала, а в тих, яких лікували за схемою (1+2), — $0,42 \pm 0,06$ бала, що вказує на вищу ефективність схеми (1+2) ($p < 0,01$). Важливо вказати, що через 1 міс. після початку спостереження в групі дітей, які отримували лікування за схемою (1), показник становив $0,17 \pm 0,07$

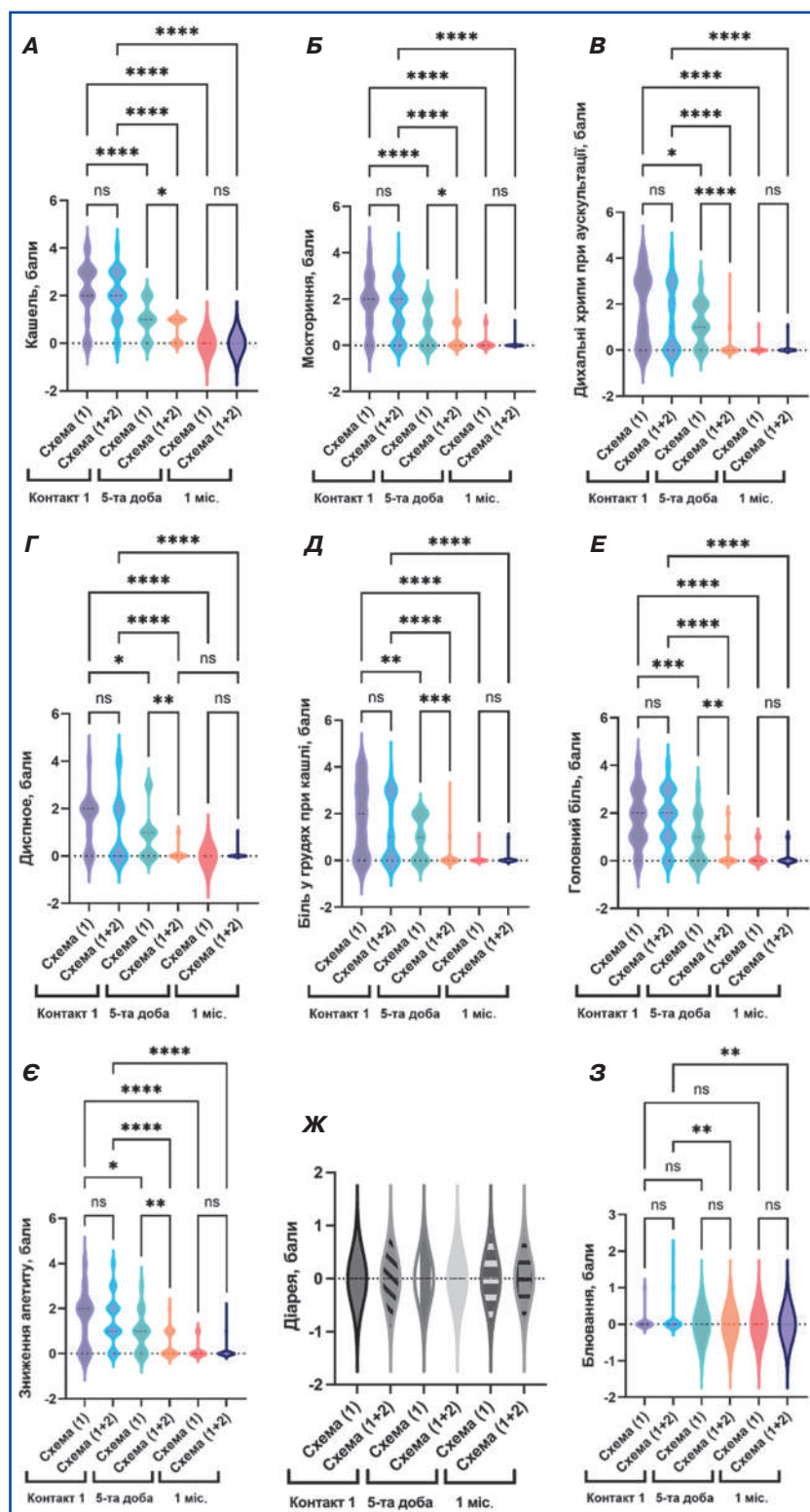


Рисунок 4. Оцінка ефективності лікування дітей віком 10–18 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів, яким призначались схеми (1) і (1+2), за симптомами бронхіту

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

бала, а в групі, що отримувала лікування за схемою (1+2), — $0,06 \pm 0,03$ бала, що також вказує на вищу ефективність другої схеми в довгостроковій перспективі ($p < 0,05$) (рис. 4Є).

Оцінено динаміку проявів діареї та блювання. На першому візиті діти, які отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), не мали проявів діареї, як і на 5-ту добу лікування і через 1 міс. в усіх обстежуваних вона не була виявлена (рис. 4Ж).

При оцінці блювання на першому візиті діти, які в подальшому отримували лікування з використанням схеми (1) або схеми (1+2), мали подібні показники ($0,07 \pm 0,05$ бала і $0,11 \pm 0,05$ бала, $p > 0,05$). При оцінці на 5-ту добу лікування і через 1 міс. блювання в усіх обстежуваних не спостерігалось (рис. 4З).

Оцінка динаміки респіраторних симптомів проведена з використанням Віконсинського опитувальника на 5-ту добу лікування. Категоризація проведена за групами: «без змін», «трохи краще», «помітно краще», «значно краще». Виявлено позитивну динаміку відсоткового співвідношення при порівнянні дітей, які отримували лікування за схемою (1) і схемою (1+2): «без змін» — 25 проти 2 % відповідно ($p < 0,01$), «трохи краще» — 12 проти 10 % відповідно ($p > 0,05$), «помітно краще» — 48 проти 25 % відповідно ($p < 0,01$), «значно краще» — 15 проти 63 % відповідно ($p < 0,01$) (рис. 5).

Проведено аналіз ефективності застосованих схем терапії за такими симптомами, як лихоманка, субфебрилітет, нежить, біль у горлі. На першому візиті лихоманку мали 39 % дітей, які отримували лікування за схемою (1), і 39 % дітей, які лікувались за схемою (1+2) ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що лихоманку мали 0 % дітей, які отримували лікування за схемою (1), і 0 % дітей, які лікувались за схемою (1+2) ($p < 0,01$). В усіх обстежених через 1 міс. після початку спостереження лихоманка не відзначалась (рис. 6А).

На першому візиті субфебрилітет відзначався в 43 % дітей, які отримували лікування за схемою (1), і

43 % дітей, які отримували лікування за схемою (1+2) ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що цей симптом мали 11 % дітей, які лікувались за схемою (1), і 5 % дітей, які лікувались за схемою (1+2) ($p < 0,01$). Через 1 міс. після початку спостереження в жодній дитині субфебрилітет не відзначався (рис. 6Б).

До скарг, які було оцінено на фоні проведеної терапії, включено нежить і біль у горлі. На першому візиті нежить мали 39 % дітей, яких лікували за схемою (1) і схемою (1+2) ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що нежить мали 24 % дітей, які перебували на схемі (1), і 13 % тих, які перебували на схемі (1+2) ($p < 0,01$). Через 1 міс. після початку лікування нежить зберігався у 2 % дітей, які отримували схему (1), і 0 % тих, які отримували схему (1+2) ($p < 0,05$) (рис. 6В).

На першому візиті біль у горлі відзначався у 25 % дітей, яким призначили схему (1), і 25 % тих, кого лікували за схемою (1+2) ($p > 0,05$). На 5-ту добу встановлено, що цей симптом мали 27 % дітей, які отримували лікування за схемою (1), і 11 % тих, які лікувались за схемою (1+2) ($p < 0,01$). В усіх обстежуваних через 1 міс. після початку спостереження біль у горлі не відзначався (рис. 6Г).

Обидві схеми лікування показали високу ефективність у запобіганні ускладненням, що потребують додаткового призначення антибіотикотерапії у випадках клінічного й лабораторного обґрунтування. Під час обстеження на першому візиті частота застосування антибактеріальних препаратів була майже однаковою (8,1 %) у дітей, що отримували обидві схеми. На 5-ту добу кількість хворих на ГРІ дітей, у яких виникла необхідність використовувати антибіотики, становила 8 % серед тих, які отримували лікування за схемою (1), і 5 % серед тих, які перебували на схемі (1+2). Отже, комплексна схема лікування вірогідно ефективніше ($p < 0,05$, рис. 7) сприяла запобіганню виникненню ускладнень захворювання, які фіксувались на 5-ту добу і потребували додаткового призначення антибіотиків.

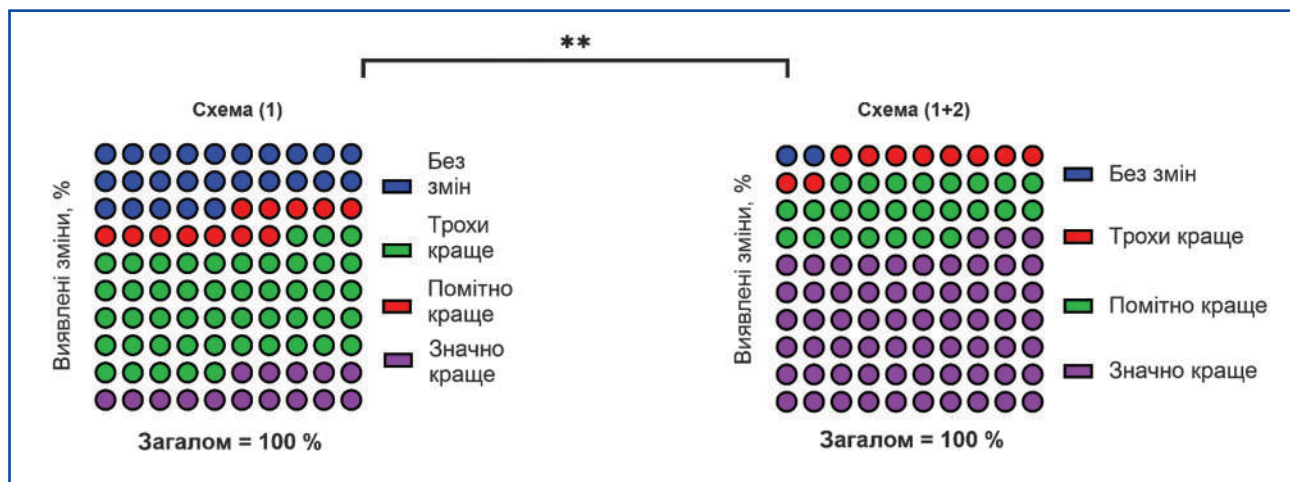


Рисунок 5. Оцінка ефективності терапії дітей віком 10–18 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів, яким призначались схеми (1) і (1+2), за Віконсинським опитувальником оцінки респіраторних симптомів на 5-ту добу спостереження

Примітка: ** — $p < 0,01$.

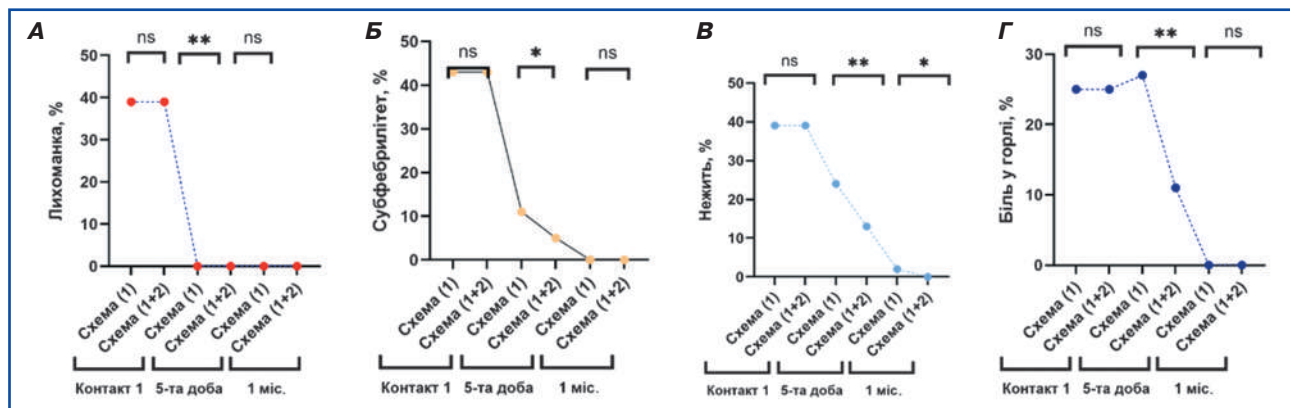


Рисунок 6. Оцінка ефективності лікування дітей віком понад 10 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів, яким призначались схеми (1) і (1+2), за показниками загальної інтоксикаційного синдрому (лихоманка, субфебрилітет), нежитю, болю в горлі

Примітка: ** – $p < 0,01$.

Порівняльна оцінка переносимості й задоволеності результатами лікування лікарями і батьками дітей віком 10–18 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів, за схемою (1) і схемою (1+2)

Оцінку батьками переносимості прийому препаратів у їхніх дітей за міжнародною шкалою IMOS проведено на 5-ту добу лікування. У групі схеми (1): 5 балів — 56 %, 4 бали — 35 %, 3 бали — 9 %. У той же час у дітей, які отримували лікування за схемою (1+2), результати були дещо кращими: 5 балів — 71 %, 4 бали — 25 %, 8 балів — 4 % ($p < 0,05$). Через 1 міс. переносимість лікування покращилася, у групі, яка отримувала лікування за схемою (1), вона становила: 5 балів — 71 %, 4 бали — 27 %, 3 бали — 2 %; у дітей, яким призначена схема (1+2), вона становила: 5 балів — 89 %, 4 бали — 11 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,01$). Показники груп схеми (1) і схеми (1+2) на 5-ту добу і через 1 міс. вірогідно різняться ($p < 0,01$ і $p < 0,05$) (рис. 8А).

За міжнародною шкалою IMOS також проведено оцінку задоволеності ефективністю лікування пацієнтів з боку лікарів. Так, на 5-ту добу терапії у хворих дітей, які отримували лікування за схемою (1), оцінка задоволеності ефективністю терапії була такою: 5 балів — 66 %, 4 бали — 31 %, 3 бали — 3 %; у дітей, яким призначали схему (1+2), результат був вірогідно вищим: 5 балів — 77 %, 4 бали — 23 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,05$). При оцінці через 1 міс. встановлено, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), задоволеність ефективністю становила: 5 балів — 78 %, 4 бали — 20 %, 3 бали — 2 %; а в дітей, яким була призначена схема (1+2), було ще більше високих балів: 5 балів — 93 %, 4 бали — 7 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,01$). Показники груп схеми (1) і схеми (1+2) на 5-ту добу і через 1 міс. вірогідно різняться ($p < 0,01$ і $p < 0,05$) (рис. 8Б).

Оцінка задоволеності результатами лікування з боку батьків за міжнародною шкалою IMOS була такою. На 5-ту добу лікування в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), зафіксовані показники: 5 балів — 62 %, 4 бали — 35 %, 3 бали — 3 %; у дітей, яким була призначена схема (1+2), задоволеність була дещо вищою: 5 балів — 75 %, 4 бали — 25 %, 3 бали — 0 %

($p < 0,05$). При спостереженні через 1 міс. виявлено, що в групі, яка отримувала лікування за схемою (1), результати терапії були оцінені таким чином: 5 балів — 78 %, 4 бали — 20 %, 3 бали — 2 %; а в когорті дітей, яким була призначена схема (1+2), відбулось значуще поліпшення результатів: 5 балів — 95 %, 4 бали — 5 %, 3 бали — 0 % ($p < 0,01$). Показники груп схеми (1) і схеми (1+2) на 5-ту добу і через 1 міс. вірогідно різняться ($p < 0,01$ і $p < 0,05$) (рис. 8В).

Обговорення

Спостереження щодо виникнення певних «типових» імунних станів і захворювань на тлі надмірного і/або тривалого стресорного впливу спонукали медичну спільноту до появи терміна «нейроендокринно-імунна система» [7]. Гомеостаз є фундаментальним

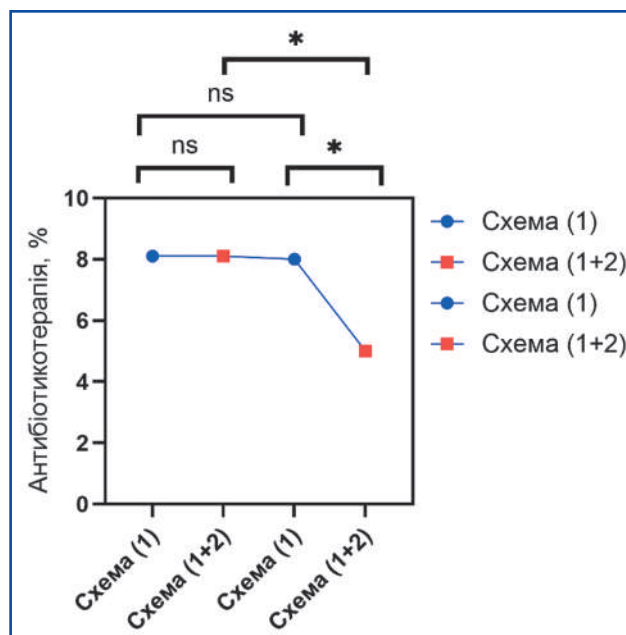


Рисунок 7. Частота призначення антибіотикотерапії дітям віком 10–18 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів, які отримували лікування за схемами (1) і (1+2)

Примітка: * – $p < 0,05$.

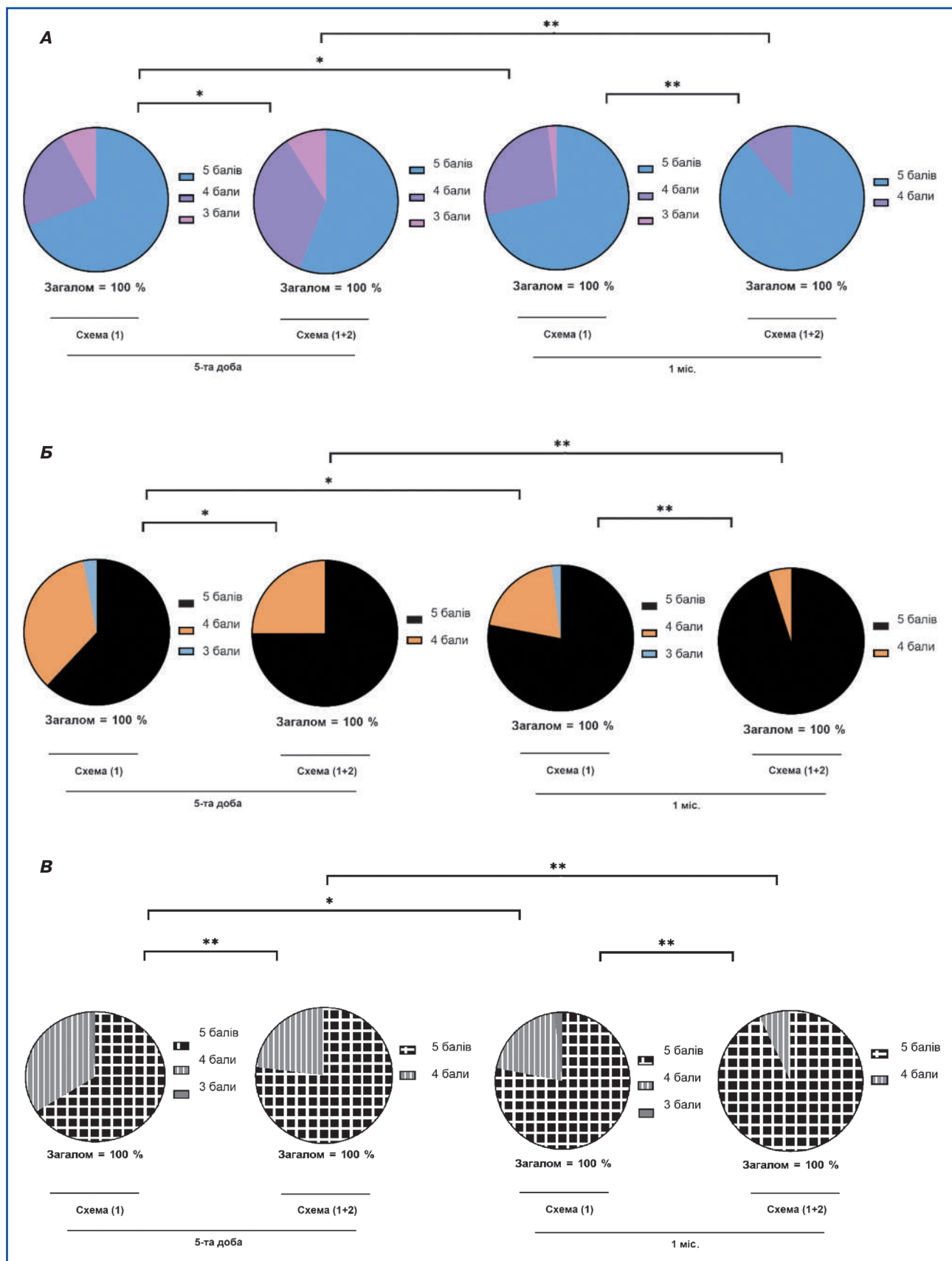


Рисунок 8. Оцінка батьками переносимості препаратів (А) і задоволеності лікарів (Б) і батьків (В) результатами їх призначення для дітей віком 10–18 років, хворих на ГРІ на фоні стресових розладів, яких лікували за схемами (1) і (1+2), за міжнародною шкалою IMOS

Примітки: * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

принципом живих систем. Зовнішні подразники, що перевищують адаптаційні можливості організму, спричиняють стрес, який проявляється як неспецифічна реакція, спрямована на відновлення гомеостазу.

Якщо подразник не зникає, стрес підсилюється, розвивається, викликаючи в організмі цілу низку особливих змін. Тим самим організм намагається захиститися від стресу, запобігти йому або пригнітити його.

Однак виснаження адаптаційних механізмів під впливом сильного стресу пов'язане з порушенням нейроендокринної регуляції, дисбалансом нейромедiatorів та імунними дисфункціями, що може призводити до розвитку захворювань і загибелі організму. Людський організм постійно зазнає впливу екстремальних ситуацій, що призводить до активації стресової відповіді. Хоча короточасний стрес може мобілізувати ресурси організму, хронічний стрес, який перевищує адаптаційні можливості, негативно впливає на фізіологічні функції та знижує загальний рівень активності [8, 9].

Імунітет — це функція організму, яка забезпечує його захист від проникнення генетично чужорідних елементів (вірусів, бактерій, грибів та інших патогенів), а також усунення власних пошкоджених клітин. Сила імунітету не постійна, вона може змінюватися під дією різних чинників. Під дією стресу виділяються гормони кортикостероїди й катехоламіни, які визначають стан імунної системи. Захист організму здійснюють білі клітини крові (лейкоцити). Саме вони вбивають і поглинають чужорідні клітини. Під дією гормонів стресу лейкоцити з крові переміщуються до шкіри як зони можливого ураження, тим самим підвищуючи шкірний імунітет, а також у слизові шлунково-кишкового тракту, печінку й лімфатичні вузли. Але при цьому зменшується їх концентрація в кров'яному руслі та селезінці, що ослаблює загальний імунітет. Крім лейкоцитів, спостерігається перерозподіл і інших структур імунної системи (В-лімфоцитів і Т-лімфоцитів, нейтрофілів), що сприяє захисту організму від можливого пошкодження.

Хронічний стрес призводить до значних змін в імунній системі. Підвищена експресія прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини альфа, сприяє хронічному системному запаленню, яке є важливим патогенетичним фактором у розвитку широкого спектра захворювань, включно із серцево-судинними захворюваннями, метаболічним синдромом і депресією. Крім того, тривалий стрес може призводити до реактивації латентних вірусів, таких як вірус герпесу, через ослаблення імунної відповіді й порушення клітинного імунітету. Часта активація вірусів додатково виснажує імунну систему, посилюючи запалення і сприяючи розвитку хронічних захворювань [10, 11].

Отже, короточасний стрес (еустрес) позитивно впливає на функцію імунної системи. Але при довготривалій дії стресового чинника резерви імунної системи вичерпуються й імунітет слабшає (дистрес). Крім того, при довготривалій дії кортизолу масово гинуть клітини імунної системи, що знижує її захисну функцію.

Цікаво, що ці реакції мають певні відмінності в різних людей. Наприклад, ті, хто пережив ранні труд-

нощі в дитинстві, можуть частіше відчувати посилені імунні відповіді на стрес. На сьогодні наука дедалі більше розкриває, хто саме є найбільш вразливим щодо хронічного запалення та інших видів імуннологічної дисрегуляції і з яких причин. Це питання є важливим не лише для збереження здоров'я, але й для збільшення тривалості життя, оскільки дані свідчать, що імуннологічні наслідки хронічного стресу можуть прискорювати старіння клітин і скорочувати довжину теломер [12].

Стрес чинить значний вплив на фізіологічні процеси сну, призводячи до порушення його якісних характеристик. Дефіцит сну, індукований стресом, проявляється у формі денної сонливості, підвищеної стомлюваності й емоційної лабільності. Хронічний стрес часто асоціюється з розладами сну, такими як безсоння та фрагментація сну. Порушення сну, у свою чергу, підсилюють нейровегетативні дисфункції, що проявляються у вигляді артеріальної гіпертензії та загального погіршення самопочуття.

Нині, коли методи специфічної профілактики гострих респіраторних інфекцій обмежуються грипом А, В і вірусом SARS-CoV-2, важливо зосередитися на пошуку ефективних нетоксичних засобів для неспецифічної профілактики. Це включає підтримку імунітету й забезпечення антиоксидантного ефекту, що є особливо важливим в умовах війни в Україні [13].

Дизайн дослідження визначався його метою — оцінити ефективність імунокоригуючих і/або заспокійливих засобів у терапевтичній корекції та реабілітації стрес-асоційованих розладів і ГРІ у дітей старшого шкільного віку в умовах воєнного стану в Україні.

Було проведено порівняльний аналіз ефективності лікування та реабілітації стрес-асоційованих розладів у поєднанні з ГРІ за двома схемами: перша схема включала лише імунокоригуючий засіб, а друга схема комбінувала імунокоригуючий і заспокійливий засоби. Оцінка була проведена з включенням таких показників, як: прояви змін з боку нервової системи, зокрема ознаки посттравматичного стресового розладу, розлади сну, рівень якості життя, а також симптоми бронхіту, респіраторних порушень, результати опитування батьків і лікарів щодо переносимості препаратів дітьми та задоволеності отриманими результатами лікування. Динаміка ефективності обох схем терапії оцінювалася на п'ятий день прийому препаратів і через місяць.

Оцінка ефективності терапії як на 5-й день, так і через місяць після початку лікування за схемами (1) і (1+2) у дітей віком 10–18 років показала зменшення проявів стресових розладів, ознак ПТСР, порушень сну і поліпшення якості життя. Однак порівняння цих схем виявило статистично значущу перевагу схеми (1+2), зумовлену її додатковим заспокійливим і протитривожним (анксиолітичним) ефектом, результатом останнього є позитивний опосередкований вплив на імунну регуляцію.

Результати опитування батьків і лікарів за міжнародною шкалою IMOS щодо переносимості та задоволеності лікуванням дітей, хворих на ГРІ під час війни, також показали високу оцінку на 5-й день і через мі-

сяць після початку терапії, особливо при застосуванні схеми (1+2).

Отримано позитивні результати застосування схеми (1) щодо симптомів бронхіту, таких як кашель, мокротиння, біль у грудях при кашлі, диспное, дихальні хрипи, втрата апетиту і головний біль. Ефективність схеми (1+2) стала вищою, ніж схеми (1), на 5-ту добу щодо вищевказаних показників. Переважна частина дітей не мала симптомів бронхіту через місяць після початку лікування. Також схема (1+2) показала значно кращий вплив на респіраторні симптоми, оцінені за допомогою Вісконсинського опитувальника на 5-ту добу. Крім того, було досягнуто сильнішого терапевтичного ефекту під час лікування за схемою (1+2) щодо лихоманки, субфебрилітету, болю в горлі й нежитю на 5-ту добу і через місяць. Необхідно зазначити, що незалежно від схеми лікування клінічні ситуації, які потребували додаткового призначення антибіотиків, виникали лише в близько 8 % пацієнтів.

Терапевтичний ефект схеми лікування гострих респіраторних інфекцій досягається завдяки прямій дії компонентів імунокоригуючого засобу [14–16].

Удосконалена схема лікування (1+2) відрізняється тим, що, окрім імунокоригуючого засобу, включає заспокійливий препарат. Компоненти цієї схеми інгібують процеси перекисного окиснення ліпідів, дають антиоксидантний ефект. Крім того, схема (1+2) забезпечує заспокійливий, анксиолітичний ефекти. Це синергічно підвищує ефективність лікування як стрес-індукованих розладів, так і ГРЗ, що, без сумніву, є вкрай необхідним для дитячого населення України в умовах війни.

Отже, синергія лікувально-реабілітаційних схем щодо стрес-асоційованих розладів на фоні ГРІ у дітей старшого шкільного віку в умовах воєнного стану в Україні з використанням імунокоригуючих і заспокійливих засобів дає виражений ефект, як ранній, так і відстрочений, і високо оцінюється з боку батьків і лікарів.

Висновки

1. Підлітки віком 10–18 років, які постійно проживають в Україні в умовах воєнного стану, мають виражені порушення стрес-індукованого характеру — стресовий розлад, порушення сну (майже половина обстежених), ПТСР (22 % дітей), що призводить до погіршення якості життя. Вищевказані зміни є небезпечним підґрунтям для негативного впливу на імунну відповідь, тяжкість перебігу респіраторних захворювань і потребують тривалої патогенетично обґрунтованої корекції.

2. Запропоновано комплексне рішення щодо синергічної терапії та реабілітації стрес-індукованих порушень та ГРІ у підлітків віком 10–18 років з використанням схеми (1), яка містить імунокоригуючий засіб, і схеми (1+2), яка додатково містить заспокійливий засіб. Порівняльна оцінка схеми (1) і схеми (1+2) виявила статистично вірогідну різницю — вищу ефективність останньої в корекції ознак ПТСР (краще в 4 рази через 1 міс.), зменшення проявів стресових розладів (удвічі ефективніше вже через 5 днів і в 4 рази краще

при застосуванні протягом місяця), зменшення порушень сну (в 3,5 рази через місяць) і зміни якості життя до відмінної оцінки, що також підтверджено високим рівнем переносимості й задоволеності результатами лікування з боку батьків і лікарів.

3. Порівняльний аналіз схеми (1) і схеми (1+2) показав більш виражений ранній вплив схеми (1+2) уже на 5-ту добу на симптоми ГРІ: симптоми бронхіту (кашель, мокротиння, біль у грудях при кашлі, диспное, дихальні хрипи при аускультатії, зникнення апетиту, головний біль), респіраторні симптоми, оцінені за Вісконсинським опитувальником, показники лихоманки, субфебрилітету, болю в горлі, а також ця схема в 1,6 рази зменшувала ймовірність виникнення ускладнень під час лікування, які потребували додаткового призначення антибактеріальної терапії.

4. Комплексний вплив схеми (1+2), на відміну від схеми (1), показав віддалений позитивний терапевтичний і реабілітаційний результат через 1 міс. спостереження, особливо на динаміку таких проявів, як нежить, головний біль (відповідно у 2 і 3 рази краще при короткому курсі та з майже сталим збереженням ефективності на тому ж рівні при тривалому застосуванні), зниження апетиту (удвічі краще вже через 5 днів та втричі — при використанні протягом 1 міс.).

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

Інформація про фінансування. Фінансування відсутнє.

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

Список літератури

1. Seiler A, Fagundes CP, Christian LM. The Impact of Everyday Stressors on the Immune System and Health. In: Choukèr, A. (eds). *Stress Challenges and Immunity in Space*. Cham: Springer, 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1_6.
2. Гозак С.В., Єлізарова О.Т., Станкевич Т.В., Парац А.М., Лебединець Н.В. Зв'язок способу життя і ментального здоров'я дітей міста Києва на другому році війни. Довкілля та здоров'я. 2024. № 1(110). С. 18-25.
3. Danzi BA, Knowles EA, Kelly JT. Improving posttraumatic stress disorder assessment in young children: comparing measures and identifying clinically-relevant symptoms in children ages six and under. *Sci Rep*. 2024;14:19179. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69692-x>.
4. Pfeiffer E, Garbade M, Sachser C. Traumatic events and post-traumatic stress symptoms in a treatment-seeking sample of Ukrainian children during the war. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2024 Feb 9;18(1):25. doi: 10.1186/s13034-024-00715-1.
5. Bains JS, Sharkey KA. Stress and immunity — the circuit makes the difference. *Nat Immunol*. 2022;23:1137-1139. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01276-1>.

6. Sly P, Blake T, Islam Z. Impact of prenatal and early life environmental exposures on normal human development. *Paediatr Respir Rev*. 2021;40:10-14. doi: 10.1016/j.prrv.2021.05.007.
7. Bates RA, Militello L, Barker E, Villasanti HG, Schmeer K. Early childhood stress responses to psychosocial stressors: The state of the science. *Dev Psychobiol*. 2022;64(7):e22320. doi: 10.1002/dev.22320. PMID: 36282746; PMCID: PMC9543576.
8. Rich RR. *Clinical immunology: principles and practice. (Fifth ed.)*. [St. Louis, Mo.] 2018-01-13. <https://shop.elsevier.com/books/clinical-immunology/rich/978-0-7020-8165-1>.
9. Lu D. Children's immunity at risk. *New Sci*. 2021 May 1;250(3332):8-9. doi: 10.1016/S0262-4079(21)00716-8.
10. Jin X, Ren J, Li R, Gao Y, Zhang H, Li J, Zhang J, Wang X, Wang G. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 28;37:100986. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100986.
11. Alsaeed G, Alsaeed IG, Rizk TM. Upper Respiratory Tract Infections: Hidden Complications and Management Plan. *J Pediatr Neonatal Care*. 2017;7(1):00277. DOI: 10.15406/jpnc.2017.07.00277.
12. de Punder K, Heim C, Wadhwa PD, Entringer S. Stress and immunosenescence: The role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;101:87-100. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.019.
13. Anjum G, Aziz M, Hamid HK. Life and mental health in limbo of the Ukraine war: How can helpers assist civilians, asylum seekers and refugees affected by the war? *Frontiers in Psychology*. 2023;14:1129299. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1129299>.
14. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;4. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100684.
15. Geppé NA, Blokhin BM, Shamsheva OV, Abdrakhmanova ST, Alikhanova KA, Myrzabekova GT. Efficacy and Safety of Ergoferon in Children from 6 Months to 6 Years Old with Acute Respiratory Viral Infections in Contemporary Outpatient Practice: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *Can Respir J*. 2021 Nov 15;2021:5570178. doi: 10.1155/2021/5570178.
16. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. 2017;46(3):350-363. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009.

Отримано/Received 11.01.2025

Рецензовано/Revised 20.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 29.01.2025

Information about authors

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

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

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

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

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

Roman Terletskiy, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nmu.ped4@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0599-6591>

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

Information about funding. There is no financing.

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

I.O. Mityuryayeva-Kornijko¹, Ie.A. Burlaka¹, T.D. Klets¹, O.A. Panchenko², A.V. Kabantseva², R.V. Terletskiy¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Scientific and Practical Medical Rehabilitation and Diagnostic Centre of MHU, Kyiv, Ukraine

Possibilities of rehabilitation of the psychological state of children over 10 years old, suffering from acute respiratory diseases, in conditions of war in Ukraine

Abstract. Background. Stressful conditions in children are often masked as somatic complaints like abdominal pain, cephalgia, and nausea. An increase in these symptoms in stressful situations (for example, before an exam) indicates a possible psychosomatic nature of the complaints. Modern psychophysiological studies confirm that chronic stress leads to dysfunction of the autonomic nervous system, endocrine disorders and, as a result, somatic diseases. Prolonged stress can cause the development or exacerbation of diseases such as hypertension, cardiovascular disorders, diabetes, migraine, headache, respiratory diseases (bronchial asthma, frequent respiratory diseases), pathology of the gastrointestinal tract (ulcer disease, intestinal dysfunction). Stress is a powerful psychobiological factor that can significantly affect a child's physical health. Therefore, early detection and correction of stressful conditions in children is an important task for

preserving their health. This is a challenge for pediatric practice and requires improvement and increasing the effectiveness of rehabilitation measures, development of comprehensive therapeutic approaches. Aim: to increase the effectiveness of rehabilitation and treatment for psychological disorders in children over 10 years old with acute respiratory infections in the conditions of war in Ukraine through comprehensive pharmacological correction with the inclusion of immunocorrective and sedative agents. **Materials and methods.** The study included 123 children aged 10–18 years who during the previous year permanently lived in the territory of Ukraine (Kyiv, Kharkiv, Lviv, Dnipro, Zaporizhzhia, Odesa, Kropyvnytskyi, Vinnytsia, Kryvyi Rih, Zhytomyr, Cherkasy, Poltava, Sumy, Berdychiv, Romny, Bila Tserkva). The study was carried out as part of the program of outpatient observation of children with various acute manifestations of acute respiratory infections

against the background of stress damage to the nervous system due to the war in Ukraine. They took naturopathic drugs with immunocorrective properties: affinity-purified antibodies to human interferon gamma (6 mg), histamine (6 mg) and CD4 (6 mg) — a mixture of homeopathic dilutions C12, C30 and C50 (scheme (1)) or in combination with a sedative: 1) affinity-purified antibodies to human interferon gamma (6 mg), histamine (6 mg) and CD4 (6 mg) — a mixture of homeopathic dilutions C12, C30 and C50 and 2) affinity-purified antibodies to brain-specific protein S100 (3 mg) — a mixture of homeopathic dilutions C12, C30 and C50 (scheme (1+2)). Statistical processing of the results was carried out using GraphPad Prism 9.0 Software for Windows (USA, San Diego, CA). **Results.** A comprehensive therapeutic regimen (1+2) has shown a significantly better effect on stress-related disorders, post-traumatic stress disorder, sleep disturbances, and quality of life. In addition, a more pronounced corrective and rehabilitative

effect of scheme (1+2) was revealed on the indicators of fever, duration of low fever, sore throat, runny nose, symptoms of bronchitis, and manifestations of respiratory infection, assessed according to the Wisconsin Questionnaire. Analysis of satisfaction with the effect of treatment on the Integrative Medicine Outcome Scale during the observation period showed positive results and a high score when evaluated by parents and children. **Conclusions.** Thus, the synergy of rehabilitation for stress-related disorders and acute respiratory infections in school-age children under martial law in Ukraine with the use of immunocorrective and sedative agents has pronounced effects, both early and delayed, a high level of assessment by parents and children aged 10–18 years.

Keywords: rehabilitation; children 10–18 years of age; acute respiratory infections; stress disorders; immunocorrection; sedative therapy; comparison of effectiveness; war in Ukraine; multicenter study; sleep disorders; post-traumatic stress disorder



Диба М.Б.

Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Дебют автоімунного гепатиту у дітей і підлітків з огляду на фенотип захворювання

Резюме. *Актуальність.* Автоімунний гепатит (АІГ) у дітей є рідкісним захворюванням, яке часто супроводжується прогресуванням фіброзу та розвитком цирозу печінки. Різноманітність фенотипів ускладнює своєчасну діагностику та затримує початок терапії. **Мета:** проаналізувати варіанти дебюту АІГ у дітей і підлітків з огляду на фенотип захворювання. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний і проспективний аналіз даних 132 дітей із АІГ, розподілених на чотири фенотипи: АІГ-1, АІГ-2, серонегативний АІГ (СНАІГ) та автоімунний склерозуючий холангіт (АСХ). Аналізували клінічні, лабораторні й імунологічні характеристики дебюту, тривалість діагностики та супутню патологію. **Результати.** АІГ найчастіше дебютував гострим гепатитом із жовтяницею (53 %) або малосимптомним перебігом (28 %). У 73 % дітей був виявлений фіброз 3–4-го ступеня, у 26 % — цироз. АІГ-1 (56 %) характеризувався АНА-позитивністю (80 %), IgG > ВМН (66 %) і високоактивним гепатитом (АЛТ > 10 ВМН у 66 %). АІГ-2 (9 %) характеризувався anti-LKM1 (87,5 %) та anti-LC1 (75 %), IgG > ВМН мали 42 %, у 8 % — дефіцит IgA. АСХ (29 %) асоціювався із запальним захворюванням кишечника (68 %) і мав найвищий індекс ГГТ/АСТ (0,8). СНАІГ (6 %) характеризувався відсутністю антитіл, менш вираженим цитолізом (АЛТ > 10 ВМН у 25 %) і коморбідністю з ювенільним ідіопатичним артритом (25 %). Діагностичний пошук становив 3 місяці (IQR: 1–7) для АІГ-1, тоді як для АІГ-2, АСХ і СНАІГ середня тривалість діагностики становила 12–15 місяців із затримкою понад 2 роки у 50, 24 та 37 % відповідно. **Висновки.** Фенотипи АІГ-2, АСХ і СНАІГ мають неспецифічні клінічні та лабораторні ознаки, які ускладнюють їх своєчасну діагностику та лікування, що є критичним для прогнозу захворювання.

Ключові слова: автоімунний гепатит; автоімунний гепатит 1-го типу; автоімунний гепатит 2-го типу; серонегативний автоімунний гепатит; автоімунний склерозуючий холангіт; діти; діагностика

Вступ

Автоімунний гепатит (АІГ) — це хронічне захворювання печінки у дітей і підлітків, що розвивається внаслідок генетично зумовленої імунної дисрегуляції, яка проявляється під впливом зовнішніх факторів, має агресивний перебіг із ризиком розвитку цирозу печінки, але за умов своєчасної діагностики піддається контролю за допомогою імуносупресивної терапії [1, 2].

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про зростання захворюваності на АІГ за останнє десятиліття, однак у дитячому віці ця патологія належить до орфанних. АІГ вражає переважно дітей старшого віку та підлітків із загальною частотою від 0,23 до 0,85 на 100 000

дітей на рік [2–4]. В Україні даних про поширеність АІГ у відкритих джерелах і статистичних звітах немає.

Основними фенотипами АІГ у дітей є: класичний автоімунний гепатит 1-го типу (АІГ-1), автоімунний гепатит 2-го типу (АІГ-2), серонегативний автоімунний гепатит (СНАІГ), автоімунний склерозуючий холангіт (АСХ) та АІГ у трансплантованій печінці *de novo* [5].

Найпоширенішим фенотипом є АІГ-1, який діагностується більше ніж у 70 % дітей із АІГ. Хоча захворювання може дебютувати у будь-якому віці, найчастіше перші прояви спостерігаються у дітей 6–12 років. Дівчатка хворіють частіше за хлопчиків, що, ймовірно, пов'язано із впливом статевих гормонів на імунну від-

повідь. Баланс між тестостероном і естрогенами відіграє ключову роль у формуванні фенотипу автоімунних захворювань. Тестостерон має імуносупресивний ефект, що може знижувати ризик розвитку АІГ, проте підвищувати схильність до автоімунного ураження жовчних проток. Натомість естрогени, стимулюючи імунну систему, сприяють активації автоімунних механізмів, що збільшує ймовірність розвитку АІГ у дівчаток [6, 7].

За даними літератури, АІГ-2 має більш агресивний перебіг, ніж АІГ-1, часто вражає дітей молодшого віку і становить близько 13–20 % усіх випадків АІГ. Дівчатка хворіють частіше, що відповідає загальній тенденції для АІГ. У разі відсутності своєчасної імуносупресивної терапії захворювання характеризується швидшим прогресуванням до цирозу печінки [3, 7, 8].

СНАІГ трапляється рідше, ніж інші фенотипи (5–10 % дітей із АІГ), є складнішим для діагностики через відсутність специфічних автоантитіл і часто нормальні рівні IgG. Статевий розподіл для цього фенотипу залишається невивченим, оскільки АІГ частіше вражає дівчаток, це може бути релевантним і для СНАІГ. За останніми даними, у період пандемії COVID-19 було зафіксовано зростання випадків СНАІГ у дітей, що, можливо, пов'язано зі змінами в імунній системі після інфекції SARS-CoV-2 [9]. Дослідження показали, що СНАІГ може розвинути як у пацієнтів із гострою інфекцією COVID-19, так і після одужання. Попри складність діагностики, СНАІГ потребує такого ж агресивного лікування, як і серопозитивний АІГ, з метою уникнення прогресування захворювання до цирозу печінки [10–14].

АСХ поєднує ознаки АІГ та первинного склерозуючого холангіту (ПСХ) і зустрічається у 20–49 % осіб із автоімунними захворюваннями печінки. АСХ частіше виявляють у пацієнтів із супутніми запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК). АСХ має тенденцію до агресивного перебігу із вищою потребою в трансплантації печінки порівняно із класичним АІГ [15–17]. Епідеміологічні дані свідчать про низьку поширеність АСХ: 0,1–0,6 випадку на 100 000 дітей у США та Канаді. Захворювання характеризується ураженням печінки та жовчних проток, потребуючи специфічного підходу до діагностики та лікування. Виділяють два варіанти АСХ залежно від автоантитіл: АСХ, асоційований із АІГ-1, та АСХ, асоційований із АІГ-2 [10, 15–18].

Неспецифічні симптоми на початку захворювання та варіативність перебігу значно ускладнюють ранню діагностику АІГ у дітей, що часто призводить до несвоєчасного призначення імуносупресивної терапії. Хоча ESPGHAN та AASLD пропонують уніфіковані рекомендації щодо діагностики та лікування АІГ, їх практичне впровадження залежить від доступності ресурсів, кваліфікації медичних працівників і національних протоколів. Вивчення особливостей перебігу різних фенотипів АІГ є важливим для підвищення ефективності діагностики, лікування та покращення прогнозу пацієнтів. Це підкреслює актуальність проведеного дослідження, спрямованого на аналіз клінічних особливостей фенотипів АІГ у дітей.

Мета: проаналізувати варіанти дебюту АІГ у дітей і підлітків з огляду на фенотип захворювання.

Матеріали та методи

Дослідження включало ретроспективний і проспективний аналіз історій хвороби дітей віком 2–18 років із діагнозами АІГ, АСХ, overlap-синдром (АІГ/ПСХ), які проходили обстеження та лікування у відділенні дитячої гепатології у 2016–2023 рр. Дослідження відповідало Гельсінській декларації та було схвалено Комітетом з етики Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Письмова інформована згода була отримана від батьків усіх пацієнтів.

Діагностика АІГ здійснювалася відповідно до рекомендацій ESPGHAN [7] і включала аналіз анамнезу, клінічного перебігу, результати лабораторних досліджень, ультразвукову візуалізацію органів черевної порожнини, магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ) і гістологічне дослідження біоптатів печінки. Формування гістологічного висновку проводилося з урахуванням консенсусних рекомендацій, розроблених Міжнародною групою патологів щодо діагностичних критеріїв АІГ [7, 19]. Діагноз АСХ встановлювали на підставі наявних ознак АІГ у поєднанні з ураженням жовчних проток, підтвердженням даними МРХПГ та/або гістологічного дослідження [20]. Критерії діагностики обох захворювань оцінювали згідно з рекомендаціями ESPGHAN, де результат ≥ 8 відповідав встановленому діагнозу, а 7 – імовірному. Пацієнти з балом < 7 класифікувалися як такі, що мають підозру на АІГ. У всіх обстежених були виключені вірусні гепатити та спадкові метаболічні захворювання печінки.

Пацієнти були розподілені на 4 групи залежно від фенотипу: АІГ-1, АІГ-2, АСХ, СНАІГ.

Дані, використані у цьому дослідженні, включали демографічні характеристики, анамнез пацієнтів, результати лабораторних досліджень, часовий період від вперше діагностованих патологічних змін печінкових проб до проведення діагностичної біопсії печінки. Лабораторне дослідження включало показники: загального аналізу крові, протромбінового часу або міжнародного нормалізованого співвідношення, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубину, загального білка, альбуміну, загального імуноглобуліну G (IgG), антинуклеарних антитіл (ANA), антитіл до гладеньких м'язів (SMA), антитіл до мікросом печінки/нирок типу 1 (LKM-1), антинейтрофільних/перинуклеарних цитоплазматичних антитіл (ANCA/pANCA) та антитіл до розчинного антигену печінки (LC1). У всіх обстежених був розрахований індекс холестазу (співвідношення ГГТ/АСТ).

Візуальні методи обстеження включали ультразвукове дослідження (УЗД) печінки та селезінки для оцінки стану внутрішньопечінкових і зовнішньопечінкових жовчних шляхів і виявлення ознак портальної гіпертензії. УЗД та еластографія були проведені всім дітям на ультразвуковій системі Aplio i800 (Canon Medical

Systems). МРХПГ проведено у 33 дітей. Діагностичну біопсію печінки проведено у 121 дитини. У 12 дітей біопсія не була виконана через значну коагулопатію. Колоноскопія була проведена у 57 дітей.

Усі діти отримували імуносупресивну терапію: кортикостероїди (преднізолон, початкова доза 1,5–2 мг/кг на добу, максимально 60 мг/добу впродовж 2 тижнів із поступовим зниженням дози до підтримуючої 2,5–5 мг/добу або будесонід 9 мг/добу — 6 міс., підтримуюча доза 6 мг/добу) й азатиоприн до 2 мг/кг на добу або другу лінію терапії — мікофенолату мофетил. Препарати месалазину отримували 29 дітей із 33К. Також усі пацієнти отримували урсодезоксихолеву кислоту в дозуванні 10–20 мг/кг на добу, максимальна доза — 1000 мг/добу.

Статистичні методи. Гіпотезу щодо нормальності розподілу перевіряли за допомогою критерію Колмогорова — Смирнова. Безперервні змінні подано як середнє значення \pm стандартне відхилення (SD) або медіана (Me) з міжквартильним діапазоном між 25-м і 75-м перцентилями (Q25–Q75) залежно від типу розподілу. Для оцінки різниць між середніми значеннями використовували двосторонній t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна — Уїтні та тест Краскела — Уолліса залежно від характеру даних. Частоти порівнювали точним тестом Фішера. Статистичний аналіз проводили у GraphPad Prism 10. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати

Гендерний розподіл серед дітей із різними фенотипами АІГ демонструє переважання дівчат у групах АІГ-1, АІГ-2 та СНАІГ (табл. 1).

Зокрема, у групі АІГ-1 частка дівчат становила 82 %, що є найвищим показником серед усіх фенотипів, хоча різниця не досягала статистичної значущості ($p > 0,05$). На противагу цьому у групі АСХ частка дівчат — 45 % із невеликим переважанням хлопчиків (55 %, $p > 0,05$).

Аналіз віку дебюту захворювання показав, що більшість дітей із різними фенотипами АІГ захворіли у шкільному віці без статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$) (табл. 1). Частка дітей із початком хвороби у віці ≤ 6 років була найвищою у групі СНАІГ (37,5 %), тоді як у групах АІГ-1, АІГ-2 та АСХ цей показник становив 18, 17 і 10,5 % відповідно ($p > 0,05$).

За нашими даними, медіана тривалості захворювання (від дебюту до встановлення діагнозу) у дітей із

АІГ становила 3 місяці (IQR: 1–7,25 місяця; діапазон: 0,5–144 місяці), із суттєвими варіаціями залежно від фенотипу (табл. 1). Найкоротший медіанний інтервал діагностики спостерігався у пацієнтів із АІГ-1 (3 місяці; IQR: 1–6). У 7 дітей (9 %) з АІГ-1 часовий інтервал до встановлення діагнозу був ≥ 24 міс. У групі СНАІГ медіанний інтервал до діагностики становив 4 місяці (IQR: 1–24), однак у 37,5 % ($n = 3$) дітей діагноз встановили пізніше 24 місяців. Найдовші медіанні інтервали діагностики зафіксовано у пацієнтів із АІГ-2 (15 місяців; IQR: 1–33) та АСХ (12 місяців; IQR: 3–36). У групі АІГ-2 50 % ($n = 6$) дітей чекали на діагноз більше 24 місяців ($p = 0,003$ порівняно з АІГ-1). Серед пацієнтів із АСХ у 24 % ($n = 9$) діагноз підтвердили лише через 24 місяці після дебюту захворювання ($p = 0,05$ порівняно з АІГ-1).

АІГ часто асоціюється з іншими автоімунними та спадковими захворюваннями. Найвищу загальну частоту супутньої патології мали діти з АСХ (84 %), із них 68 % припадало на 33К, а 16 % — на інші хвороби (табл. 2).

У групі АІГ-1 супутні захворювання виявлено у 27 % пацієнтів, включно із 3 % із 33К ($p < 0,001$ порівняно із 33К-АСХ). У групі АІГ-2 коморбідність виявлено у 25 % пацієнтів, при цьому дітей із 33К не було ($p < 0,001$ порівняно з АСХ). У групі СНАІГ супутні захворювання діагностовано у 50 % пацієнтів, із яких 12,5 % становили 33К ($p = 0,005$ порівняно з АСХ), а 37,5 % — інші патології. Статистично значущих відмінностей за іншими захворюваннями між групами не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 3).

Найбільш частим коморбідним автоімунним захворюванням у дітей із АІГ-1 був автоімунний тиреоїдит (15 %). У групі АІГ-2 коморбідність включала рідкісні захворювання, як-от дефіцит ІgА (8 %) і гемолітична анемія (8 %). Фенотип СНАІГ характеризувався високою частотою ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) (25 %) і гломерулонефриту (12,5 %).

Частота целиакії та псоріазу у досліджуваній категорії дітей з АІГ була низькою і становила 0,8 % (2 дитини з АІГ-1).

За нашими даними, дебют АІГ у дітей найчастіше представлений гострим гепатитом із жовтяницею (53 %), що є домінуючим клінічним проявом (табл. 4). Малосимптомний перебіг із неспецифічними симптомами (такими як дискомфорт або важкість у правому підберез'ї, артралгії, слабкість, швидка втомлюваність, порушення менструального циклу у дівчаток,

Таблиця 1. Демографічна та клінічна характеристики дітей із різними фенотипами АІГ

| Параметри | АІГ-1, n = 74 | АІГ-2, n = 12 | СНАІГ, n = 8 | АСХ, n = 38 |
|--|----------------|----------------|---------------|----------------|
| Дівчатка, n (%) | 61 (82) | 8 (67) | 5 (62,5) | 17 (45) |
| Вік на момент встановлення діагнозу, роки, mean \pm SD | 10,3 \pm 3,5 | 10,4 \pm 4,5 | 9,3 \pm 4,8 | 11,1 \pm 3,9 |
| ≤ 6 років, n (%) | 13 (18) | 2 (17) | 3 (37,5) | 4 (10,5) |
| Інтервал від дебюту захворювання до встановлення діагнозу, місяці, Me (Q25; Q75) | 3 (1; 6)* | 15 (1; 33) | 4 (1; 24) | 12 (3; 36) |

Примітка: * — $p < 0,0001$ між АІГ-1 та АІГ-2.

шкірні висипання) також становить значну частку (28 %) і не демонструє вірогідної відмінності між фенотипами. Лихоманка у дебюті захворювання відзначалася у 26 % дітей з АІГ, 40 % із яких становили пацієнти з АІГ-2.

Дебют із ЗЗК, виявлений виключно у пацієнтів із АСХ (21 %), підтверджує специфічний зв'язок цього фенотипу із ЗЗК і може слугувати його діагностичним маркером. Прийом медикаментів і ГРВІ часто були присутніми у дебюті АІГ у дітей (18 і 21 % відповідно). Варто зазначити, що ГРВІ як тригер ми не спостерігали у дітей із СНАІГ ($p > 0,05$).

Аналіз клінічних, лабораторних та імунологічних характеристик фенотипів у дебюті АІГ показав певні відмінності у клінічному перебігу різних фенотипів

АІГ (табл. 5). Однак через обмежену вибірку дітей з АІГ-2 та СНАІГ деякі результати не мають статистичної значущості, що диктує необхідність проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

Загальна частота анемії у дебюті АІГ в обстежених хворих становила 37 % (49/132). Найчастіше анемія мала місце у дітей із фенотипом АСХ. Середня концентрація гемоглобіну у дітей із АСХ є найнижчою серед усіх досліджуваних груп ($111 \pm 22,6$ г/л) і є вірогідно нижчою, ніж при АІГ-1 ($p = 0,03$) та АІГ-2 ($p = 0,04$). Помірну анемію (гемоглобін < 100 г/л) вірогідно частіше мали діти з АСХ (16 %) порівняно з АІГ-1 (8 %, $p = 0,035$). Вища частота анемії при АСХ, імовірно, пов'язана з коморбідністю із ЗЗК, яка спостерігалася у 68 % дітей із цим фенотипом.

Таблиця 2. Частота супутніх аутоімунних захворювань, включно із ЗЗК, при різних фенотипах АІГ

| Група | Загальна кількість пацієнтів | Супутні захворювання, n (%) | |
|-------|------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| | | ЗЗК | Інші захворювання |
| АІГ-1 | 74 | 2 (3)* | 18 (24) |
| АІГ-2 | 12 | 0** | 3 (25) |
| АСХ | 38 | 26 (68) | 6 (16) |
| СНАІГ | 8 | 1 (12,5)*** | 3 (37,5) |

Примітки: * – $p < 0,05$ між групами АІГ-1 та АСХ; ** – $p < 0,05$ між групами АІГ-2 та АСХ; *** – $p < 0,05$ між групами СНАІГ та АСХ.

Таблиця 3. Частота супутніх захворювань у дітей із різними фенотипами АІГ, n (%)

| Захворювання | АІГ-1, n = 74 | АІГ-2, n = 12 | АСХ, n = 38 | СНАІГ, n = 8 | Всього, n = 132 |
|--------------------------------|---------------|---------------|-------------|--------------|-----------------|
| Аутоімунний тиреоїдит | 11 (15) | 0 | 2 (5) | 0 | 13 (10) |
| Целіакія | 1 (1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0,8) |
| Псоріаз | 1 (1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0,8) |
| Гемолітична анемія | 1 (1) | 1 (8) | 1 (3) | 0 | 3 (2) |
| Ювенільний ідіопатичний артрит | 1 (1) | 0 | 2 (5) | 2 (25) | 4 (3) |
| Гломерулонефрит | 0 | 0 | 1 (3) | 1 (12,5) | 2 (1,5) |
| Енцефаломіопатія | 0 | 0 | 1 (3) | 0 | 1 (0,8) |
| Іхтіоз | 1 (1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0,8) |
| Дефіцит ІgА | 2 (3) | 1 (8) | 0 | 0 | 3 (2) |

Таблиця 4. Клінічні особливості дебюту та тригерні фактори у дітей із різними фенотипами АІГ, n (%)

| Параметри | АІГ-1, n = 74 | АІГ-2, n = 12 | АСХ, n = 38 | СНАІГ, n = 8 |
|-----------------------------------|---------------|---------------|-------------|--------------|
| Безсимптомна гіпертрансаміназемія | 5 (7) | – | 2 (5) | 1 (12,5) |
| Малосимптомний перебіг | 19 (26) | 3 (25) | 12 (32) | 3 (37,5) |
| Гострий гепатит без жовтяниці | 11 (15) | 2 (17) | 8 (21) | 2 (25) |
| Гострий гепатит із жовтяницею | 43 (58) | 5 (42) | 17 (45) | 5 (62,5) |
| Гостра печінкова недостатність | 4 (5) | 1 (8) | 2 (5) | – |
| Лихоманка | 20 (21) | 5 (42) | 8 (21) | 1 (12,5) |
| Дебют із ЗЗК | – | – | 8 (21) | 0,28 |
| ГРВІ | 19 (26) | 3 (25) | 6 (16) | – |
| Прийом медикаментів | 14 (19) | 1 (8) | 8 (21) | 1 (12,5) |

Показники цитолізу варіювали залежно від фенотипу АІГ. Найвищі концентрації АЛТ та АСТ спостерігалися у групах дітей з АІГ-1 та АІГ-2, проте вірогідних відмінностей між ними не виявлено ($p > 0,05$). У дітей зі СНАІГ концентрації АЛТ та АСТ були найнижчими, що може свідчити про менш виражений ступінь запальної активності у печінці, ймовірно, зумовлений патофізіологічними особливостями цього фенотипу.

ГГТ є важливим маркером холестазу у дітей і є обов'язковим лабораторним дослідженням у дітей з АІГ [7]. Нормальні значення ГГТ (< 50 Од/л) були виявлені у 26 % дітей із АІГ: у 31 % з АІГ-1, у 25 % — з

АІГ-2, у 67 % — із СНАІГ та лише у 14 % — із АСХ. Найвищі рівні ГГТ спостерігалися у дітей із АСХ (203 Од/л, Q25–Q75: 99–371) та АІГ-2 (170 Од/л, Q25–Q75: 64–299), що суттєво перевищувало показники у дітей із СНАІГ (45,5 Од/л, Q25–Q75: 36–63; $p = 0,004$). У групі АІГ-1 незначне підвищення рівня ГГТ (90 Од/л, Q25–Q75: 42,5–144) було зумовлене переважно синдромом цитолізу, а не холестазом. Інформативним показником оцінки холестазу є співвідношення ГГТ/АСТ, яке продемонструвало максимальні значення у дітей із АСХ (0,8, Q25–Q75: 0,3–1,5) порівняно з іншими фенотипами: АІГ-1 (0,2, Q25–Q75: 0,08–1,3), АІГ-2 (0,2,

Таблиця 5. Клінічні, лабораторні й імунологічні характеристики фенотипів у дебюті АІГ у дітей і підлітків

| Параметри | АІГ-1, n = 74 | АІГ-2, n = 12 | СНАІГ, n = 8 | АСХ, n = 38 |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|
| Гемоглобін, Ме \pm SD | 121 \pm 20,3* | 127,4 \pm 21,1** | 122 \pm 20 | 111 \pm 22,6 |
| Анемія, n (%) | 27 (36) | 2 (17) | 2 (25) | 18 (47) |
| < 100 г/л, n (%) | 6 (8)* | 1 (8) | 1 (12,5) | 6 (16) |
| Тромбоцити, Ме (Q25; Q75) | 219,5 (157; 345) | 254,5 (204; 320) | 271 (206; 410) | 240 (156; 411) |
| Тромбоцитопенія (< 150), n (%) | 16 (22) | 1 (8) | – | 5 (13) |
| АЛТ, Ме (Q25; Q75) | 668,5 (271; 966) | 757,5 (331; 1183) | 169 (118; 2197) | 383 (236; 666) |
| АЛТ > 10 ВМН, n (%) | 49 (66) | 9 (75) | 2 (25) | 20 (53) |
| АСТ, Ме (Q25; Q75) | 470,5 (294; 903) | 553 (159; 852) | 140 (87; 1350) | 320 (199; 618) |
| ГГТ, Ме (Q25; Q75) | 90 (42,5; 144)* | 170 (64; 299) | 45,5 (36; 63) *** | 203 (99; 371) |
| ГГТ < 50 Од/л, n (%) | 16/57 (31) | 2/8 (25) | 4/6 (67) | 4/28 (14) |
| ЛФ, Ме (Q25; Q75) | 277,5(190,5; 369) | 310 (187; 358) | 174 (105; 267) | 440 (258; 662) |
| Білірубін, Ме (Q25; Q75) | 42 (22,5; 82) | 36 (14; 63) | 20 (10; 200) | 32 (17; 63) |
| Білірубін, ВМН, n (%) | 54 (73) | 7 (58) | 2 (25) | 21 (55) |
| Загальний білок, г/л | 84,4 \pm 13,3 | 78,2 \pm 9,3 | 78,0 \pm 7,0 | 87,4 \pm 8,9 |
| ГГТ/АСТ, Ме (Q25; Q75) | 0,2 (0,08; 1,3) | 0,2 (0,1; 0,6) | 0,4 (0,2; 1,1) | 0,8 (0,3; 1,5) |
| IgG, г/л, Ме (Q25; Q75) | 20,5 \pm 11,7 | 15,1 \pm 8,0 | 8 (7; 28) | 23,9 (16; 29) |
| IgG > ВМН, n (%) | 49 (66) | 5 (42) | 2 (25) *** | 32 (84) |
| Гамма-глобуліни, % | 34,0 \pm 13,9 | 25,9 \pm 9,0 | 26,1 \pm 11,9 | 33,3 \pm 11,2 |
| ANA > 1 : 20, n (%) | 59 (80) | 10 (83) | – | 30 (79) |
| Anti-LKM-1 > 1 : 10, n (%) | – | 7/8 (87,5) | – | – |
| Anti-LC-1 позитивні, n (%) | – | 6/8 (75) | – | 2/9 (22) |
| pANCA позитивні, n (%) | 2/11 (18) | 1/2 (50) | 1/4 (25) | 13 (34) |
| Фіброз 0–2-го ст., n (%) | 21/70 (30) | 4/11 (36) | 5 (62,5) | 10/38 (26) |
| Фіброз 3–4-го ст., n (%) | 49/70 (70) | 7/11 (64) | 3 (37,5) | 28/38 (73) |
| Цироз печінки, n (%) | 18 (24) | 3 (25) | – | 10 (26) |
| Спленомегалія, n (%) | 42 (62) | 18 (60) | 3 (37,5) | 23 (61) |
| Портальна гіпертензія, n (%) | 16 (24) | 1 (8) | – | 10 (26,3) |
| ВРВС, n (%) | 8 (12) | – | – | 5 (13) |
| 2D-SWE, кПА, Ме (Q25; Q75) | 11 (9; 16) | 10 (8; 17) | 8 (6; 9) | 10,5 (8; 14) |

Примітки: * — $p < 0,05$ між АІГ-1 та АСХ за критерієм U Манна — Уїтні; ** — $p < 0,05$ між АІГ-2 та АСХ за критерієм U Манна — Уїтні; *** — $p < 0,05$ між СНАІГ та АСХ за критерієм U Манна — Уїтні.

Q25–Q75: 0,1–0,6) і СНАІГ (0,4, Q25–Q75: 0,2–1,1). Ці результати підкреслюють важливість оцінки ГГТ та її співвідношення з АСТ для диференціації причин підвищення ГГТ, а саме цитолізу або холестазу, що може допомогти у діагностиці фенотипів АІГ у дітей.

Імуноглобулін G (IgG) є одним із ключових критеріїв діагностики АІГ [7]. У нашому дослідженні 67 % дітей (88/132) мали рівень IgG, що перевищував верхню межу норми (ВМН). Частота IgG > ВМН варіювала між фенотипами: найвищі показники спостерігалися при АСХ (84 %), тоді як СНАІГ характеризувався найнижчою частотою (25 %), що відповідає серонегативному характеру цього фенотипу. У групах АІГ-1 та АІГ-2 рівень IgG > ВМН спостерігався у 66 і 42 % дітей.

Антинуклеарні антитіла (ANA) є типовими для АІГ і були виявлені у 80 % дітей із АІГ-1, у 83 % з АІГ-2 та у 79 % з АСХ у дебюті захворювання, що підтверджує їх діагностичну значущість для цих фенотипів. У пацієнтів із СНАІГ ANA були негативними. Антитіла anti-LKM-1 та anti-LC-1, які є діагностичними для АІГ-2, виявлялися із частотою 87,5 та 75 % відповідно. У жодній іншій групі ці антитіла не спостерігалися, за винятком рідкісних випадків позитивності anti-LC-1 (22 %) у пацієнтів із АСХ, яких можна віднести до фенотипу АСХ 2-го типу. Антитіла рANCA були досліджені у 13 % (n = 17) дітей із АІГ, переважна більшість яких мала фенотип АСХ (n = 13). Це відповідає їхньому застосуванню у клінічній практиці як маркера при підозрі на АСХ або супутні ЗЗК. При АСХ позитивні рANCA мали 34 % дітей. Однак слід зазначити, що серед невеликої кількості обстежених дітей з АІГ-1, АІГ-2 і СНАІГ позитивні рANCA мали 18 % (2/11), 50 % (1/2) і 25 % (1/4) дітей відповідно. Однак ці дані слід інтерпретувати з обережністю через обмежену вибірку у відповідних групах.

За даними проведеного гістологічного дослідження біоптатів печінки, виражений фіброз (F3–F4 за шкалою Metavir) встановлено у 73 % (87/120) дітей із АІГ, з них у 26 % (31/120) на момент встановлення діагнозу виявлено цироз печінки. Хоча вірогідних відмінностей у частоті фіброзу та цирозу печінки між різними фенотипами АІГ не виявлено, жодна дитина зі СНАІГ не мала цирозу печінки або проявів портальної гіпертензії. Це може свідчити про потенційно сприятливіший перебіг цього фенотипу в дитячому віці.

Обговорення

АІГ у дітей є гетерогенним захворюванням із чотирма основними фенотипами. Найпоширенішим є АІГ-1 (56 %), тоді як АІГ-2, СНАІГ і АСХ зустрічалися у 9, 6 і 29 % випадків відповідно. Частота АІГ-2 у нашому дослідженні (9 %) була значно нижчою за дані літератури, де вона досягає 30 % [7, 21]. Це може пояснюватися неповним обстеженням на рекомендований спектр автоантитіл: у 52 % дітей з АІГ не було інформації про визначення антитіл до LKM-1 у дебюті захворювання.

Більшість дітей із різними фенотипами АІГ захворіли у шкільному віці, без статистично значущих відмінностей між групами (p > 0,05). Це може свідчити про роль гормональних змін у період статевого дозріван-

ня як тригерного фактора розвитку АІГ. Частка дітей із початком хвороби у віці ≤ 6 років була найвищою у групі СНАІГ (37,5 %), тоді як у групах АІГ-1, АІГ-2 та АСХ цей показник становив 18, 17 і 10,5 % відповідно, p > 0,05.

АІГ частіше діагностували у дівчат, які становили 73 % усіх обстежених. Найвищу частку дівчат зафіксовано у групі АІГ-1 (82 %), що відповідає превалюванню жіночої статі при автоімунних захворюваннях. У групах АІГ-2 та СНАІГ дівчата також домінували (67 і 62,5 % відповідно). Водночас для АСХ характерною була незначна перевага хлопчиків (55 %), що є відмінною рисою цього фенотипу [23].

За нашими даними, медіана тривалості захворювання (від дебюту до встановлення діагнозу) у дітей із АІГ становила 3 місяці (IQR: 1–7,25 місяці; діапазон: 0,5–144 місяці), із суттєвими варіаціями залежно від фенотипу (табл. 1). Найкоротший медіанний інтервал діагностики спостерігався у пацієнтів із АІГ-1 (3 місяці; IQR: 1–6). У 7 дітей (9 %) з АІГ-1 часовий інтервал до встановлення діагнозу був ≥ 24 міс. У групі СНАІГ медіанний інтервал до діагностики становив 4 місяці (IQR: 1–24), однак у 37,5 % (n = 3) дітей діагноз встановили пізніше 24 місяців. Найдовші медіанні інтервали діагностики зафіксовано у пацієнтів із АІГ-2 (15 місяців; IQR: 1–33) та АСХ (12 місяців; IQR: 3–36). У групі АІГ-2 50 % (n = 6) дітей чекали на діагноз більше 24 місяців (p = 0,003 порівняно з АІГ-1). Серед пацієнтів із АСХ у 24 % (n = 9) діагноз підтвердили лише через 24 місяці після дебюту захворювання (p = 0,05 порівняно з АІГ-1).

Аналіз часових інтервалів між дебютом захворювання та встановленням діагнозу АІГ показав, що медіанний час для всієї когорти дітей становив 6,7 місяця, проте цей показник суттєво варіював залежно від фенотипу. Найкоротший діагностичний період був у пацієнтів із АІГ-1, що, ймовірно, відображає кращу обізнаність лікарів щодо клінічних і лабораторних характеристик цього фенотипу. Лише 9 % дітей із АІГ-1 мали затримку діагностики понад 24 місяці. У пацієнтів зі СНАІГ, АІГ-2 та АСХ спостерігався значно триваліший діагностичний пошук: у 37,5; 50 і 24 % дітей відповідно встановлення діагнозу перевищувало 24 місяці. Така затримка може бути зумовлена менш специфічними клінічними проявами, а також недостатньою обізнаністю лікарів щодо особливостей цих фенотипів. Зокрема, відсутність специфічних автоантитіл при СНАІГ, необхідність додаткових маркерів (наприклад, anti-LKM1, LC-1) для діагностики АІГ-2 та дебют із ЗЗК при АСХ можуть ускладнювати своєчасну діагностику. Наші дані узгоджуються зі світовими дослідженнями, які демонструють, що середній час до встановлення діагнозу АІГ становить від 2 до 8 місяців залежно від регіону й особливостей системи охорони здоров'я з більш тривалим діагностичним пошуком для АІГ-2 та АСХ [21]. Mask et al. (2018) також зазначають, що час до встановлення діагнозу залежить від доступності специфічних імунологічних тестів, а також від інформованості лікарів про рідкісні фенотипи, зокрема СНАІГ і АСХ. Вдосконалення діагностичних алго-

ритмів, розробка стандартизованих підходів до ранньої диференційної діагностики та поліпшення доступу до спеціалізованих лабораторних досліджень можуть значно скоротити час до встановлення діагнозу, особливо у групах із АІГ-2, СНАІГ і АСХ. Це сприятиме поліпшенню прогнозу пацієнтів і зниженню ризику виникнення ускладнень.

АІГ у обстежених дітей характеризувався високою частотою супутньої аутоімунної патології, яка спостерігалася у 42 % випадків, що узгоджується з результатами досліджень [24]. Найбільш частою супутньою аутоімунною патологією у дітей із АІГ-1 був аутоімунний тиреоїдит (15 %), що може бути пов'язано зі спільними генетичними HLA-асоціаціями (HLA-DR3, HLA-DR4), характерними як для АІГ-1, так і для АІТ. Натомість АІГ-2 асоціюється з алелем HLA-DR7, який має зв'язок із іншими аутоімунними захворюваннями, як-от целіакія та псоріаз. Відсутність АІТ у групах АІГ-2, АСХ та СНАІГ (0 %, 5 %, 0 %) може свідчити про відмінності у генетичній схильності й імунологічних механізмах, характерних для цих фенотипів. У пацієнтів із АІГ-2 коморбідність включала такі рідкісні стани, як дефіцит IgA (8 %) і гемолітична анемія (8 %), що може відображати специфічні особливості імунної дизрегуляції. За даними Giordina Mieli-Vergani (2009) [21, 23], селективний дефіцит IgA у дітей з АІГ-2 зустрічається значно частіше (45 %) порівняно з АІГ-1 (8 %) та АСХ (5 %). Водночас даних про частоту гемолітичної анемії у пацієнтів з АІГ-2 ми не знайшли. Ці спостереження підкреслюють важливість комплексного підходу до діагностики та лікування АІГ з урахуванням супутньої патології, що може впливати на прогноз і терапевтичну тактику. Діти зі СНАІГ демонстрували унікальний профіль супутньої аутоімунної патології. Висока частота ЮІА (25 %) і гломерулонефриту (12,5 %) вказує на системний характер аутоімунної дизрегуляції при цьому фенотипі, проте для детальнішого розуміння цих асоціацій необхідні подальші дослідження, оскільки ми не знайшли відповідної інформації у наукових джерелах.

Целіакія часто асоціюється з АІГ, її частота може сягати 10 % [24, 25]. У нашому дослідженні целіакія була діагностована лише у 0,8 % дітей з АІГ, що може свідчити про недостатню настороженість щодо цього захворювання як коморбідної патології, особливо за відсутності класичних проявів.

АІГ може бути спровокований різноманітними тригерами, зокрема вірусними інфекціями (SARS-CoV-2, EBV, вірусами гепатиту А, В, С), медикаментами (НПЗП, інтерферонами, статинами, антибіотиками, біологічними препаратами), гормональними змінами та токсичними речовинами [23, 25]. У нашому дослідженні було оцінено роль перенесених ГРВІ, включно із SARS-CoV-2, та застосування антибіотиків і антигельмінтних препаратів, які не зазначені як типові тригери АІГ. Отримані результати показали, що медикаменти та ГРВІ часто фігурували у дебюті АІГ у дітей (18 і 21 % відповідно). Однак їх роль як тригерів є дискусійною, оскільки ці фактори могли бути випадковим збігом, що сприяв діагностиці АІГ. ГРВІ як тригер не спостерігали у дітей зі СНАІГ ($p > 0,05$). Водночас, за

даними літератури, СНАІГ може розвиватися під час гострої інфекції COVID-19 або у період після одужання [12, 13]. У нашій вибірці подібного зв'язку не виявлено, що може бути пов'язано з обмеженою кількістю випадків або відмінностями у часових рамках аналізу.

Загальна частота анемії серед дітей із АІГ становила 37 %, що відповідає світовим даним, за якими частота анемії у цього контингенту хворих коливається від 30 до 40 % [8]. Найвищу частоту анемії та найнижчий середній рівень гемоглобіну ми виявили у дітей із фенотипом АСХ. Вищий ризик анемії при АСХ може бути зумовлений хронічним запаленням, мальабсорбцією заліза та іншими ускладненнями, пов'язаними із ЗЗК. Показники цитолізу (АЛТ, АСТ) значно варіювали залежно від фенотипу АІГ. Найвищі значення трансаміназ спостерігалися у групах АІГ-1 та АІГ-2, що відповідає літературним даним і свідчить про виражену запальну активність. У пацієнтів зі СНАІГ ці показники були найнижчими, що узгоджується з даними про нижчу імунну активність при СНАІГ. Рівень ГГТ значно варіював залежно від фенотипу. Найвищі значення ГГТ зафіксовано у дітей із АСХ (203 Од/л; Q25–Q75: 99–371), що відображає ураження жовчних проток при цьому фенотипі. У пацієнтів із АІГ-1 та АІГ-2 підвищення ГГТ, ймовірно, зумовлено цитолізом і не досягало рівнів, характерних для АСХ. ГГТ є важливим маркером для диференціації АСХ від класичних фенотипів АІГ. Співвідношення ГГТ/АСТ продемонструвало найвищі значення у групі пацієнтів із АСХ (0,8; Q25–Q75: 0,3–1,5), що підтверджує його значущість як діагностичного маркера для оцінки холестазу відповідно до міжнародних рекомендацій [17]. Високий рівень цього показника підкреслює його корисність у розмежуванні фенотипів АІГ і визначенні ступеня ураження жовчних проток.

У 73 % дітей із АІГ вже на момент дебюту захворювання виявлено виражений фіброз (F3–F4), а у 26 % — цироз печінки. Така висока частота тяжких стадій ураження печінки, ймовірно, зумовлена малосимптомним перебігом захворювання або значною затримкою у встановленні діагнозу. Ці результати узгоджуються з даними літератури [26], які вказують на аналогічні труднощі у ранньому виявленні АІГ у дітей. Вони також акцентують увагу на критичній важливості своєчасної діагностики для запобігання подальшому прогресуванню фіброзу та розвитку цирозу.

Аналіз частоти виявлення аутоантитіл при різних фенотипах АІГ демонструє ключові особливості, які відповідають сучасним діагностичним підходам і підтверджують значення цих маркерів у диференційній діагностиці. Антинуклеарні антитіла (ANA), типові для АІГ, виявлялися у 80 % дітей із АІГ-1 та у 83 % із АІГ-2 у дебюті захворювання, що підкреслює їх важливість як діагностичного критерію для цих фенотипів. Це узгоджується з даними Mieli-Vergani et al. [7], які відзначають високу чутливість ANA при АІГ-1 (75–85 %) та АІГ-2 (80–90 %) у дітей. У пацієнтів із СНАІГ ANA, як і інші досліджені антитіла, не виявляли, що є визначальною ознакою цього фенотипу. Відсутність аутоантитіл у пацієнтів із СНАІГ відповідає характеристи-

кам, наведеним у дослідженнях Maggiore et al. [13], які підкреслюють складність діагностики цього фенотипу через відсутність специфічних маркерів і залежність від клінічних та гістологічних даних. У групі ACX ANA позитивність спостерігалася у 79 % випадків, що відображає його зв'язок із АІГ. Подібні результати описані у дослідженні Mack et al. [23], де відзначено, що ANA-позитивність при ACX може сягати 70–80 %. Антитіла anti-LKM-1 та anti-LC-1, діагностичні для АІГ-2, виявлялися із частотою 87,5 і 75 % відповідно, що відповідає даним Sokollik et al. [3], які підкреслюють високу специфічність цих маркерів для АІГ-2. У жодній іншій групі ці антитіла не спостерігалися, за винятком рідкісних випадків позитивності anti-LC-1 (22 %) у пацієнтів із ACX. Така позитивність, імовірно, стосується пацієнтів із фенотипом ACX 2-го типу (2 дитини з 9 обстежених), який частково перетинається з характеристиками АІГ-2. Антитіла рANCA виявлялися найчастіше у групі ACX (34 %), що узгоджується з їх використанням у клінічній практиці при підозрі на ACX або ЗЗК. Варто зазначити, що рANCA не є обов'язковими для діагностики АІГ відповідно до європейських (ESPGHAN) та американських (AASLD) рекомендацій. Однак їхнє визначення може бути корисним у складних випадках, особливо для диференційної діагностики при супутніх патологіях [7, 23]. Слід також зазначити, що не всі пацієнти у нашому дослідженні були обстежені на повний спектр аутоантитіл. Це зумовлено високою вартістю тестів і клінічною практикою, яка передбачає їх призначення лише за наявності специфічних показань або підозри на конкретний фенотип.

Висновки

Фенотипи АІГ у дітей відзначаються значною гетерогенністю, кожен із них має унікальні клінічні, лабораторні й імунологічні характеристики. Варіативність проявів при АІГ-2, ШНАІГ та ACX створює значні діагностичні виклики, які потребують підвищеної настороженості лікарів для запобігання помилкам у діагностиці. Забезпечення доступу до сучасних діагностичних методів, таких як імунологічні тести, біопсія печінки з гістологічним дослідженням, МРХПГ та колоноскопія, є критично важливим для скорочення часу діагностичного пошуку всіх фенотипів АІГ у дітей. Розширення знань щодо фенотипів АІГ сприятиме індивідуалізації діагностичного підходу, що дозволить своєчасно призначити імуносупресивну терапію, знизити ризик ускладнень і значно покращити довгостроковий прогноз для пацієнтів.

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

Інформація про фінансування. Робота є фрагментом науково-дослідних робіт за бюджетним фінансуванням: 2016–2018 рр. «Дослідження ролі вітаміну D залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей», № державної реєстрації: 01.16U001202; 2019–2021 рр. «Досліджен-

ня ролі вітаміну D залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей», № державної реєстрації: 01.16U001202; 2021–2022 рр. «Оптимізувати методи профілактики і корекції недостатності та дефіциту вітаміну D у здорових дітей з груп ризику та при ревматичних хворобах і хронічних гепатитах», № державної реєстрації: 01.16U001202.

Подяки. Автор висловлює щирі подяки керівнику відділення хвороб печінки з референтним центром рідкісних (орфанних) захворювань печінки у дітей, професору Березенко В.С. за неоціненну допомогу в рецензуванні статті. Також дякую співробітникам відділення — Михайлюк Х.З., Ткалик О.М., Безпалій А.В. та Кречко Я.В. за активну участь і підтримку у зборі інформації для проведення дослідження.

Список літератури

1. Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D. HLA, gut microbiome and hepatic autoimmunity. *Front Immunol.* 2022;13:980768. doi: 10.3389/fimmu.2022.980768.
2. Nastasio S, Mosca A, Alterio T, Sciveres M, Maggiore G. Juvenile Autoimmune Hepatitis: Recent Advances in Diagnosis, Management and Long-Term Outcome. *Diagnostics.* 2023;13:2753. doi: 10.3390/diagnostics13172753.
3. Sokollik C, McLin VA, Vergani D, Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G. Juvenile autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018;95:69–76. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.007.
4. Sutton H, Tayler R, Chalmers I, Cowieson J, Fraser K, Henderson P, et al. The Epidemiology of Pediatric Autoimmune Hepatitis in Scotland. *JPGN Rep.* 2022;3:e223–e223. doi: 10.1097/pg9.0000000000000223.
5. Volk ML, Reau N. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: A Patient-Friendly Summary of the 2019 AASLD Guidelines. *Clin Liver Dis.* 2021;17:85–9. doi: 10.1002/cld.1080.
6. Floreani A, Gabbia D, Martin SD. Are Gender Differences Important for Autoimmune Liver Diseases? *Life.* 2024;14:500. doi: 10.3390/life14040500.
7. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsöfi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:345–60. doi: 10.1097/mpg.0000000000001801.
8. Roepe IG, Vierling JM, Goss JA, Miloh T. Presentation and Outcomes of Autoimmune Hepatitis Type 1 and Type 2 in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72:101–7. doi: 10.1097/mpg.0000000000002892.
9. Lee HE, Zhang J, Wilhelm AB, Stevenson HL, Merwat S. Seronegative Autoimmune Hepatitis: A Rare Manifestation of COVID-19. *Cureus.* 2023;15:e45688. doi: 10.7759/cureus.45688.
10. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2023;77:659–702. doi: 10.1002/hep.32771.
11. Sierra R, Marenco-Flores A, Alsaqa M, Barba R, Cuellar-Lobo M, Barberan C, et al. Autoimmune Hepatitis Management: Recent Advances and Future Prospects. *Livers.* 2024;4:240–52. doi: 10.3390/livers4020017.
12. Schmutz M, Chartier S, Leblanc T, Mussini C, Gardin A, Gonzales E, et al. Increased incidence of seronegative autoimmune hepatitis in children during SARS-CoV-2 pandemic period. *Front Immunol.* 2024;15:1445610. doi: 10.3389/fimmu.2024.1445610.

13. Maggiore G, Socie G, Sciveres M, Roque-Afonso AM, Nastasio S, Johanet C, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Dig Liver Dis.* 2016;48:785-91. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.015.
14. Khedr MA, Salem TA, Boghdadi GM, Elharoun AS, El-Shahaway AA, Atallah HR, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children. *Wien Klin Wochenschr.* 2022;134:195-201. doi: 10.1007/s00508-021-01907-x.
15. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis in Children and Adolescents. *Fetal Pediatr Pathol.* 2014;33:202-9. doi: 10.3109/15513815.2014.898721.
16. Fagundes EDT, Ferreira AR, Hosken CC, Queiroz TCN. Primary Sclerosing Cholangitis in Children and Adolescents. *Arq Gastroenterol.* 2017;54:286-91. doi: 10.1590/s0004-2803.201700000-50.
17. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing Cholangitis in Children and Adolescents. *Clin Liver Dis.* 2016;20:99-111. doi: 10.1016/j.cld.2015.08.008.
18. Stevens JP, Gupta NA. Recent Insights into Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2022;26:489-519. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.009.
19. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, Clouston AD, Dienes HP, Jain D, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group. *Liver Int.* 2022;42:1058-69. doi: 10.1111/liv.15217.
20. Cazzagon N, Sarcognato S, Catanzaro E, Bonaiuti E, Peviani M, Pezzato F, et al. Primary Sclerosing Cholangitis: Diagnostic Criteria. *Tomography.* 2024;10:47-65. doi: 10.3390/tomography10010005.
21. Ludz C, Stirnimann G, Semela D, Mertens J, Kremer AE, Sinreich MF, et al. Epidemiology, clinical features and management of autoimmune hepatitis in Switzerland: a retrospective and prospective cohort study. *Swiss Med Wkly.* 2023;153:40102. doi: 10.57187/smw.2023.40102.
22. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3360-7. doi: 10.3748/wjg.14.3360.
23. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72:671-722. doi: 10.1002/hep.31065.
24. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:1175-9. doi: 10.1097/meg.0000000000000424.
25. Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ.* 2023;380:e070201. doi: 10.1136/bmj-2022-070201.
26. Ramonet M, Ramirez-Rodriguez N, Chávez FA, Arregui MC, Boldrini G, Osorio VB, et al. Autoimmune hepatitis in pediatrics, a review by the Working Group of the Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120:281-7. doi: 10.5546/aap.2022.eng.281.

Отримано/Received 02.11.2024

Рецензовано/Revised 20.12.2024

Прийнято до друку/Accepted 02.01.2025

Information about author

Maryna Dyba, PhD in medicine, Senior Research Fellow at the Department of Hepatology and Comorbidities in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: marina_dyba@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-9463-7867

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

Information about funding. This work is a fragment of research projects funded by the state budget: 2016–2018: "Study of vitamin D-dependent mechanisms in the development of adaptive capacities of the body during critical periods of childhood and the pathogenesis of chronic somatic pathology in children", State Registration Number: 01.16U001202; 2019–2021: "Study of vitamin D-dependent mechanisms in the development of adaptive capacities of the body during critical periods of childhood and the pathogenesis of chronic somatic pathology in children", State Registration Number: 01.16U001202; 2021–2022: "Optimization of methods for prevention and correction of vitamin D deficiency and insufficiency in healthy children at risk and in those with rheumatic diseases and chronic hepatitis", State Registration Number: 01.16U001202.

M.B. Dyba

State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Onset of autoimmune hepatitis in children and adolescents considering disease phenotypes

Abstract. Background. Autoimmune hepatitis (AIH) in children is a rare but severe condition often associated with rapid progression of fibrosis and the development of cirrhosis. The diversity of phenotypic presentations complicates timely diagnosis and delays the initiation of treatment. The study aimed to analyze the patterns of AIH onset in children and adolescents, considering its phenotypes. **Materials and methods.** This retrospective study analyzed data from 132 children with AIH classified into four phenotypes: AIH-1, AIH-2, seronegative AIH (SN-AIH), and autoimmune sclerosing cholangitis (ASC). Clinical, laboratory, and immunological features of the onset, diagnostic timelines, and comorbidities were assessed. **Results.** AIH most often began as acute hepatitis with jaundice (53 %) or with a subclinical course (28 %). Fibrosis stages 3–4 affected 73 % of children, and 26 % had cirrhosis. AIH-1 (56 %) was characterized by antinuclear antibody positivity (80 %), immunoglobulin G > upper limit of normal (ULN) (66 %), and acute hepatitis (alanine aminotransferase (ALT) > 10 ULN in 66 % of cases). AIH-2 (9 %) was

characterized by the presence of anti-LKM1 (87.5 %) and anti-LC1 (75 %), with immunoglobulin G > ULN in 42 % and IgA deficiency in 8 % of children. ASC (29 %) was associated with inflammatory bowel disease (68 %) and the highest gamma-glutamyl transferase/aspartate aminotransferase ratio (0.8). SN-AIH (6 %) was characterized by the absence of autoantibodies, less significant cytolysis (ALT > 10 ULN in 25 %), and comorbidity with juvenile idiopathic arthritis in 25 % of cases. Diagnostic search averaged 3 months (interquartile range 1–7) for AIH-1, while for AIH-2, ASC, and SN-AIH, it required 12–15 months, with delays exceeding 2 years in 50, 24, and 37 % of cases, respectively. **Conclusions.** AIH-2, ASC, and SN-AIH phenotypes exhibit nonspecific clinical and laboratory features, which complicate their timely diagnosis and treatment that is crucial for disease prognosis.

Keywords: autoimmune hepatitis; autoimmune hepatitis type 1; autoimmune hepatitis type 2; seronegative autoimmune hepatitis; autoimmune sclerosing cholangitis; children; diagnosis

The importance of some specific proteins in the pathogenesis and diagnosis of diabetic peripheral polyneuropathy in children

Abstract. Background. Considering that most diagnostic tests for diabetic peripheral polyneuropathy (DPN) are not suitable for use in childhood, resulting in low diagnostic accuracy of this complication, there is a need to identify reliable and simple markers for early detection and monitoring of diabetic polyneuropathy progression in children. **Purpose:** to study the content of fetuin A, gamma-aminobutyric acid (GABA), S100 protein and copeptin in the blood serum of children with type 1 diabetes mellitus and determine their role in the development of diabetic peripheral polyneuropathy. **Materials and methods.** We examined 63 children with type 1 diabetes aged 10 to 17 years. Group 1 included 26 patients without signs of neuropathy, group 2 consisted of 37 patients with diabetic peripheral polyneuropathy. The control group included 29 children representative in terms of age and gender without carbohydrate metabolism disorders. The serum levels of fetuin A, gamma-aminobutyric acid, S100 protein, and copeptin were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial kits. **Results.** It has been proven that in children with type 1 diabetes who did not have DPN, there was a 1.6-fold increase in fetuin A and a 2.4-fold increase in GABA compared to the control group ($p < 0.05$). With the development of DPN, there was a decrease in both fetuin A and GABA. A significant statistical increase in the serum level of S100 and copeptin was found in children with DPN, while in the group without signs of DPN, their values did not statistically differ from the control group ($p > 0.05$). An increase in the severity of neurological deficit was inversely related to the level of fetuin A ($r = -0.40$; $p < 0.05$) and GABA ($r = -0.45$; $p < 0.05$) and positively correlated with the serum content of S100 protein ($r = 0.66$; $p < 0.05$) and copeptin ($r = 0.68$; $p < 0.05$). **Conclusions.** A comprehensive study of fetuin, GABA, S100 protein and copeptin can act as an additional objective marker for the development of DPN in children with type 1 diabetes mellitus and will allow for the objectification and improvement of the diagnosis of this complication. **Keywords:** diabetes mellitus; neurological condition; diabetic neuropathies; biomarkers; fetuin A; GABA; S100 proteins; copeptin; children

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a common disease worldwide, including among children. Currently, about 425 million patients suffer from DM, and the prevalence of this disease is rapidly increasing every year. According to forecasts, the number of patients with DM may reach 640 million by 2040 [1]. DM has attracted much attention because of multi-organ complications leading to premature loss of function and increased mortality [2]. Among them, neurodegenerative complications of DM, which include diabetic neuropathy, have recently become the focus of intensive research [3].

Despite the availability of tools for the diagnosis of diabetic neuropathy (nerve conduction study, punch biopsy, quantitative sudomotor axon reflex test, corneal confocal microscopy) [4], most of them are time-consuming, poorly accessible, and unsuitable for use in childhood due to invasiveness and painfulness. Therefore, the diagnosis of distal diabetic polyneuropathy is often delayed due to the shortage of early diagnostic tests. The presented data indicate the need to search for diagnostic and prognostic biomarkers of this complication of diabetes in children that provide results in a short time, while remaining a minimally invasive and

accessible [5]. The results of measuring the levels of several specific proteins in the blood serum in diabetic peripheral polyneuropathy (DPN) can help identify the disease even before the first symptoms appear and prescribe appropriate treatment. This is a particularly important task, since treatment in most cases is effective only at the earliest stages of pathological changes.

Purpose: to study the content of fetuin A, gamma-aminobutyric acid (GABA), S100 protein and copeptin in the blood serum of children with type 1 diabetes mellitus and to determine their role in the development of diabetic peripheral polyneuropathy.

Materials and methods

The study included 63 children with type 1 diabetes mellitus aged 10 to 17 years, with an average of 13.52 ± 0.26 years, who were divided into 2 groups. Group 1 included 26 patients (mean age 13.24 ± 0.37 years) without signs of neuropathy, group 2 — 37 patients (mean age 14.19 ± 0.35 years) with diabetic peripheral polyneuropathy. The control group consisted of 29 children representative in terms of age and gender without carbohydrate metabolism disorders.

Inclusion criteria: consent of the patient and his parents to participate in the study; the absence of ketoacidosis or signs of hypoglycemia (the maximum fasting blood glucose level on the day of the study did not exceed 10.5 mmol/l, and the minimum blood glucose level was 5.7 mmol/l). Exclusion criteria: lack of consent to participate in the study; the presence of acute inflammatory processes or congenital malformations in the stage of decompensation.

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 children with type 1 diabetes mellitus received basal-bolus insulin therapy that meets modern requirements for the management of patients with type 1 diabetes mellitus [6].

The presence and extent of diabetic peripheral polyneuropathy were assessed by the severity of symptoms using the Clinical Neurological Examination [7] and the pediatric-modified Total Neuropathy Score [8]. All studies were conducted in a quiet room with a stable temperature (20–22 °C).

All the following enzyme immunoassays were performed at the educational medical laboratory center of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Head of the Center Doctor of Medical Sciences, Professor R.A. Shcherbina).

The content of γ -aminobutyric acid in the blood serum was assessed using commercial *in vitro* GABA ELISA kit (Immundiagnostik AG, Germany). The level of fetuin A was studied by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial Human FETUA (Fetuin A) ELISA Kit (Elabscience, USA). The levels of copeptin and S100 protein in the blood serum were also determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the Copeptin (Human) EIA Kit and CanAg S100 EIA Kit manufactured by Phoenix and Fujirebio Diagnostics AB (Sweden), respectively.

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 verification of the conformity of the type of distribution of features to the law of normal distribution using the Shapiro-Wilk asymmetry test. With a normal distribution of features, the arithmetic mean (M), standard deviation (σ), average errors (m) and standardized deviation were determined. The relationship between the indicators was estimated using the methods for calculating the Pearson correlation coefficient. The statistical significance of the differences in the results obtained for different groups was determined by the Student's t-test. Differences for small samples were evaluated using the nonparametric Mann-Whitney U test. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

When planning the research, permission was obtained from the regional commission on bioethics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. All procedures conducted with children were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee, the 1964 Declaration of Helsinki and its amendments, or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all study participants and their legal guardians.

Results

According to the results of the study, children with diabetes, who did not have DPN, had an increase in the content of fetuin A by 1.6 times and GABA by 2.4 times compared to the control group ($p < 0.05$) (Table 1).

As can be seen from Table 1, with the development of DPN, there was a decrease in both fetuin A and GABA levels, but their content in the blood serum of children in group 2 remained statistically higher compared to the control group ($p < 0.05$). We also found a significant statistical increase in the serum content of S100 and copeptin of children with DPN, while in the group without signs of DPN,

Table 1. The content of biochemical markers in the blood serum of children with type 1 diabetes mellitus depending on the presence of diabetic peripheral polyneuropathy ($M \pm m$)

| Indicator | DM without neuropathy, n = 26 | DM with neuropathy, n = 37 | Control group, n = 29 |
|-------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Fetuin A, ng/mL | 201.38 ± 16.18^1 | $143.68 \pm 2.96^{1,2}$ | 128.13 ± 2.31 |
| GABA, μ mol/L | 1.00 ± 0.08^1 | $0.60 \pm 0.03^{1,2}$ | 0.42 ± 0.03 |
| S100, ng/mL | 41.31 ± 5.38 | $57.69 \pm 2.21^{1,2}$ | 42.20 ± 4.70 |
| Copeptin, ng/mL | 0.12 ± 0.01 | $0.23 \pm 0.02^{1,2}$ | 0.14 ± 0.01 |

Notes: ¹ — $p < 0.05$ compared the control group; ² — $p < 0.05$ compared to children with DM without neuropathy.

their values did not statistically differ from the control group ($p > 0.05$).

The conducted correlation analysis in children with type 1 diabetes showed that the total score on the pediatric-modified Total Neuropathy Score was inversely related to the level of fetuin A ($r = -0.40$; $p < 0.05$) and GABA ($r = -0.45$; $p < 0.05$) and positively correlated with the serum content of S100 protein ($r = 0.66$; $p < 0.05$) and copeptin ($r = 0.68$; $p < 0.05$) (Fig. 1, A-D). That is, an increase in the severity of neurological disorders was accompanied by a low multi-directional change in the studied parameters.

Fetuin A and GABA demonstrated statistically significant negative correlation with disease duration ($r = -0.38$; $p < 0.05$ and $r = -0.41$; $p < 0.05$, respectively) and HbA1c ($r = -0.34$; $p < 0.05$ and $r = -0.32$; $p < 0.05$). S100 protein and copeptin levels increased with increasing diabetes duration ($r = +0.31$; $p < 0.05$ and $r = +0.33$; $p < 0.05$, respectively) and worsening glycemic control ($r = +0.34$; $p < 0.05$).

At the next stage of our work, we assessed the content of biochemical markers in the blood serum of children with diabetes mellitus depending on the severity of neurological disorders. The results obtained are presented in Table 2.

The evaluation of the data obtained showed the presence of changes in the level of biochemical markers depending on the severity of neurological disorders. Thus, in the absence of signs of neuropathy, the content of fetuin A and GABA exceeded the normative data by more than 3σ deviations, while the content of S100 and copeptin were within 1σ . In the presence of neurological disorders, there was a decrease in the serum content of fetuin A and GABA compared to the group of patients without neuropathy, and it progressed when the neurological deficit increased. In children, in whom 1–2 types of disorders were registered, these indicators remained significantly higher than in the control group ($p < 0.05$) and were within $1–2\sigma$, while in diabetic patients with 3 types of neurological disorders, that is, motor, sen-

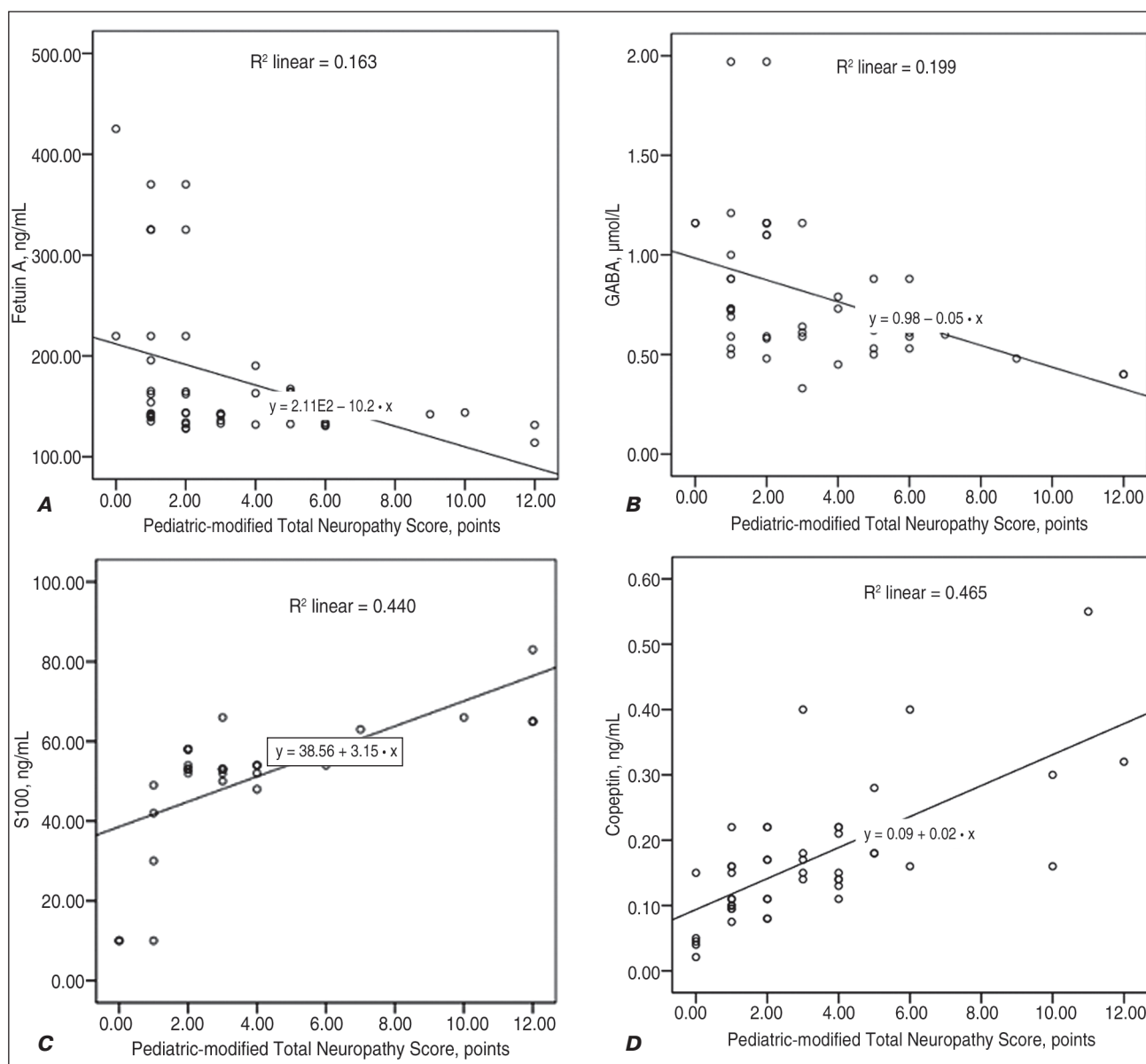


Figure 1. Correlations between the scores on the pediatric-modified Total Neuropathy Score and the content of fetuin A (A), GABA (B), S100 (C) and copeptin (D)

sory deficits and vegetative disorders at the same time, there was only a tendency to increase the content of fetuin A and GABA, the normalized deviation of which did not exceed 1σ , but without statistical significance ($p > 0.05$).

The levels of S100 protein and copeptin in the blood showed the opposite picture and were increased even with minimal manifestations of DPN compared to both the control group ($p < 0.05$) and children without signs of neuropathy ($p < 0.05$). At the same time, the presence of 1 or 2 types of neurological disorders was characterized by their moderate increase in the blood serum, but in children who had a disorder of all three links of the nervous system, the greatest deviation in the amount of S100 ($+1.6\sigma$) and copeptin was observed ($+3.0\sigma$).

A graphical representation of the ratio of the studied biochemical markers depending on the manifestations of neurological deficit in children with diabetes mellitus is shown in Fig. 2. The method of calculating standard deviations was used to construct the corresponding geometric figures.

Discussion

Diabetic neuropathy is one of the most common complications in patients with diabetes mellitus and is characterized by progressive neuronal loss and degeneration in various areas of the nervous system. Metabolic changes resulting from chronic hyperglycemia in patients with diabetes lead to neuroinflammation, oxidative stress, mitochondrial damage and contribute to neurodegeneration [9]. Diabetic neuropathy in children is also dangerous because its early signs are less specific than in adults, complaints associated with the development of this complication may not occur immediately, and sometimes they may be absent altogether, which leads to its late diagnosis [9].

Therefore, the identification of reliable biomarkers in the absence of reliable and accessible ones for pediatric age may help in the early diagnosis of DPN in children [10]. Given the importance of fetuin A, GABA, protein S100 and copeptin in the pathogenesis of various pathologies [5, 11], we assumed that these biomarkers could play a certain pathogenetic role in the development of GPP and act as significant markers of its development. Based on the results of the analysis of the data obtained, we expect to find multidirectional changes in the biomarker data depending on the presence or absence of a neurological deficit and the degree of its severity in children with diabetes.

Recent studies provide convincing evidence that fetuin A plays a key role in the pathogenesis of various metabolic disorders, including diabetes mellitus, insulin resistance, and neurodegenerative diseases [11]. However, data on the role of fetuin A in the development of DPN are few and contradictory [12] and have not been studied in children.

It has been found that in the absence of DPN, there is an elevation in serum fetuin A, while an increase in the severity of neurological disorders was accompanied by a progressive decrease in the level of this protein in the blood serum. Previous studies have shown that fetuin A weakens the inflammatory response and protects against damage in cerebral ischemia, intestinal ischemia, hereditary angioedema [13, 14] and is involved in the biological processes of the acute phase response and inflammation. Chronic neuroinflammation has been proven to be a common feature of neurodegenerative disorders that often occur before the loss of neurons [15]. Given the anti-inflammatory properties of fetuin A, its high levels in children with diabetes mellitus without neuropathy, in our opinion, can be regarded as a compensatory reaction aimed at suppressing the release of inflammatory cytokines and providing neuroprotection [11]. We found that a decrease in fetuin A accompanied the progression of neurological deficits and an increase in the severity of DPN, which also confirmed the neuroprotective effect of this biomarker [11]. Our findings are consistent with the results of the study by K. Kim et al. (2021), which showed a decrease in serum fetuin A in patients with diabetes with abnormal vibration perception or abnormal 10-g monofilament tests, allowing the authors to develop evidence of a connection between fetuin A and DPN [12]. To date, the mechanism behind which the amount of fetuin A in blood serum decreases has not been fully studied. It is understood that this process is due to a decrease in liver production of inflammatory cytokines, which may have an inhibitory effect on the liver synthesis of fetuin A [16, 17].

Based on the knowledge that GABA has an anti-inflammatory effect in some pathological conditions, including neuroinflammation [18], we studied its content in the blood

Table 2. The content of biochemical markers in the blood serum of children with diabetes mellitus depending on the severity of neurological disorders ($M \pm m$)

| Indicator | DM without neuropathy, n = 26 | DM with neuropathy, n = 37 | | | Control group, n = 29 |
|-----------------|---|--|--|---|-----------------------|
| | | 1 type of disorders, n = 14 | 2 types of disorders, n = 17 | 3 types of disorders, n = 6 | |
| Fetuin A, ng/mL | 201.38 ± 16.18 ¹ N = 5.87 | 146.21 ± 4.82 ^{1,2} N = 1.45 | 143.96 ± 3.19 ^{1,2} N = 1.27 | 134.92 ± 4.70 ² N = 0.54 | 128.13 ± 2.31 |
| GABA, μmol/L | 1.00 ± 0.08 ¹ N = 3.22 | 0.61 ± 0.03 ^{1,2} N = 1.05 | 0.62 ± 0.03 ^{1,2} N = 1.11 | 0.57 ± 0.09 ² N = 0.83 | 0.42 ± 0.03 |
| S100, ng/mL | 41.31 ± 5.38 N = -0.06 | 53.27 ± 0.52 ^{1,2} N = 0.74 | 53.60 ± 0.88 ^{1,2} N = 0.77 | 66.00 ± 3.85 ¹⁻⁴ N = 1.60 | 42.20 ± 4.70 |
| Copeptin, ng/mL | 0.12 ± 0.01 N = -0.33 | 0.18 ± 0.02 ² N = 0.67 | 0.18 ± 0.01 ^{1,2} N = 0.67 | 0.32 ± 0.06 ¹⁻⁴ N = 3.00 | 0.14 ± 0.01 |

Notes: ¹ – $p < 0.05$ compared to the control group; ² – $p < 0.05$ compared to children with DM without neuropathy; ³ – $p < 0.05$ compared to children with DM with 1 type of neurological disorders; ⁴ – $p < 0.05$ compared to children with DM with 2 types of neurological disorders; N – normalized deviation.

serum of children with diabetes mellitus, depending on the severity of neurological manifestations. Our data showed that the highest GABA levels are characteristic of children with diabetes mellitus without clinical signs of neuropathy, with a gradual decrease as the degree of neurological deficit increases. Given that endogenous GABA generates excitatory effects in the peripheral nervous system through ligand-dependent GABA receptors and is produced by inflamed tissue [19], it can be assumed that its high level in patients with diabetes mellitus is a compensatory response to damage to the nervous system and neuroinflammation and may be a preclinical sign of DPN. Subsequently, the formation of chronic low-grade inflammation typical for diabetes mellitus leads to a disruption in the regulation of GABAergic neurotransmission, a decrease in the synthesis of GABA [20], and, consequently, to a reduction in its anti-inflammatory effect and an increase in the neuropathic symptoms of DPN.

The next biomarker that we studied in our work is the S100 protein. This is a Ca²⁺-binding protein recognized as

a reliable biomarker of active nerve injury used as an indicator of the nervous system physiopathology [5]. S100 is found in large quantities in glial and Schwann cells of the central and peripheral nervous system and plays an important role in the development and protection of the nervous system due to its numerous intra- and extracellular functions (through neurotrophic activity, electrical activity of neurons, or regeneration of neuronal cells in the peripheral nervous system). In addition to the neuroprotective effect, S100 is involved in the inflammatory mechanism that contributes to the progression of nervous system disorders. It is believed that the levels and distribution of S100 in nerve tissues are directly related to the progression of chronic neurodegenerative diseases [21]. The results of our study indicate that an increase in S100 content was recorded already at minimal clinical manifestations of DPN and progressed with an increase in their severity. If a moderate elevation of S100, in our opinion, has a compensatory nature and implements a neuroprotective effect, then excessive secretion of this protein may indicate the presence of

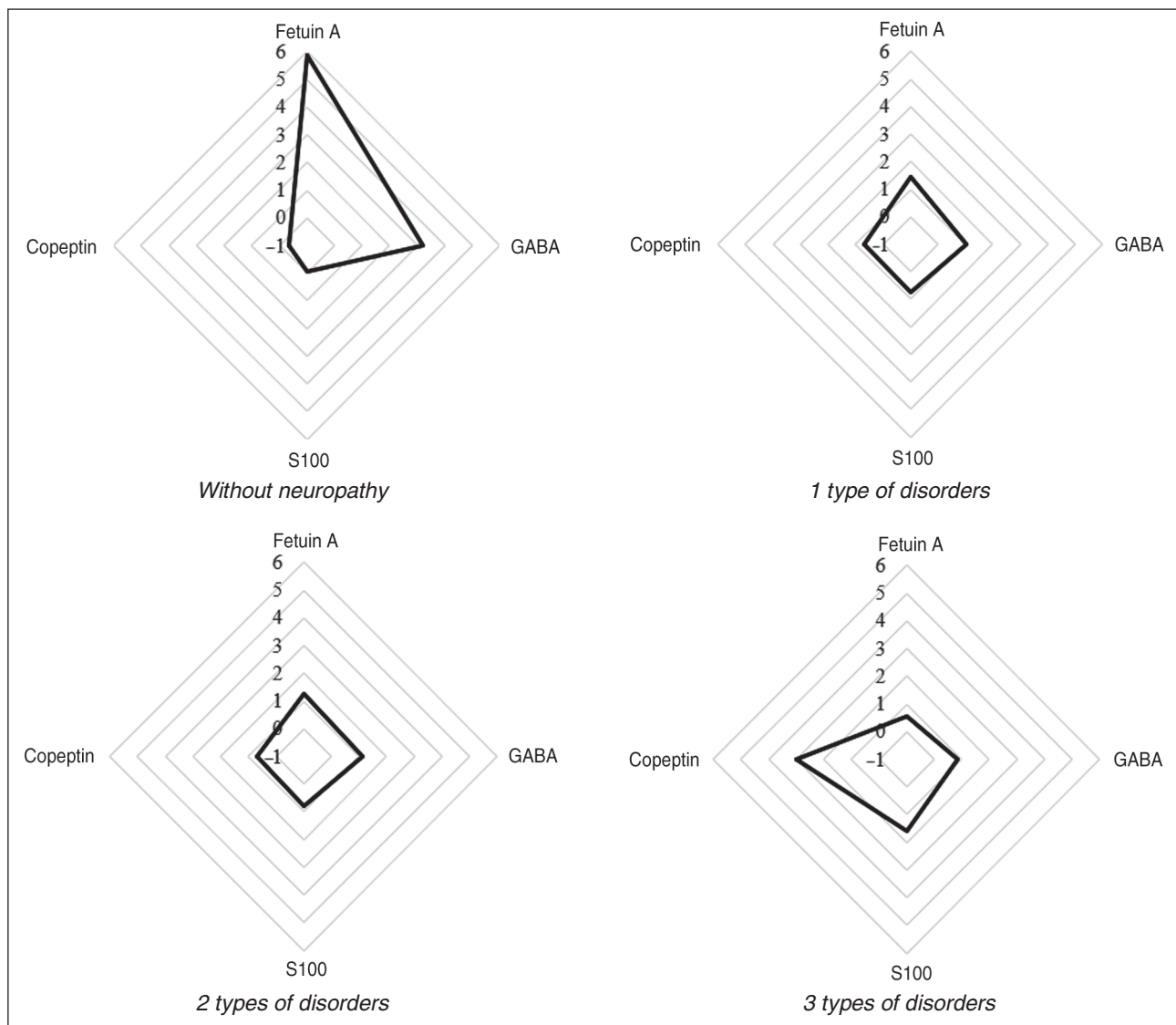


Figure 2. Correlation of the studied biochemical markers with the severity of neurological deficits in children with diabetes mellitus

neurodegenerative processes leading to the involvement of all three types of nerve fibers in the pathological process and clinically manifested by combined sensory and motor symptoms. Our assumptions were confirmed in the study of T.C. Franklin et al. (2023), which showed that low concentrations of S100 induce neurogenesis, and its high level — neuroinflammation [22].

To date, it has been proven that copeptin is a valuable sensitive biomarker in the diagnosis of acute coronary syndrome [23, 24] and also its role was identified as a prognostic biomarker that can predict adverse outcomes and mortality in neurological diseases such as stroke, post-stroke cerebral edema, and multiple sclerosis [25–27]. Copeptin releases in response to several inflammatory stimuli, circulatory disorders, the development of atherosclerosis, etc. [28]. It has been described as a quantitative marker of endogenous stress, which acts as a nonspecific marker of acute disorder and disease severity [29]. The results of our study show that the content of copeptin can also act as a prognostic factor for the development and severity of DPN in children with type 1 diabetes. An increase in serum copeptin during the development and progression of DPN can be a consequence of chronic low-grade inflammation induced by chronic hyperglycemia and increased circulating inflammatory cytokines in diabetes [29]. In our opinion, an additional factor for the high concentration of copeptin in blood serum of patients with DPN may be a violation of peripheral blood circulation, which is inherent in people with diabetes [30, 31].

Conclusions

1. A comprehensive study of fetuin, GABA, S100 protein and copeptin can act as an additional objective marker for the development of diabetic distal polyneuropathy in children with type 1 diabetes mellitus and will allow for objectification and an increase in the diagnosis of this complication.

2. Comparison of the biochemical markers studied makes it possible to optimize diagnosis and reduce the influence of subjective factors on the specification of manifestations of neurological deficit in children with type 1 diabetes mellitus.

References

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/>.
2. Pugazhenthii S., Qin L., Reddy P.H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis.* 2017. 1863. 1037–1045. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.04.017.
3. Gasecka A., Siwik D., Gajewska M., Jaguszewski M.J., Mazurek T. et al. Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes. *Journal of Clinical Medicine.* 2020. 9(9). 2807. doi: 10.3390/jcm9092807.
4. García-Mesa Y., Feito J., González-Gay M., Martínez I., García-Piqueras J., Martín-Cruces J., García-Suárez O. Involvement of cutaneous sensory corpuscles in non-painful and painful diabetic neuropathy. *Journal of clinical medicine.* 2021. 10(19). 4609. doi: 10.3390/jcm10194609.
5. Ion A., Stafie C., Mitu O., Ciobanu C.E., Halitchi D.I., Costache A.D., Costache I.I. Biomarkers utility: At the borderline between cardiology and neurology. *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* 2021. 8(11). 139. doi: 10.3390/jcdd8110139.
6. Zakon.rada.gov.ua. Ministry of Health of Ukraine. 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).
7. 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). 716–721. doi: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01879.x.
8. 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). 847–856. doi: 10.1007/s00520-012-1591-8.
9. Mushtaq G., Khan J.A., Kumosani T.A., Kamal M.A. Alzheimer's disease and type 2 diabetes via chronic inflammatory mechanisms. *Saudi J Biol Sci.* 2015. 22. 4–13. doi: 10.1016/j.sjbs.2014.05.003.
10. Hola A.S.A., Abd El Naby S.A., Allam E.T., Allah A.A.G., Hammad D.A. Promising predictors of diabetic peripheral neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Italian journal of pediatrics.* 2024. 50(1). 215. doi: 10.1186/s13052-024-01774-y.
11. Chekol Abebe E., Tilahun Muche Z., Behaile T/Mariam A., Mengie Ayele T., Mekonnen Agidew M. et al. The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: A review. *Frontiers in cell and developmental biology.* 2022. 10. 945287. doi: 10.3389/fcell.2022.945287.
12. Kim K., Oh T.J., Cho H.C., Lee Y.K., Ahn C.H., Koo B.K., Jang H.C. Liver fibrosis indices are related to diabetic peripheral neuropathy in individuals with type 2 diabetes. *Scientific reports.* 2021. 11(1). 24372. doi: 10.1038/s41598-021-03870-z.
13. El-Malkey N.F., Alsemeh A.E., Ashour W.M., Hassan N.H., Edrees H.M. Fetuin-A exerts a protective effect against experimentally induced intestinal ischemia/reperfusion by suppressing autophagic cell death. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021. 246. 1307–1317. doi: 10.1177/1535370221995207.
14. Markus B., Veszeli N., Temesszentandrási G., Farkas H., Kalabay L. Serum fetuin-A, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein concentrations in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2019. 14. 67. doi: 10.1186/s13023-019-0995-7.
15. Liddelow S.A., Guttenplan K.A., Clarke L.E., Bennett F.C., Bohlen C.J. et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature.* 2017. 541. 481–487. doi: 10.1038/nature21029.
16. Mukhopadhyay S., Mondal S.A., Kumar M., Dutta D. Pro-inflammatory and anti-inflammatory attributes of fetuin-a: A novel hepatokine modulating cardiovascular and glycemic outcomes in metabolic syndrome. *Endocr Pract.* 2014. 20(12). 1345–1351. doi: 10.4158/ep14421.ra.
17. Dabrowska A.M., Tarach J.S., Wójtyśiak-Duma B., Duma, D. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015. 159(3). 352–359. doi: 10.5507/bp.2015.018.
18. Malaguarnera M., Balzano T., Castro M.C., Llansola M., Felipe V. The dual role of the GABA_A receptor in peripheral inflammation and neuroinflammation: A study in hyperammonemic rats. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021. 22(13). 6772. doi: 10.3390/ijms22136772.
19. Lee P.R., Yoon S.-Y., Kim H.W., Yeo J.-H., Kim Y.H., Oh S.B. Peripheral GABA_A receptor-mediated signaling facilitates persistent inflammatory hypersensitivity. *Neuropharmacology.* 2018. 135. 572–580. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.04.009.

20. Li M., Sun X., Wang Z., Li Y. Caspase-1 affects chronic restraint stress-induced depression-like behaviors by modifying GABAergic dysfunction in the hippocampus. *Translational Psychiatry*. 2023. 13(1). 229. doi: 10.1038/s41398-023-02527-x.
21. Michetti F., D'Ambrosi N., Toesca A., Puglisi M.A., Serrano A. et al. The S100B story: From biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem*. 2018. 148. 168-187. doi: 10.1111/jnc.14574.
22. Franklin T.C., Xu C., Duman R.S. Depression and sterile inflammation: essential role of danger associated molecular patterns. *Brain Behav Immun*. 2018. 72. 2-13. doi: 10.1016/j.bbi.2017.10.025.
23. Katus H.A., Giannitsis E. Biomarker in cardiology. *Clin Res Cardiol*. 2018. 107(2). 10-15. doi: 10.1007/s00392-018-1300-9.
24. Lattuca B., Sy V., Nguyen L.S., Bernard M., Zeitouni M. et al. Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2018. 274. 337-341. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.022.
25. Wendt M., Ebinger M., Kunz A., Rozanski M., Waldschmidt C. et al. Copeptin Levels in Patients With Acute Ischemic Stroke and Stroke Mimics. *Stroke*. 2015. 46. 2426-2431. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009877.
26. Xu Q., Tian Y., Peng H., Li H. Copeptin as a biomarker for prediction of prognosis of acute ischemic stroke and transient ischemic attack: A meta-analysis. *Hypertens Res*. 2017. 40. 465-471. doi: 10.1038/hr.2016.165.
27. Baranowska-Bik A., Kochanowski J., Uchman D., Litwiniuk A., Kalisz M. et al. Association of copeptin and cortisol in newly diagnosed multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2015. 282. 21-24. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.011.
28. Jalleh R., Torpy D.J. The emerging role of copeptin. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2021. 42(1). 17. doi: 10.33176/aacb-20-00001.
29. Dakhel A. *Peripheral arterial disease, diabetes, and biomarkers. [Doctoral Thesis (compilation), Department of Clinical Sciences, Malmö]. Lund University, Faculty of Medicine; 2023. Available from: https://lup.lub.lu.se/record/2a90ff5b-c00d-489c-b0b1-70d5ca4b488b.*
30. Potier L., Roussel R., Marre M., Bjornstad P., Cherney D.Z., El Boustany R., Velho G. Plasma copeptin and risk of lower-extremity amputation in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019. 42(12). 2290-2297. doi: 10.2337/dc19-1062.
31. Pashkova O., Chudova N. *The role of peripheral circulation disorders in the development of diabetic myopathy in children with diabetes mellitus. Actual problems of modern medicine*. 2021. 8. 69-78. doi: 10.26565/2617-409X-2021-8-07 (in Ukrainian).

Received 27.11.2024

Revised 03.01.2025

Accepted 17.01.2025

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

Значення деяких специфічних білків у патогенезі та діагностиці діабетичної периферичної полінейропатії в дітей

Резюме. Актуальність. Враховуючи, що більшість діагностичних тестів на діабетичну периферичну полінейропатію (ДПП) непридатні для використання в дитячому віці, наслідком чого є низька діагностика цього ускладнення, існує потреба у визначенні надійних та простих маркерів для раннього виявлення й моніторингу прогресування діабетичної полінейропатії в дітей. **Мета:** дослідити вміст фетуїну А, гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), білка S100 та копептину в сироватці крові дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД1), та визначити їхню роль у розвитку діабетичної периферичної полінейропатії. **Матеріали та методи.** Обстежено 63 пацієнти із ЦД1 віком від 10 до 17 років. У першу групу увійшли 26 хворих без ознак нейропатії, у другу — 37 осіб із діабетичною периферичною полінейропатією. Контрольну групу становили 29 дітей, репрезентативних за віком та статтю, без порушень вуглеводного обміну. Уміст фетуїну А, ГАМК, білка S100 та копептину в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів. **Результати.** Доведено, що в дітей із ЦД1, у яких була відсутня

ДПП, спостерігалось зростання рівня фетуїну А в 1,6 раза та ГАМК у 2,4 раза порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). При розвитку ДПП відбувалося зниження вмісту як фетуїну А, так і ГАМК. Установлено статистично значуще підвищення рівнів S100 та копептину в сироватці крові дітей із ДПП, тоді як у пацієнтів без ознак ДПП їхні параметри статистично не відрізнялися від таких у контрольній групі ($p > 0,05$). Збільшення ступеня вираженості неврологічного дефіциту було обернено пропорційно рівням фетуїну А ($r = -0,40$; $p < 0,05$) і ГАМК ($r = -0,45$; $p < 0,05$) та позитивно корелювало із вмістом у сироватці крові білка S100 ($r = 0,66$; $p < 0,05$) та копептину ($r = 0,68$; $p < 0,05$). **Висновки.** Комплексне дослідження фетуїну, ГАМК, білка S100 та копептину може вступати додатковим об'єктивним маркером розвитку ДПП у дітей, хворих на ЦД1, і дозволить об'єктивізувати діагностику цього ускладнення та підвищити її рівень.

Ключові слова: цукровий діабет; неврологічний стан; діабетична нейропатія; біомаркери; фетуїн А; ГАМК; білок S100; копептин; діти



Оцінка адаптаційного резерву дітей із саркопенією за даними показника активності регуляторних систем

Резюме. Актуальність. Саркопенія зазвичай асоціюється з віковими змінами, але нещодавні дослідження свідчать про її поширення і серед дітей. Втрата м'язової маси в дитинстві знижує функціональні можливості організму, підвищуючи ризик травм і метаболічних порушень, що може призвести до подальших ускладнень у дорослому віці. **Мета:** оцінити рівень адаптаційних резервів у дітей із саркопенією за допомогою показника активності регуляторних систем (ПАРС) порівняно з дітьми такого ж віку і статі без ознак саркопенії, а також встановити взаємозв'язок ПАРС із компонентним складом тіла та м'язовою силою. **Матеріали та методи.** Дослідження проводилося на вибірці зі 112 дітей віком 10–14 років. Оцінку м'язової маси виконували за допомогою біоелектричного імпедансного аналізу та проводили тест на силу хвату. Стан серцево-судинної системи досліджувався за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму для визначення рівня адаптаційних резервів. **Результати.** Показник м'язової сили у дітей із саркопенією був значно нижчим порівняно з контрольною групою: на 26,9 % у дівчат і 28,7 % у хлопців ($p < 0,01$). Середній саркопенічний індекс (SI) та відсоток вмісту жиру (BF) у дітей із саркопенією показали суттєві відмінності: SI в основній групі був нижчим, ніж у контрольній, на 27,2 % у дівчат і 28,5 % у хлопців ($p < 0,05$). BF у дівчат основної групи був на 19,8 % вищим ($p < 0,01$), що не було виявлено у хлопців. Окрім цього, ПАРС у дітей із саркопенією був значно вищим: на 47,5 % для дівчат і 56,3 % для хлопців, що свідчить про зниження адаптаційного потенціалу організму ($p < 0,01$). Кореляційний аналіз виявив негативну кореляцію між ПАРС та індексом м'язової маси (SI) і м'язовою силою (GS) у дітей із саркопенією, а також позитивну кореляцію між ПАРС і BF у дівчат. Ці результати свідчать про зв'язок між компонентним складом тіла й адаптаційними резервами дітей, оціненими на основі варіабельності серцевого ритму. **Висновки.** У дітей із саркопенією ПАРС значно перевищує значення у дітей без саркопенії, що свідчить про зменшення адаптаційного резерву. Виявлено негативну кореляцію між ПАРС та компонентами м'язової маси (SI і GS), що підтверджує вплив дефіциту м'язової маси на адаптаційний резерв.

Ключові слова: склад тіла; м'язова сила; варіабельність серцевого ритму; біоімпедансний аналіз; діти; індекс маси тіла

Вступ

Під саркопенією розуміють втрату значної частини скелетних м'язів та зменшення їх функціональної активності. Тривалий час саркопенія розглядалася як один із проявів вікових змін у людей літнього віку. Європейська робоча група з саркопенії визначає вікову саркопенію як патологічний стан на підставі трьох критеріїв: 1) зменшення вмісту м'язів; 2) суттєве зни-

ження силових характеристик м'язів; 3) зменшення фізичної працездатності [1–3]. Однак останніми роками з'ясувалося, що саркопенія актуальна й для дитячого населення і за різними оцінками стосується від 5 до 40 % дитячої популяції [4–6].

Відомо, що саркопенія суттєво знижує функціональні можливості всіх систем організму. Зокрема, недостатній вміст м'язів може обмежувати рухову ак-

тивність дітей, що впливає на здатність виконувати фізичні завдання, а також знижує загальну витривалість та мобільність [7]. У дітей із саркопенією можуть виникати проблеми з балансом та координацією, що підвищує ризик травм, зокрема під час фізичних вправ. Зменшення м'язової маси знижує загальний рівень метаболізму, що може призвести до енергетичного дисбалансу, підвищення маси жирової тканини та ризику розвитку ожиріння, яке, у свою чергу, може спричинити інші метаболічні розлади [8]. Оскільки процеси розвитку м'язів і кісток тісно пов'язані, то саркопенія може сприяти зниженню кісткової щільності, що підвищує ризик остеопорозу в майбутньому. У цілому саркопенія викликає затримку фізичного росту та розвитку дитини, негативно впливаючи на її загальний фізичний стан і рівень активності [9].

Можна припустити, що описані вище зміни організму дітей при саркопенії знижують їх адаптаційний потенціал. Аналіз варіабельності серцевого ритму (BCR) дає можливість комплексно оцінити адаптаційний резерв за допомогою показника активності регуляторних систем (ПАРС), вперше запропонованого Р.М. Баєвським [10]. Цей показник є інтегративним індексом, що відображає активність автономної нервової системи (АНС) та стресовий стан організму. ПАРС є високоінформативним параметром для визначення рівня стресу, функціональних резервів і ступеня адаптації організму. Його застосовують у спортивній медицині, кардіології, для моніторингу стану пацієнтів у реанімації та оцінки загального здоров'я людей, які перебувають в умовах хронічного стресу або перевантажень [11]. ПАРС охоплює низку показників, як-от середня частота серцевих скорочень, стандартне відхилення RR-інтервалів, а також дані спектрального аналізу ритмокардіограми та розраховується у балах за спеціальним алгоритмом [12].

Мета: оцінити рівень адаптаційних резервів у дітей із саркопенією за допомогою показника активності регуляторних систем порівняно з дітьми такого ж віку і статі без ознак саркопенії, а також встановити взаємозв'язок ПАРС із компонентним складом тіла та м'язовою силою.

Матеріали та методи

До дослідження було залучено 112 дітей віком від 10 до 14 років, які проходили 2-тижневе оздоровлення на базі Закарпатського обласного дитячого санаторію «Малютко». Вибірка включала 63 дівчини і 49 хлопців, які були розділені на 2 групи: основну, до якої увійшли 58 дітей (33 дівчини і 25 хлопців) з ознаками саркопенії, та контрольну, яка охоплювала 30 дівчат і 24 хлопці. На момент обстеження всі діти не мали скарг на стан здоров'я та жодних ознак захворювань за даними первинного лікарського обстеження. Дослідження проводили з дотриманням принципів біомедичної етики після отримання інформованої згоди батьків.

Критеріями виключення були:

— наявність гострих або хронічних захворювань, які можуть впливати на результати обстеження (серцево-судинні, ендокринні, нервові тощо);

— наявність протипоказань для проходження фізіологічних тестів (сила хвату, аналіз компонентного складу тіла, ЕКГ);

— прийом лікарських препаратів, які впливають на метаболізм, функцію м'язів або серцево-судинну систему.

Наявність саркопенії встановлювали на підставі показників компонентного складу тіла та результатів тесту сили хвату (оцінка сили стискання кистьового динамометра). Компонентний склад тіла досліджували за допомогою біоелектричного імпедансного аналізатора TANITA MC-780 MA (Японія). Зріст (L, м) вимірювали за допомогою ростоміра GIMA (Італія). Критерієм саркопенії вважали саркопенічний індекс (SI, кг/м²) нижче від 25-го перцентилі референсних значень цього показника для конкретного віку та статі [13]. Додатково визначали індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) та відсотковий вміст жиру (BF, %). Силу м'язів передпліччя ведучої руки (GS, кг) оцінювали шляхом вимірювання сили стискання цифрового кистьового динамометра Handexer Grip Strength Tester (США) в положенні стоячи з відведеною рукою під кутом 90° до тулуба. Кожному обстеженому для виконання тесту надавалися 3 спроби і враховувався найкращий результат. Критерієм саркопенії за результатами цього тесту вважали показники нижче від 25-го перцентилі референсних значень для цього віку та статі [14]. До основної групи включали тільки осіб, у яких саркопенія була діагностована за обома критеріями одночасно.

Показники BCR отримували за допомогою апаратно-програмного комплексу «Кардіолаб» («ХАІ-Медика», Україна) шляхом 5-хвилинної реєстрації першого стандартного відведення ЕКГ у положенні лежачи на спині після 10 хв адаптації до умов обстеження. ПАРС визначався приладом за спеціальним алгоритмом на підставі п'яти критеріїв [10]: 1) сумарного ефекту автономної регуляції, що оцінювався за показником ЧСС; 2) сумарної активності регуляторних механізмів, оцінюваної за середньоквадратичним відхиленням кардіоінтервалів (SDNN); 3) сумарної активності симпатичної ланки АНС за індексом напруження (ІН); 4) активності вазомоторного центру за потужністю хвиль низькочастотного діапазону (LF); 5) активності надсегментарних рівнів автономної регуляції за потужністю хвиль наднизькочастотного діапазону (VLF). Кожен із критеріїв оцінювався у балах за шкалою від -2 до +2 залежно від розташування на кривій референсних значень відповідного показника. Кінцеве значення ПАРС розраховувалося як сума балів за кожним критерієм незалежно від знака. Інтерпретацію отриманих значень ПАРС ілюструє схема (рис. 1), на якій кожному діапазону значень відповідає один із кольорів: 1) зелений колір (1–3 бали) відображає оптимальний стан організму, який не потребує жодних спеціальних заходів щодо профілактики і лікування; 2) жовтий колір (4–7 балів) вказує на необхідність підвищеної уваги пацієнта до свого здоров'я та проведення оздоровчих і профілактичних заходів; 3) червоний колір (8–10 балів) вказує на високу імо-

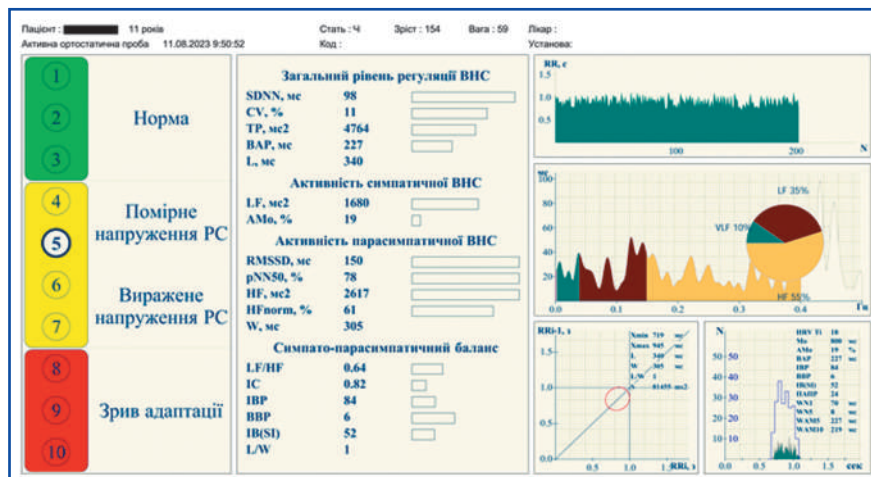


Рисунок 1. Визначення ПАРС за результатами 5-хвилинної реєстрації ЕКГ на апаратно-програмному комплексі «Кардіолаб»

вірність розвитку патологічного стану та необхідність терміново звернути увагу на діагностику і лікування можливих захворювань.

Для проведення дослідження був обраний когортний проспективний метод. Статистичне опрацювання отриманих даних здійснювалося з використанням програмного пакета Excel. Вірогідність відмінностей між основною та контрольною групами оцінювалася за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок при рівні значимості $p < 0,05$ за умови нормального розподілу аналізованих показників у вибірках. Взаємозв'язок між окремими параметрами оцінювався за коефіцієнтом кореляції Пірсона при рівні значимості $p < 0,05$.

Результати

У табл. 1 наведені усереднені дані щодо ПАРС, сили хвату та компонентного складу тіла в обстеженій вибірці. Зіставлення показників проводилося окремо для дівчат і хлопців.

Аналізуючи отримані результати, можна відмітити, що за показником індексу маси тіла вірогідних відмінностей між основною та контрольною групами не виявлено ні у дівчат, ні у хлопців. Відмінності за саркопенічним індексом та відсотковим вмістом жиру виявлені в основній та контрольній групах для

обох гендерних категорій. У дівчат основної групи SI був нижчий на 27,2 % ($p < 0,05$), а у хлопців — на 28,5 % ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. За показником BF вірогідні відмінності виявлені лише у дівчат основної групи, де цей показник був на 19,8 % вищим ($p < 0,01$). У хлопців основної групи вірогідних змін у вмісті жиру не виявлено. Показники сили скелетних м'язів за даними динамометрії продемонстрували зниження сили хвату в основній групі: у дівчат на 26,9 % ($p < 0,01$) і у хлопців на 28,7 % ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою.

Найбільші відмінності між основною та контрольною групами спостерігалися за ПАРС. В основній групі ПАРС був вищим у дівчат на 47,5 % ($p < 0,01$), у хлопців на 56,3 % ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою.

З метою встановлення взаємозв'язку між ПАРС та показниками компонентного складу тіла було проведено кореляційний аналіз у всій вибірці обстежених без поділу на основну та контрольну групи окремо для дівчат і хлопців, результати якого подані у табл. 2.

Як свідчать отримані дані, не встановлено вірогідної кореляції між ПАРС та ІМТ в обох гендерних групах. Водночас виявлена вірогідна негативна кореляція між ПАРС та SI і ПАРС та GS як у дівчат, так і у хлопців, з коефіцієнтами кореляції $r = -0,37$ ($p = 0,038$); $r = -0,46$ ($p = 0,024$) та $r = -0,41$ ($p = 0,032$); $r = -0,39$ ($p = 0,031$) відповідно. Позитивна кореляція встановлена для пари ПАРС і BF у дівчат з коефіцієнтом кореляції $r = 0,31$ ($p = 0,042$).

Результати внутрішньогрупового аналізу показали різницю у частці дітей з ознаками ожиріння та прихованого ожиріння серед досліджуваних груп (табл. 3). У дівчат основної групи (із саркопенією) частка дітей з явними ознаками ожиріння становила 34,3 %, а з прихованим ожирінням — 21,8 %. У контрольній групі (без саркопенії) ці показники були значно нижчими: 10,5 і 8,9 % відповідно.

Таблиця 1. Значення ПАРС, сили хвату та компонентного складу тіла в обстеженій вибірці (M ± SD)

| Показники (M ± SD) | Дівчата (n = 63) | | Хлопці (n = 49) | |
|------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| | Основна група з саркопенією (n = 33) | Контрольна група без саркопенії (n = 30) | Основна група з саркопенією (n = 25) | Контрольна група без саркопенії (n = 24) |
| ІМТ, кг/м ² | 23,18 ± 2,37 | 20,64 ± 2,98 | 17,44 ± 3,21 | 19,23 ± 3,56 |
| SI, кг/м ² | 4,31 ± 1,82* | 5,92 ± 1,97 | 4,56 ± 1,77** | 6,38 ± 1,82 |
| BF, % | 26,52 ± 2,76** | 20,38 ± 3,31 | 19,27 ± 2,99 | 20,02 ± 2,73* |
| GS, кг | 16,32 ± 2,19* | 22,34 ± 3,15 | 17,67 ± 3,12** | 24,78 ± 2,93 |
| ПАРС, од. | 5,01 ± 2,14** | 2,63 ± 1,75 | 6,23 ± 2,45** | 2,72 ± 1,84 |

Примітка: позначки значущості (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$) стосуються відмінностей між основною та контрольною групами для кожного з показників у межах відповідної статевої категорії.

Серед хлопців основної групи частка дітей з ожирінням становила 27,6 %, а з прихованим ожирінням — 18,4 %, тоді як у контрольній групі частка дітей з ожирінням була 12,5 %, а з прихованим ожирінням — 6,3 %.

Обговорення

Відсутність вірогідних відмінностей між основною і контрольною групами за показником індексу маси тіла, на наш погляд, пов'язана з тим, що цей параметр не враховує компонентного складу тіла, який очевидно відрізняється у дітей із саркопенією та їх однолітків без ознак саркопенії. Це підтверджується зіставленням саркопенічного індексу та відсоткового вмісту жиру в основній і контрольній групах для обох гендерних категорій. Вміст скелетних м'язів та їх силові характеристики вважаються важливими маркерами здоров'я дитини. На ріст скелетних м'язів у дитячому віці впливають такі фактори, як харчування матері під час вагітності, постнатальне надходження в організм достатньої кількості поживних речовин, зокрема амінокислот, фізична активність та нормальна функція ендокринної системи [15, 16]. У дітей без супутніх захворювань маса тіла помірно збільшується до періоду статевого дозрівання, після чого вона різко та швидко зростає під впливом гормону росту і статевих гормонів. Встановлено, що маса скелетних м'язів у дітей та підлітків корелює з мінеральною щільністю кісткової тканини [17–19], а її зменшення пов'язане із серцево-судинними та метаболічними захворюваннями [20–23]. З іншого боку, підлітки з метаболічним синдромом, як правило, мають нижчу силу стискання кистьового динамометра порівняно зі здоровими однолітками [24, 25]. Ці дані свідчать про те, що втрата маси скелетних м'язів і зниження м'язової сили в дитячому віці можуть слугувати маркерами, які вказують на проблеми зі здоров'ям. Отримані нами дані узгоджуються із цими спостереженнями і дають підстави

для висновку щодо функціональних розладів в автономній нервовій системі у дітей з саркопенією. Про ці розлади свідчать вірогідно вищі значення ПАРС як у дівчат, так і у хлопців із саркопенією порівняно з їх однолітками без ознак саркопенії. Як відомо, вищі значення ПАРС відображають погіршення функціонального стану організму і підвищений рівень напруження регуляторних систем, тому можна стверджувати, що саркопенія чітко асоціюється зі зменшенням адаптаційного ресурсу організму дітей. Додатковим аргументом для такого висновку є знайдена нами негативна кореляція між ПАРС і показниками вмісту скелетних м'язів (SI) та їх сили (GS). Одночасно за показником BF вірогідні відмінності знайдені тільки у дівчат основної групи порівняно з контрольною, у яких цей показник був на 19,8 % вищим ($p < 0,01$). Саме це і є причиною того, що дефіцит м'язової маси з одночасним збільшенням вмісту жиру не приводить до суттєвого відхилення ІМТ від норми. У хлопців основної групи вірогідних змін вмісту жиру порівняно з контрольною групою не виявлено, проте й у них ІМТ не відображає зміни компонентного складу тіла в напрямку зменшення вмісту скелетних м'язів.

Важливо підкреслити, що широко вживаний індекс маси тіла не продемонстрував статистично значимого кореляційного зв'язку із жодним параметром компонентного складу тіла. До того ж не було виявлено вірогідної різниці за цим показником між основною та контрольною групами ні у дівчат, ні у хлопців. Це означає, що ІМТ не може бути надійним маркером саркопенії у дітей, незважаючи на відносну простоту його розрахунку.

Проблема саркопенії у дітей викликає все більше занепокоєння педіатрів. Встановлено, що більшість хронічних захворювань у педіатричній практиці супроводжується суттєвим зменшенням м'язової маси та сили [26–28]. Цьому сприяють секреція цитокінів при запальних процесах, лікування стероїдами, дефі-

Таблиця 2. Результати кореляційного аналізу між ПАРС і показниками компонентного складу тіла та сили хвату у вибірках дівчат і хлопців без поділу на основну й контрольну групи

| Показники | Дівчата (n = 63) | | Хлопці (n = 49) | |
|------------------------|------------------|-------|-----------------|-------|
| | ПАРС | p | ПАРС | p |
| ІМТ, кг/м ² | -0,06 | 0,779 | -0,11 | 0,485 |
| SI, кг/м ² | -0,37 | 0,038 | -0,41 | 0,032 |
| BF, % | 0,31 | 0,042 | 0,08 | 0,532 |
| GS, кг | -0,46 | 0,024 | 0,39 | 0,031 |

Примітка: p — рівень вірогідності коефіцієнта кореляції.

Таблиця 3. Частка дітей з ожирінням/прихованим ожирінням у кожній групі, %

| Група | Явне ожиріння | Приховане ожиріння |
|------------------------|---------------|--------------------|
| Дівчата з саркопенією | 34,3 | 21,8 |
| Дівчата без саркопенії | 10,5 | 8,9 |
| Хлопці з саркопенією | 27,6 | 18,4 |
| Хлопці без саркопенії | 12,5 | 6,3 |

цит поживних речовин і вітамінів, знижена фізична активність.

Зменшення м'язової маси, сили та гіподинамія у дитячому віці вважаються факторами ризику кардіо-метаболічних захворювань, погіршення параметрів кісткової тканини та розладів з боку нервової системи у дорослому віці [29, 30]. Низька м'язова сила у підлітковому віці була визначена як фактор ризику інвалідності через 30 років [31] та смертності від усіх причин через 24 роки [32]. Незважаючи на критичну важливість низького вмісту скелетних м'язів та зниження м'язової сили у дитячому віці, критерії діагностики саркопенії не є чітко встановленими. Відсутність чітких дефініцій може затушувати потенційний вплив цього стану на майбутні проблеми зі здоров'ям та клінічні наслідки гострих і хронічних захворювань, що може перешкоджати проведенню адекватного лікування й діагностики. У нашому дослідженні як діагностичний критерій саркопенії ми використали комбінацію двох параметрів — саркопенічного індексу, що відображає вміст скелетних м'язів у тілі обстеженого, та показника grip test, який характеризує силу скелетних м'язів. Однак проблемою є вибір інформативного діапазону значень цих параметрів для дитячої популяції конкретного регіону. Ми вважаємо за доцільне використовувати перцентильний розподіл показників для цього віку та статі, зокрема діапазон значень нижче від 25-го перцентилі відповідного показника. Однак такий підхід потребує достатньо великої бази референсних значень, які можуть бути отримані тільки в результаті об'ємних обстежень дитячого населення.

Висновки

1. Встановлено, що у дівчат та хлопців із саркопенією ПАРС перевищує аналогічний параметр дітей контрольної групи без ознак саркопенії на 47,5 % ($p < 0,01$) і 56,3 % ($p < 0,01$) відповідно, що свідчить про зменшення адаптаційного резерву цього контингенту.

2. За результатами кореляційного аналізу взаємозв'язку ПАРС із показниками компонентного складу тіла на всій вибірці обстежених виявлена вірогідна негативна кореляція між ПАРС і SI та ПАРС і GS як у дівчат, так і у хлопців, з коефіцієнтами кореляції $r = -0,37$ ($p = 0,038$); $r = -0,46$ ($p = 0,024$) та $r = -0,41$ ($p = 0,032$); $r = -0,39$ ($p = 0,031$) відповідно. Це вказує на можливу роль дефіциту м'язової маси у зниженні адаптаційного резерву у дітей із саркопенією.

3. Існує необхідність отримання референсної бази показників вмісту та сили скелетних м'язів у дітей різних вікових категорій та статевої належності з метою розробки чітких критеріїв саркопенії.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконано без грантової підтримки.

Внесок авторів. Паламарчук О.С. — дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Петрик К.Ю. — аналіз отриманих даних; Немеш М.І., Пацкун С.В., Крічфалушій О.П. — збір матеріалу, аналіз отриманих даних; Рішко О.А., Горленко О.М. — критичний огляд, остаточне затвердження статті.

Список літератури

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. Erratum in: *Age Ageing*. 2019;48(4):601.
2. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc*. 2015 Nov;74(4):355-66. doi: 10.1017/S0029665115000129. PMID: 25851205.
3. Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpinar TS, Kose M, Erten N, Karan MA, Cruz-Jentoft AJ. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. *Clin Nutr*. 2016 Dec;35(6):1557-1563. doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.002. PMID: 26922142.
4. Ooi PH, Thompson-Hodgetts S, Pritchard-Wiart L, Gilmour SM, Mager DR. Pediatric Sarcopenia: A Paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020 Mar;44(3):407-418. doi: 10.1002/jpen.1681. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31328301.
5. Liang R, Zhu H, Cao X, Zeng Y, You Y, Guo P, Zhang Q. Insufficient muscle development level associated with serum zinc, manganese and cobalt levels in children aged 6 to 9 years in Shenzhen, China. *Biol Trace Elem Res*. 2024 Nov 23. doi: 10.1007/s12011-024-04458-0. PMID: 39578349.
6. Ferrara IR, Sadowsky CL. Muscle mass as a biomarker for health status and function in pediatric individuals with neuromuscular disabilities: A systematic review. *Children (Basel)*. 2024 Jul 3;11(7):815. doi: 10.3390/children11070815. PMID: 39062264; PMCID: PMC11276588.
7. Gilligan LA, Towbin AJ, Dillman JR, Somasundaram E, Trout AT. Quantification of skeletal muscle mass: sarcopenia as a marker of overall health in children and adults. *Pediatr Radiol*. 2020;50(4):455-464. doi: 10.1007/s00247-019-04562-7.
8. Li S, Zhang R, Pan G, Zheng L, Li C. Handgrip strength is associated with insulin resistance and glucose metabolism in adolescents: evidence from National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2014. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):375-380.
9. Pilli NM, Kybartas TJ, Lagally KM, Laurson KR. Low muscular strength, weight status, and metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2014. *Pediatr Exerc Sci*. 2021;33(2):90-94. doi: 10.1123/pes.2020-0108.
10. Baevskiy R, Ivanov H. Varyabelnost serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya. [Heart rate variability: theoretical aspects and clinical applications]. Moscow: Meditsina, 2000.
11. Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Psychosom Med*. 2015;77(7):789-805.
12. Baevskiy RM, Luchitskaia ES, Funtova II, Chernikova AG. [Researches of autonomic regulation of blood circulation in the condition of long-term space flight]. *Fiziol Cheloveka*. 2013 Sep-Oct;39(5):42-52. [Russian]. PMID: 25509871.

13. McCarthy HD, Samani-Radia D, Jebb SA, Prentice AM. Skeletal muscle mass reference curves for children and adolescents. *Pediatr Obes.* 2014;9(4):249-259. doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00168.x.
14. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One.* 2014;9(12):e113637. doi: 10.1371/journal.pone.0113637.
15. Orsso CE, Tibaes JRB, Oliveira CLP, Rubin DA, Field CJ, Heymsfield SB, Prado CM, Haqq AM. Low muscle mass and strength in pediatric patients: Why should we care? *Clin Nutr.* 2019;38(4):2002-2015. doi: 10.1016/j.clnu.2019.04.012.
16. Orsso CE, Tibaes JRB, Rubin DA, Field CJ, Heymsfield SB, Prado CM, Haqq AM. Metabolic implications of low muscle mass in the pediatric population: A critical review. *Metabolism.* 2019 Oct;99:102-112. doi: 10.1016/j.metabol.2019.153949. PMID: 31348927.
17. Dorsey KB, Thornton JC, Heymsfield SB, Gallagher D. Greater lean tissue and skeletal muscle mass are associated with higher bone mineral content in children. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7(1):41. doi: 10.1186/1743-7075-7-41.
18. Guo M, Zemel BS, Hawkes CP, Long J, Kelly A, Leonard MB, Jaramillo D, Mostoufi-Moab S. Sarcopenia and preserved bone mineral density in pediatric survivors of high-risk neuroblastoma with growth failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Aug;12(4):1024-1033. doi: 10.1002/jcsm.12734. PMID: 34184837; PMCID: PMC8350210.
19. Zemel BS, Wasserman H, Kelly A, Fan B, Shepherd J, Lappe J, Gilsanz V, Oberfield S, Winer KK, Kalkwarf HJ. Intermachine differences in DXA measurements vary by skeletal site, and impact the assessment of low bone density in children. *Bone.* 2020 Dec;141:115581. doi: 10.1016/j.bone.2020.115581. PMID: 32795677; PMCID: PMC7680379.
20. Marques M, Vieira F, Teles J, Baptista F. Growth and physical development of children at apparent risk of sarcopenia. *Pediatr Res.* 2024 Jul 16. doi: 10.1038/s41390-024-03385-z. PMID: 39014241.
21. Cameron JD, Sigal RJ, Kenny GP, Alberga AS, Prud'homme D, Phillips P, Doucette S, Goldfield G. Body composition and energy intake — skeletal muscle mass is the strongest predictor of food intake in obese adolescents: The HEARTY trial. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016 Jun;41(6):611-617. doi: 10.1139/apnm-2015-0479. PMID: 27111402.
22. Cheng S, Wiklund P. The effects of muscle mass and muscle quality on cardio-metabolic risk in peripubertal girls: a longitudinal study from childhood to early adulthood. *Int J Obes (Lond).* 2018 Apr;42(4):648-654. doi: 10.1038/ijo.2017.267. PMID: 29081501.
23. Kim S, Valdez R. Metabolic risk factors in US youth with low relative muscle mass. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9(2):125-132. doi: 10.1016/j.orcp.2014.05.002.
24. Kang Y, Park S, Kim S, Koh H. Handgrip strength among Korean adolescents with metabolic syndrome in 2014–2015. *J Clin Densitom.* 2020;23(2):271-277. doi: 10.1016/j.jocd.2018.09.002.
25. Jung HW, Lee J, Kim J. Handgrip strength is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in children and adolescents: analysis of Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2014–2018. *J Obes Metab Syndr.* 2022;31(4):334-44. doi: 10.7570/jomes22053. PMID: 36581591; PMCID: PMC9828701.
26. Merli M. Pediatric sarcopenia: exploring a new concept in children with chronic liver disease. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(4):406-08. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.001. PMID: 31469973.
27. Razaq S, Kara M, Özçakar L. Sarcopenia in pediatrics? To be reconsidered. *Liver Transpl.* 2021;27(7):1071-72. doi: 10.1002/lt.26044. PMID: 33687758.
28. Mehta NM. Pediatric sarcopenia: hidden in plain sight? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(2):181-83. doi: 10.1097/MPG.0000000000002959. PMID: 33003170.
29. Park H, Choi JE, Jun S, Lee H, Kim HS, Lee HA, Park H. Metabolic complications of obesity in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr.* 2024;67(7):347-55. doi: 10.3345/cep.2023.00892. PMID: 37986568.
30. Inoue T, Wakabayashi H, Kawase F, Kokura Y, Takamasu T, Fujiwara D, Maeda K. Diagnostic criteria, prevalence, and clinical outcomes of pediatric sarcopenia: a scoping review. *Clin Nutr.* 2024;43(8):1825-43. doi: 10.1016/j.clnu.2024.06
31. Henriksson H, Henriksson P, Tynelius P, Ortega FB. Muscular weakness in adolescence is associated with disability 30 years later: a population-based cohort study of 1.2 million men. *Br J Sports Med.* 2019;53(19):1221-1230. doi: 10.1136/bjsports-2017-098723.
32. Ortega FB, Silventoinen K, Tynelius P, Rasmussen F. Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants. *BMJ.* 2012;345:e7279. doi: 10.1136/bmj.e7279.

Отримано/Received 16.11.2024

Рецензовано/Revised 10.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 16.01.2025

Information about authors

Olga Palamarchuk, PhD, Associate Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty 2, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: olga.palamarchuk@uzhnu.edu.ua; phone: +380 (50) 949-43-33; <https://orcid.org/0000-0002-9742-1906>

Kseniya Yu. Petryk, PhD, Assistant at the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty 2, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: kseniya.petryk@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-5696-5499>.

O.A. Rishko, PhD, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: oleksandr.rishko@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0039-6821>

Marianna I. Nemes, PhD, Associate Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine No. 2, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: marianna.nemes@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-8044-7053>

Oksana P. Krichfalushii, PhD, Associate Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine 2, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: oksana.kentesh@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-6326-5178>.

Silvia V. Patskun, PhD, Associate Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine 2, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: silviya.patskun@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-9706-8567>.

O.M. Horlenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics with Children's Infectious Diseases, Medical Faculty, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: olesia.horlenko@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2210-5503>

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 research was conducted without grant support.

Authors' contribution. O.S. Palamarchuk — research design, analysis of received data, writing of the text of the article; K.Yu. Petryk — analysis of received data; M.I. Nemes, S.V. Patskun, O.P. Krichfalushii — collection of material, analysis of received data; O.A. Rishko, O.M. Horlenko — critical review, final approval of the article.

O.S. Palamarchuk, K.Yu. Petrik, O.A. Rishko, M.I. Nemesh, O.P. Krichfalushii, S.V. Patskun, O.M. Horlenko
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Assessment of the adaptive reserve in children with sarcopenia based on the activity level of regulatory systems

Abstract. Background. Sarcopenia, commonly linked with aging, has recently been observed in children, affecting 5–40 % of the pediatric population. Loss of muscle mass in childhood limits physical performance and increases the risk of injuries and metabolic disorders, potentially leading to long-term health complications. The purpose of this study was to assess the level of adaptive reserves in children with sarcopenia using the indicator of regulatory systems activity (IRSA) compared to children of the same age and sex without signs of sarcopenia, as well as to establish the relationship of IRSA with body composition and muscle strength.

Materials and methods. The study was conducted on a sample of 112 children aged 10–14 years. Muscle mass and strength were assessed via bioelectrical impedance and grip test, respectively. Heart rate variability analysis was used to evaluate cardiovascular system reserves and adaptive potential. **Results.** The grip strength (GS) of children with sarcopenia was significantly lower than in the control group: by 26.9 % in girls and by 28.7 % in boys ($p < 0.01$). Sarcopenia index (SI) and body fat (BF) percent-

age differed markedly, with SI in the main group being 27.2 and 28.5 % lower in girls and boys, respectively ($p < 0.05$), and BF being 19.8 % higher in sarcopenic girls ($p < 0.01$). Furthermore, IRSA values were significantly higher in children with sarcopenia: by 47.5 % in girls and by 56.3 % in boys, indicating reduced adaptive capacity ($p < 0.01$). Correlation analysis revealed a negative relationship between IRSA and both SI and GS among sarcopenic children, along with a positive correlation between IRSA and BF percentage in girls. These findings suggest a relationship between body composition and children's adaptive reserves, assessed based on heart rate variability. **Conclusions.** In patients with sarcopenia, IRSA significantly exceeds the values observed in children without sarcopenia, indicating a decrease in adaptive reserve. A negative correlation between IRSA and muscle mass components (SI and GS) has been identified, confirming the impact of muscle mass deficiency on adaptive reserve.

Keywords: body composition; muscle strength; heart rate variability; bioimpedance analysis; children; body mass index

Значення ліпокаліну-2 як маркера запалення у дітей з COVID-19

Резюме. Мета. Вивчення взаємозв'язку між показниками ліпокаліну-2 та маркерами запалення і тяжкості при COVID-19 у дітей. **Матеріали та методи.** Ми провели когортне обсерваційне ретроспективне дослідження із залученням 88 пацієнтів віком від 1 місяця до 18 років із лабораторно підтвердженим методом ПЛР COVID-19. Діти були госпіталізовані до КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» (КНП «КМДКІЛ»), м. Київ, Україна. Усі пацієнти були розподілені на дві групи залежно від респіраторних проявів: група дітей з ураженням верхніх дихальних шляхів, у яких були прояви риніту або синуситу, фарингіту, тонзиліту (46 пацієнтів, контрольна група) та група дітей з ураженням нижніх дихальних шляхів з клінічною картиною ларинготрахеїту, бронхіту чи пневмонії (42 пацієнти, основна група). Під час комплексного обстеження хворих протягом першої доби перебування в стаціонарі була зібрана сироватка крові пацієнтів з метою її подальшого дослідження на рівень ліпокаліну методом імуноферментного аналізу. Застосовували набір Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL (BT LAB, Китай) з робочим діапазоном вимірювань 5–600 нг/мл та чутливістю 2,01 нг/мл. У дослідженні були використані статистичні, аналітичні методи та метод емпіричного дослідження. Для розрахунку отриманих результатів ми застосовували статистичну програму Statistical software EZR v. 1.54. **Результати.** У пацієнтів контрольної групи ліпокалін спостерігався на рівні $70,3 \pm 27,7$ нг/мл, тоді як у дітей основної групи показник був вищим, становив $124,60 \pm 27,08$ нг/мл ($p = 0,03$). За результатами дослідження був виявлений кореляційний зв'язок між рівнем ліпокаліну з підвищеним рівнем лейкоцитів ($r = 0,889$, $p = 0,001$), швидкістю осідання еритроцитів ($r = 0,53$, $p = 0,001$), D-димером ($r = 0,393$, $p = 0,001$), C-реактивним білком ($r = 0,54$, $p = 0,001$) та рентгенологічними змінами в легенях ($r = 0,56$, $p = 0,001$). **Висновки.** Ми виявили взаємозв'язок між показниками ліпокаліну-2 та маркерами запалення і тяжкості при COVID-19 у дітей.

Ключові слова: COVID-19; ліпокалін; діти; біомаркер; маркери запалення

Вступ

Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), також відомий як ліпокалін-2, сидерокалін та утерокалін, представляє сімейство білків ліпокалінів. Основним джерелом цього білка в організмі людини є нейтрофіли, але він секретується також клітинами ниркових каналців, серця, головного мозку, печінки, товстої кишки, легень, макрофагами, дендритними клітинами, адипоцитами та епітеліоцитами [1, 2]. Поруч із C-реактивним протеїном, амیلордом А, феритином і гепцидином ліпокалін-2 належить до білків гострої фази і відіграє важливу роль

у формуванні імунної відповіді [3]. Одним з основних механізмів дії ліпокаліну-2 є регуляція гомеостазу заліза. Молекули ліпокаліну-2 здатні секвеструвати сидерофори, такі як катехолати та деякі карбоксилати, і транспортувати їх через рецептори 24r3R всередину людських клітин, де залізо зберігається. Ліпокалін-2 також здатен посилювати міцність лабільних комплексів сидерофор — залізо. При бактеріальних інфекціях ліпокалін-2 створює дефіцит заліза для бактерій, яким цей елемент потрібний для росту, чим обумовлює бактеріостатичний ефект [4]. Крім того, ліпокалін-2 відіграє роль у модуляції імунної відповіді, зменшуючи

оксидативний стрес, опосередкований залізом, посилює експресію лейкоцитарного антигена G (HLA-G), відповідального за імунну толерантність, сприяє активації та трансформації Т-лімфоцитів у Th1. У здорової людини рівень ліпокаліну-2 в плазмі крові знаходиться в межах 40–109 нг/мл [5]. Активація секреції ліпокаліну та збільшення його концентрації в плазмі відбувається під впливом прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF α), інтерферон гамма (IFN γ), ліпополісахариди, інсулін, дексаметазон, нуклеарний фактор каппа В (NF- κ B), через сигнальні шляхи, опосередковані кіназою, що регулюється позаклітинним сигналом (ERK signaling pathway) та янускіназою (JAK-STAT signaling pathway) [2].

Останніми роками активно вивчається значення ліпокаліну-2 як біомаркера. Багато досліджень свідчать, що рівень ліпокаліну-2 в сечі та сироватці крові може бути чутливим та раннім маркером гострого ураження нирок як у дорослих, так і в дитячій популяції [6, 7]. Також є повідомлення про його потенціал у діагностиці запальних захворювань кишечника, суглобів, гострого панкреатиту, розсіяного склерозу, кардіоваскулярних та метаболічних захворювань [5]. У роботі Н. Huang (2014) відмічається, що рівень ліпокаліну-2 корелює з тяжкістю пневмонії у дітей та має діагностичне значення щодо бактеріальної природи захворювання [8].

Окрім того, за даними останніх досліджень, рівень ліпокаліну корелює з тяжкістю перебігу та смертністю дорослих пацієнтів з COVID-19, а також з тривалістю задишки, регуляцією почуття голоду та насичення у реконвалесцентів [9, 10].

І хоча роль цього маркера в оцінці тяжкості та перебігу COVID-19 у дорослих пацієнтів описана, дані стосовно дітей відсутні. Зважаючи на це, ми вирішили дослідити зв'язок ліпокаліну з маркерами тяжкості захворювання у дітей з COVID-19, які проходили стаціонарне лікування на базі нашого центру.

Мета: вивчення взаємозв'язку між показниками ліпокаліну-2 та маркерами запалення і тяжкості при COVID-19 у дітей.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: ретроспективне, когортне, обсерваційне дослідження.

До дослідження залучалися діти віком від 0 до 18 років, які проходили стаціонарне лікування в КНП «Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня» (КНП «КМДКІЛ») з лабораторно підтвердженим COVID-19.

У всіх пацієнтів заключним діагнозом за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб десятого перегляду (МКХ-10) був визначений код діагностики U07.1. Верифікація діагнозу в умовах стаціонару проводилась за допомогою однократного ПЛР-дослідження назофарингеального мазка, відповідно до чинного протоколу. Дослідження ПЛР проводилось у локальній лабораторії КНП «КМДКІЛ». Підтвердженням вважався випадок за наявності позитивного тесту ПЛР на SARS-CoV-2.

Усі пацієнти були розподілені на дві групи залежно від респіраторних проявів: група дітей з ураженням верхніх дихальних шляхів, у яких були прояви риніту

або синуситу, фарингіту, тонзиліту (46 пацієнтів, контрольна група), та група дітей з ураженням нижніх дихальних шляхів з клінічною картиною ларинготрахеїту, бронхіту чи пневмонії (42 пацієнти, основна група). За тяжкістю перебігу захворювання пацієнти даної когорти відповідали легкій формі (ураження верхніх дихальних шляхів, відсутність задишки та гіпоксії) та помірній формі COVID-19 (ураження нижніх дихальних шляхів з/без задишки, проявів гіпоксії, з рівнем сатурації SpO₂ не нижче за 90 % при диханні кімнатним повітрям). Серед пацієнтів, залучених до дослідження, не було випадків тяжкого та критичного перебігу захворювання.

Суб'єктивні симптоми, такі як порушення нюху та смаку, оцінювались тільки у дітей від 3 років, оскільки у меншому віці оцінка суб'єктивних скарг утруднена.

З метою проведення пілотного обсерваційного когортного дослідження протягом першої доби перебування у стаціонарі у 88 пацієнтів був виконаний забір сироватки крові для проведення планових рутинних гематологічних обстежень та визначення рівня біомаркера ліпокаліну методом імуоферментного аналізу. Лабораторний етап дослідження біомаркерів був проведений у лабораторії імунології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця з використанням наукового набору Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL (BT LAB, Китай) з робочим діапазоном вимірювань 5–600 нг/мл та чутливістю 2,01 нг/мл.

Критерії включення дітей у дослідження: вік до 18 років, лабораторно підтверджений COVID-19, наявність інформованої згоди батьків дитини або її законних представників на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: особи старше 18 років, не підтверджений або спростований діагноз COVID-19, відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні. Не включались пацієнти з супутніми хронічними гематологічними захворюваннями, хронічною патологією нирок, які могли вплинути на результати дослідження ліпокаліну, за відмови дитини або її батьків/законних представників продовжувати участь у дослідженні.

Етичне схвалення. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та з дотриманням сучасних принципів доказової медицини та біоетики відповідно до принципів належної клінічної практики. Виконання роботи було схвалено локальним етичним комітетом КНП «КМДКІЛ». Інформована згода батьків та дітей була отримана. Діагностичні заходи, що проводились під час цього дослідження, не супроводжувались ризиками.

Статистична обробка даних. Отримані числові дані перевірялись на нормальність розподілу за тестом Харке — Бера (Jarque-Beratest) і залежно від його результату наведені у вигляді середнього значення та його стандартного відхилення (SD) або медіани з міжквартильним інтервалом (IQR, 25–75-й квартиль). Категорійні дані подані у вигляді значення кількості з показником відсоткового значення. Для визначення різниці показників порівнюваних груп застосовувався

параметричний t-тест Стюдента, непараметричні тести Манна — Уїтні, хі-квадрат, точний критерій Фішера. Для оцінки взаємозв'язку використовувався тест рангової кореляції Спірмена. Значущість помилки I типу була обрана на рівні 5 % ($p < 0,05$), довірчий інтервал (CI) на рівні 95 %. Для статистичної обробки використовувалось програмне забезпечення EZR (R 4.4.1).

Результати

Ми проаналізували основні характеристики у пацієнтів основної та контрольної груп, а саме такі параметри, як день госпіталізації, тривалість стаціонарного лікування та тривалість лихоманки, для яких була розрахована медіана та міжквартильний інтервал, і порівняли симптоми пацієнтів, для яких зазначили частоту. Результати наведені в табл. 1.

Між пацієнтами груп дослідження суттєвої різниці за гендерною та віковою характеристикою не спостерігалось. Середній вік пацієнтів основної групи становив $5,50 \pm 1,17$ року, контрольної — $5,30 \pm 0,97$ року. Розмежування пацієнтів на підгрупи за віковим фактором не проводилось, оскільки за даними, наявними в літературі, досліджувані біомаркери не мають суттєвої залежності від віку в дитячій популяції [11].

Більшість пацієнтів надходила на стаціонарне лікування впродовж першої доби захворювання. Тривалість стаціонарного лікування коливалась від 2 до 11 днів і була вірогідно довшою в групі пацієнтів з ураженням нижніх дихальних шляхів. Серед симптомів найчастіше спостерігалась лихоманка, кашель, нежить, головний біль. Більше ніж у третини хворих були наявні гастроінтестинальні симптоми (діарея, блювання), які відносно частіше відмічались серед пацієнтів з ураженням верхніх дихальних шляхів. Симптоми порушення сприйняття запаху й смаку (аносмія, агевзія) та фебрильні судоми відносно частіше були відмічені у пацієнтів з ураженням нижніх дихальних шляхів.

Також ми проаналізували результати лабораторних та інструментальних досліджень у пацієнтів основної та контрольної груп. Результати наведені в табл. 2.

За більшістю показників результати серед пацієнтів основної та контрольної груп суттєво не відрізнялись.

За нашими даними, у пацієнтів основної групи був істотно вищий рівень еритроцитів ($p = 0,011$) та частіше був підвищений рівень С-реактивного білка ($p = 0,002$) порівняно з контрольною групою. З іншого боку, у пацієнтів контрольної групи був вищий рівень показника АСТ порівняно з основною групою ($p = 0,01$). За результатами рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини, у всіх пацієнтів основної групи відмічались зміни в легенях, які включали ділянки консолидації, інтерстиційні зміни та/або симптом «матового скла» ($p = 0,01$).

Для визначення рівня ліпокаліну в групах дослідження та виконання статистичного аналізу ми розраховували інтервальну оцінку біомаркера в пацієнтів з COVID-19. Результати наведені у табл. 3.

Діапазон референтних значень для ліпокаліну становить 5–600 нг/мл.

За даними розрахунків, у пацієнтів контрольної групи ліпокалін спостерігався на рівні $70,3 \pm 27,7$ нг/мл, тоді як у дітей основної групи показник був вищим і становив $124,60 \pm 27,08$ нг/мл ($p = 0,03$). Ці дані також продемонстровані на рис. 1.

Ми визначили взаємозв'язок між ліпокаліном і результатами лабораторних та інструментальних досліджень. Дані наведені в табл. 4.

За нашими даними, вищі рівні ліпокаліну асоціювалися з підвищеним рівнем лейкоцитів ($p = 0,001$), лімфопенією ($p = 0,015$), збільшеними показниками нейтрофільно-лімфоцитарного відношення ($p = 0,034$), швидкості осідання еритроцитів ($p = 0,001$), зниженими значеннями кольорового показника ($p = 0,032$), D-димеру ($p = 0,001$), С-реактивного білка ($p = 0,001$) та рентгенологічними змінами в легенях ($p = 0,001$).

З огляду на отримані результати ми припустили існування залежності між рівнем біомаркера ліпокаліну й тяжкістю стану. Для перевірки цієї гіпотези ми вирішили провести аналіз взаємозв'язків рівня біомаркера з маркерами запалення та тяжкості (рівнем лейкоцитів, ШОЕ, С-реактивного білка, D-димером і виявленими рентгенологічними змінами в легенях) шляхом розрахунку по-

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів з ураженням верхніх та нижніх дихальних шляхів

| Категорія | Усі пацієнти (n = 88) | Контрольна група (n = 46) | Основна група (n = 42) | p |
|--|-----------------------|---------------------------|------------------------|-------|
| День госпіталізації* | 1 (1–3) | 1 (1–2) | 1 (1–3) | 0,314 |
| Тривалість стаціонарного лікування, дні* | 5 (3,8–7) | 4,5 (3–6) | 6 (5–8) | 0,002 |
| Лихоманка** | 88 (100 %) | 34 (100 %) | 54 (100 %) | NA |
| Тривалість лихоманки, дні* | 3 (2–4) | 2 (2–3) | 4 (3–5) | 0,001 |
| Нежить** | 80 (90,9) | 28 (82,4) | 52 (96,3) | 0,035 |
| Кашель** | 81 (92) | 28 (82,4) | 53 (98,1) | 0,008 |
| Діарея** | 17 (19,3) | 10 (29,4) | 7 (13) | 0,057 |
| Блювання** | 25 (28,4) | 11 (32,4) | 14 (25,9) | 0,515 |
| Фебрильні судоми** | 4 (4,5) | 0 (0) | 4 (7,4) | 0,136 |
| Агевзія/аносмія** | 8 (25) | 2 (18,2) | 6 (28,6) | 0,425 |
| Головний біль** | 30 (93,8) | 10 (90,9) | 20 (95,2) | 0,631 |

Примітки: * — медіана (міжквартильний інтервал), ** — кількість (%), NA — показник не розраховувався.

казника лінійної кореляції Пірсона для параметричних показників і коефіцієнта рангової кореляції Спірмена для непараметричних показників. Дані наведені на рис. 2–6.

При проведенні дослідження кореляції біомаркера ліпокаліну з D-димером (рис. 2) був виявлений лінійний кореляційний зв'язок середнього ступеня вираженості ($p < 0,0001$). Значення коефіцієнта кореляції $r = 0,393$ (95% ДІ 0,20–0,56) статистично значимо відрізняється від 0.

При проведенні дослідження кореляції біомаркера ліпокаліну з лейкоцитами (рис. 3) був виявлений лінійний кореляційний зв'язок високого ступеня вираженості ($p < 0,0001$). Значення коефіцієнта кореляції $r = 0,889$ (95% ДІ 0,8–0,9) статистично значимо відрізняється від 0.

При проведенні дослідження кореляції біомаркера ліпокаліну з ШОЕ (рис. 4) був виявлений лінійний

кореляційний зв'язок високого ступеня вираженості ($p < 0,0001$). Значення коефіцієнта кореляції $r = 0,53$ (95% ДІ 0,36–0,66) статистично значимо відрізняється від 0.

При проведенні дослідження кореляції біомаркера ліпокаліну з рентгенологічними змінами в легенях (рис. 5) був виявлений кореляційний зв'язок. Значення рангового коефіцієнта кореляції $r = 0,56$, $p < 0,0001$.

При проведенні дослідження кореляції біомаркера ліпокаліну з С-реактивним білком (рис. 6) був виявлений кореляційний зв'язок. Значення рангового коефіцієнта кореляції $r = 0,54$, $p < 0,0001$.

Обговорення

Ліпокалін-2 відіграє важливу роль у системі вродженого захисту організму людини від інфекційних факторів [3]. Багато дослідників відмічають, що збіль-

Таблиця 2. Результати лабораторних та інструментальних досліджень у пацієнтів основної та контрольної груп

| Показник | Усі пацієнти | Контрольна група | Основна група | p |
|---|-------------------|--------------------|---------------------|-------|
| Лейкоцити (Г/л)* | 6,85 (5,28–9,03) | 7 (5,78–8,55) | 6,65 (5,2–10,08) | 0,973 |
| Нейтрофіли (Г/л)* | 3,32 (2,04–6,05) | 3,32 (1,83–5,26) | 3,32 (2,12–6,51) | 0,387 |
| Лімфоцити (Г/л)* | 2,53 (1,49–3,28) | 2,43 (1,45–3,67) | 2,58 (1,57–3,22) | 0,951 |
| Еритроцити (Т/л)** | 4,57 ± 0,54 | 4,39 ± 0,49 | 4,68 ± 0,55 | 0,011 |
| Кольоровий показник** | 0,83 ± 0,07 | 0,84 ± 0,07 | 0,83 ± 0,07 | 0,521 |
| Тромбоцити (Г/л)* | 232 (184–288) | 243 (187–305) | 226 (184–270) | 0,248 |
| ШОЕ (мм/год)* | 5 (4–7) | 5 (4–7) | 5 (4–7) | 0,403 |
| Протромбіновий індекс** | 90 ± 4 | 90 ± 4 | 90 ± 4 | 0,880 |
| Фібриноген (г/л)** | 3,1 ± 0,8 | 3,3 ± 0,9 | 3,1 ± 0,8 | 0,389 |
| D-димер (мг/л)* | 1,02 (0,42–3,45) | 1,01 (0,43–2,52) | 1,02 (0,36–3,61) | 0,87 |
| АЛТ (МО/л)* | 25 (20–36,25) | 33,5 (23–37,75) | 24 (18,85–30,25) | 0,059 |
| АСТ (МО/л)* | 41 (31,6–47,85) | 44,3 (39,78–49,7) | 39,35 (29,15–44,08) | 0,01 |
| Рівень СРБ вище за норму*** | 34 (40 %) | 6 (18,8 %) | 28 (52,8 %) | 0,002 |
| Прокальцитонін (мкг/л)* | 0,23 (0,18–0,3) | 0,18 (0,12–0,28) | 0,25 (0,2–0,3) | 0,327 |
| Креатинін (ммоль/л)* | 40 (33,9–48,4) | 40,4 (31,8–44,4) | 40 (35–55) | 0,331 |
| Глюкоза (ммоль/л)* | 4,63 (4,4–5) | 4,6 (4,4–5) | 4,7 (4,2–4,9) | 0,947 |
| Натрій (ммоль/л)* | 139 (135–141) | 139 (134,3–141,8) | 139 (135–140,5) | 0,762 |
| Калій (ммоль/л)* | 4,2 (4–4,7) | 4,2 (4–4,7) | 4,2 (3,9–4,7) | 0,561 |
| Хлор (ммоль/л)* | 105 (103–108) | 106 (103–109) | 105 (103,4–107) | 0,428 |
| Ліпокалін (нг/мл)* | 88,7 (57,4–300,1) | 117,8 (76,3–360,8) | 76,3 (55,7–273,5) | 0,083 |
| Ліпокалін вище від порогового рівня (> 150 нг/мл) | 34 (38,6) | 15 (44,1) | 19 (35,2) | 0,402 |
| Вогнищеві рентгенологічні зміни в легенях*** | 42 (47,7) | 0 (0) | 42 (47,7) | 0,01 |

Примітки: * — медіана (міжквартильний інтервал), ** — середнє значення ± стандартне відхилення, *** — кількість (%).

Таблиця 3. Інтервальна оцінка ліпокаліну в пацієнтів з COVID-19

| Показник | Група | Me ± SD | Мінімум | Максимум | 95% ДІ |
|------------------|------------------|----------------|---------|----------|------------|
| Ліпокалін, нг/мл | Контрольна група | 70,3 ± 27,7 | 45,3 | 580,4 | 57,9–88,9 |
| | Основна група | 124,60 ± 27,08 | 42,7 | 517,7 | 89,4–256,9 |

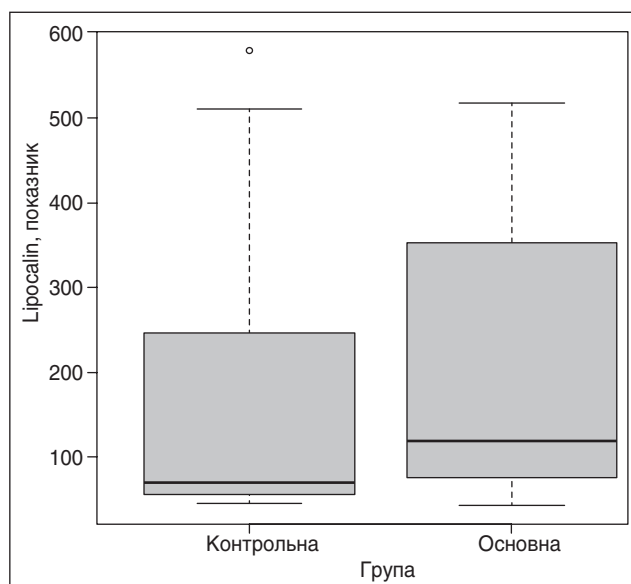


Рисунок 1. Інтервальна оцінка середнього значення рівня ліпокаліну в сироватці крові дітей з COVID-19 (вказані медіана, стандартне відхилення, 95% ДІ)

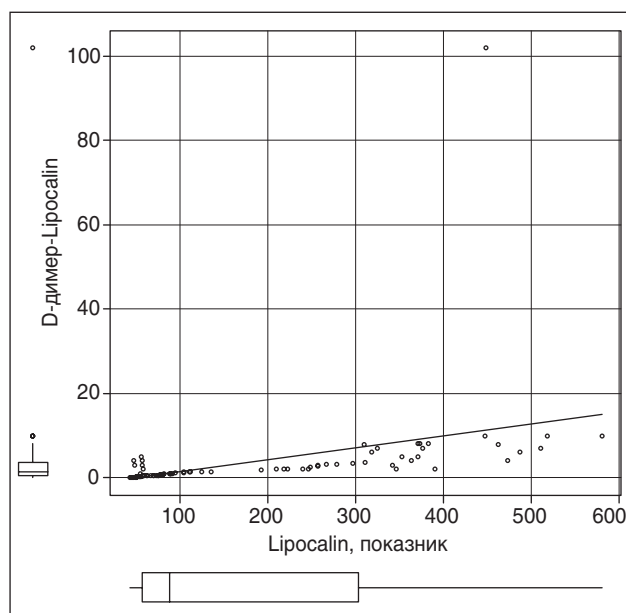


Рисунок 2. Поле кореляції показників ліпокаліну та D-димеру ($r = 0,393$, відмінний від нуля, $p < 0,001$)

Таблиця 4. Асоціація ліпокаліну-2 з результатами лабораторних та інструментальних досліджень

| Показник | n (%) | Рівень I-FABP, нг/мл, медіана (25–75-й квартиль) | p |
|----------------|-----------|--|-------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Лейкоцитоз | | | 0,001 |
| Так | 5 (5,7) | 309,9 (256,9–510,9) | |
| Ні | 83 (94,3) | 80,5 (56,5–279) | |
| Лейкопенія | | | 0,048 |
| Так | 15 (17) | 62,9 (49,1–107,9) | |
| Ні | 73 (83) | 94,6 (58,2–309,9) | |
| Нейтрофіліоз | | | 0,130 |
| Так | 18 (21,4) | 247 (78–333,6) | |
| Ні | 66 (78,6) | 88,7 (56,4–275,9) | |
| Нейтропенія | | | 0,268 |
| Так | 7 (8,3) | 53,8 (50,9–188,8) | |
| Ні | 77 (91,7) | 89,4 (58,1–309,9) | |
| Лімфоцитоз | | | 0,681 |
| Так | 2 (2,4) | 168,5 (128,7–208,3) | |
| Ні | 82 (97,6) | 88,8 (57,7–306,6) | |
| Лімфопенія | | | 0,015 |
| Так | 33 (39,3) | 256,9 (70,4–352,9) | |
| Ні | 51 (60,7) | 77,8 (56,5–208) | |
| NLR підвищений | | | 0,034 |
| Так | 23 (27,4) | 239,9 (87,2–329,7) | |
| Ні | 61 (72,6) | 78,5 (56,3–266,6) | |
| PLR підвищений | | | 0,966 |
| Так | 20 (24,1) | 92 (66,9–262,5) | |
| Ні | 63 (75,9) | 80,6 (57,7–310,3) | |

Закінчення табл. 4

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------------------|-----------|---------------------|-------|
| ШОЕ | | | 0,001 |
| Підвищена | 12 (13,6) | 303,3 (93,2–498,8) | |
| Норма | 76 (86,4) | 58,1 (52,3–78,5) | |
| СРБ | | | 0,001 |
| Підвищений | 39 (44,3) | 257,1 (89,4–373,1) | |
| Норма | 49 (55,7) | 58,2 (53,5–94,6) | |
| D-димер підвищений | | | 0,001 |
| Так | 59 (67) | 94,6 (58–310,3) | |
| Ні | 27 (33) | 80,6 (56–221) | |
| Кольоровий показник знижений | | | 0,032 |
| Так | 61 (69,3) | 112,3 (59,8–310,7) | |
| Ні | 27 (30,7) | 75,8 (53,6–164,9) | |
| АЛТ | | | 0,334 |
| Підвищена | 11 (14,5) | 77,2 (54,4–201,5) | |
| Норма | 65 (85,5) | 94,6 (57,8–317,9) | |
| АСТ | | | 0,528 |
| Підвищена | 41 (53,9) | 94,6 (58,2–352,9) | |
| Норма | 35 (46,1) | 91,8 (54,6–303,7) | |
| Креатинін підвищений | | | 0,505 |
| Так | 3 (7) | 135,9 (103,1–358,2) | |
| Ні | 40 (93) | 201,5 (56,1–371,4) | |
| Рентгенологічні зміни | | | 0,001 |
| Наявні | 42 (47,7) | 281,7 (89,4–376,03) | |
| Відсутні | 46 (52,3) | 61,13 (53,8–88,9) | |

Примітки: NLR – нейтрофільно-лімфоцитарне відношення, PLR – тромбоцитарно-лімфоцитарне відношення, СРБ – С-реактивний білок.

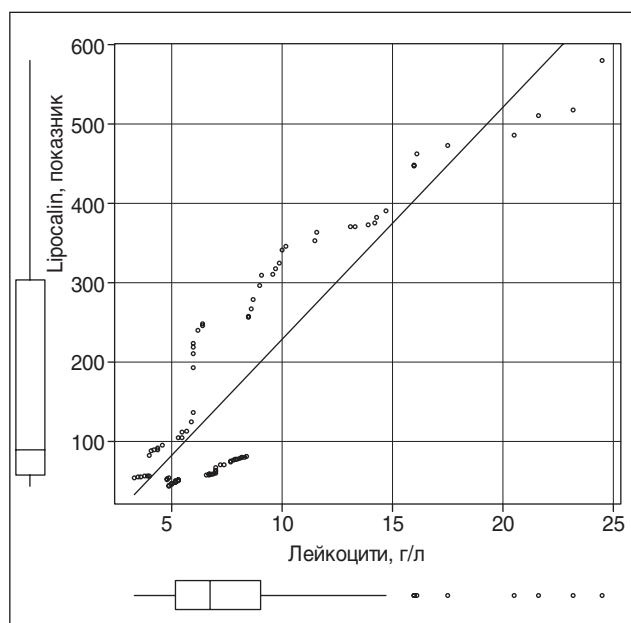


Рисунок 3. Поле кореляції показників ліпокаліну та лейкоцитів ($r = 0,889$, відмінний від нуля, $p < 0,001$)

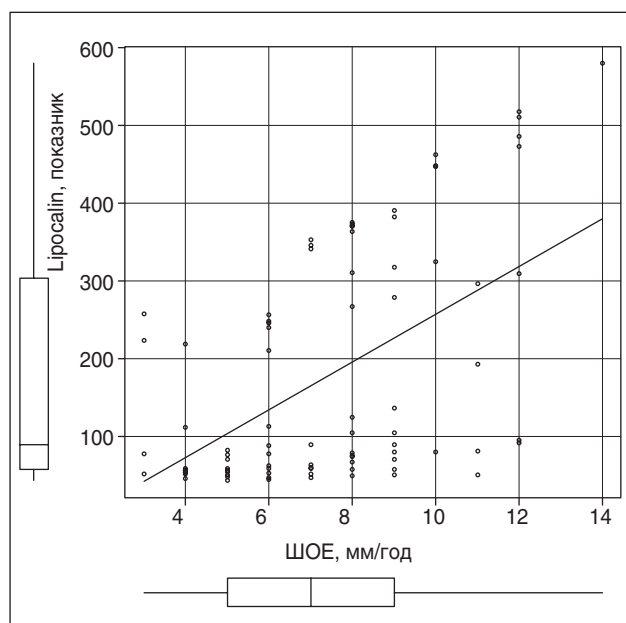


Рисунок 4. Поле кореляції показників ліпокаліну та ШОЕ ($r = 0,53$, відмінний від нуля, $p < 0,001$)

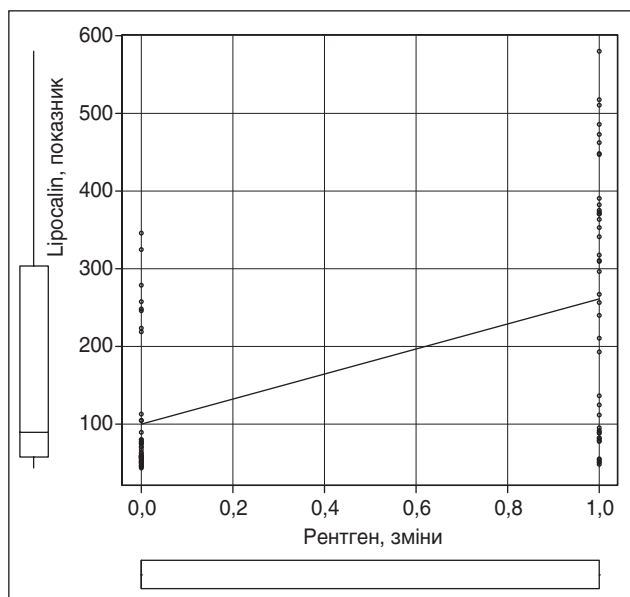


Рисунок 5. Поле кореляції показників ліпокаліну та рентгенологічних змін (коефіцієнт Спірмена $r = 0,56$, відмінний від нуля, $p < 0,001$)

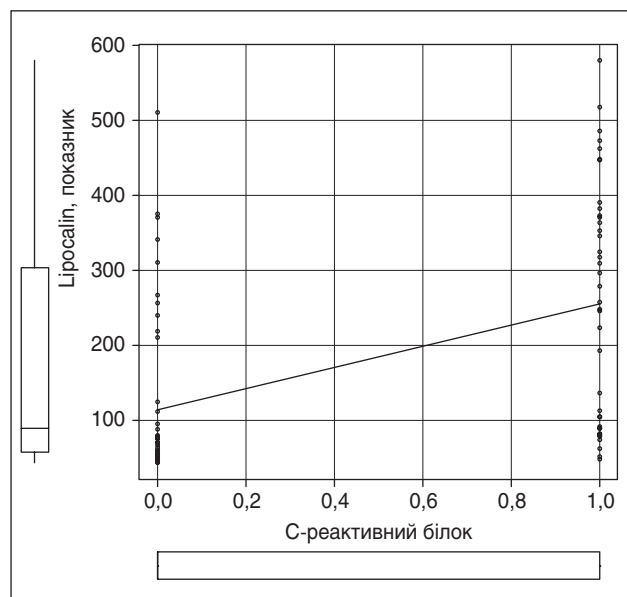


Рисунок 6. Поле кореляції показників ліпокаліну та С-реактивного білка (коефіцієнт Спірмена $r = 0,54$, відмінний від нуля, $p < 0,001$)

шення концентрації ліпокаліну-2 корелює зі зростанням інших маркерів запалення, зокрема, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-10 (IL-10), молекула судинної клітинної адгезії 1 (VCAM-1), молекула міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1), фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), феритин, С-реактивний білок (СРБ) і рівень лейкоцитів [12–15]. Переважно ці спостереження стосувались тяжкого перебігу септичних захворювань, серцевої недостатності. Водночас К. Žmudka та співавтори (2024), досліджуючи пацієнтів після перенесеного гострого періоду COVID-19, зауважують, що ліпокалінін-2 мав кореляцію з концентрацією IL-12, IFN- γ , GM-CSF, IL-4 та IL-6. У результаті обстеження 146 реконвалесцентів COVID-19 через три місяці після гострої фази захворювання автори дійшли висновку про наявність взаємозв'язку між рівнем ліпокаліну з тривалістю задишки [9].

В іншому дослідженні пацієнтів з позагоспітальною пневмонією автори теж зазначають, що була виявлена кореляція ліпокаліну-2 з С-реактивним білком та рівнем лейкоцитів ($r = 0,31$, $p < 0,01$) [16]. Це корелює з нашими результатами. Ми теж спостерігали взаємозв'язок рівня ліпокаліну-2 з рівнем лейкоцитів ($r = 0,889$, $p = 0,001$) та С-реактивним білком ($r = 0,54$, $p = 0,001$). Також ми виявили кореляцію з D-димером ($r = 0,393$, $p = 0,001$) та ШОЕ ($r = 0,53$, $p = 0,001$).

Одним з основних механізмів дії ліпокаліну-2 є регуляція обміну заліза. Збільшення рівня ліпокаліну-2 в плазмі крові має потенційно посилювати його депонування у клітинах та призводити до зменшення його вмісту в крові [3, 17]. Серед лабораторних показників, що застосовувались у нашому дослідженні, стан гомеостазу заліза певною мірою відображає кольоровий показник. Ми простежили залежність кольорового показника від рівня ліпокаліну-2 і виявили негативний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = -0,279$, $p = 0,009$).

Оскільки ліпокалінін-2 є важливим фрагментом вродженого імунітету, його дефіцит може збільшувати ризик інфекцій, зокрема бактеріальних [4]. В одному з досліджень S. Agasan та співавтори (2023) вивчали прогностичне значення рівня ліпокаліну у пацієнтів з COVID-19 щодо потреби в інтенсивному лікуванні. За їх даними, у пацієнтів з показниками ліпокаліну-2 менше ніж 30,29 нг/мл потреба в госпіталізації до відділення інтенсивної терапії збільшувалась у 10,9 раза [18]. У проспективному обсерваційному когортному дослідженні L. Švitek та співавторів (2024) ліпокалінін був досліджений як прогностичний маркер смертності госпіталізованих пацієнтів з COVID-19. Аналіз ROC-кривої визначив концентрацію ліпокаліну $> 23,8$ нг/мл як порогове значення показника смертності [10].

Серед пацієнтів, що були залучені до нашого спостереження, тяжких форм захворювання не було. Але виявлена кореляція рівня ліпокаліну з наявними рентгенологічними змінами в легенях ($r = 0,56$, $p = 0,001$) свідчить, що при вищих значеннях маркера вірогідно частіше траплялися більш тяжкі форми COVID-19 у дітей у вигляді ларинготрахеїту, бронхіту чи пневмонії, що супроводжувались інтерстиційними змінами, симптомом «матового скла» та ділянками консолідації на рентгенографії.

На користь гіпотези про взаємозв'язок низьких показників ліпокаліну зі зниженою імунологічною реактивністю свідчить також виявлена під час статистичного аналізу асоціація з рівнем лейкоцитів у крові пацієнтів. Лейкоцити є невід'ємною частиною імунної системи та беруть участь у вроджених і гуморальних імунних реакціях. Лейкоцити викликають запальні та клітинні реакції у відповідь на пошкодження або патогени [25]. Зокрема, у дітей з рівнем ліпокаліну нижче ніж 50 нг/мл майже в 12 разів був вищий шанс мати лейкопенію (OR = 11,667 (2,41–56,489)). Це дає підстави стверджу-

вати про можливість прогнозування зниженої імуні-
логічної реактивності організму на ранніх етапах.

Одним з найбільш перспективних напрямів вико-
ристання показника ліпокаліну-2 на сьогодні вважа-
ється діагностика ураження нирок, зокрема дисталь-
них каналців. На відміну від стандартних показників
креатиніну та швидкості гломерулярної фільтрації, під-
вищення рівня ліпокаліну-2 свідчить про пошкоджен-
ня тканин нирки, тоді як стандартні методи відобража-
ють наявність функціональних порушень [19].

Серед пацієнтів, що перебували під нашим спосте-
реженням, підвищення креатиніну, що могло б свід-
чити про гостре ураження нирок, не спостерігалось.
Водночас у 34 хворих (38,6 %) показник ліпокаліну
перевищував рівень 150 нг/мл, який багатьма дослі-
дниками вважається оптимальним пороговим значен-
ням для діагностики ураження нирок [20]. Серед цих
34 дітей у одного пацієнта були зміни креатиніну, які
дозволяли б встановити гостре ураження нирок відпо-
відно до існуючих критеріїв KDIGO. Рівень ліпокалі-
ну в цього пацієнта становив 296,8 нг/мл. В інших 33
пацієнтів (37,5 %) нирковий біомаркер підвищився без
жодних функціональних порушень, що за класифікаці-
єю KDIGO може інтерпретуватись як субклінічне ура-
ження нирок [21, 22].

Висока частота ураження нирок притаманна інфек-
ції COVID-19. І хоча це не було метою нашого дослі-
дження, різноплановий механізм ураження створює
ризик пошкодження нирок навіть при нетяжких фор-
мах захворювання, коли відсутні ознаки поліорганної
недостатності [23]. S. Saygili та співавтори (2022) у сво-
єму дослідженні серед дітей-пацієнтів, які проходили
лікування з легкими та середньої тяжкості формами
COVID-19, діагностували гостре ураження нирок від-
повідно до критеріїв KDIGO у 16,9 % пацієнтів, та у
31 % хворих за допомогою ренальних біомаркерів було
виявлено їх субклінічне ураження [24].

Висновки

За результатами нашої роботи, рівень ліпокаліну-2
у дітей з COVID-19 корелює з маркерами запалення,
такими як рівень лейкоцитів, ШОЕ, та маркерами тяж-
кості, такими як D-димер, С-реактивний білок, а та-
кож рентгенологічними змінами в легенях. Зростання
рівня ліпокаліну-2 асоціюється з активацією імунної
відповіді. З іншого боку, низький рівень ліпокаліну-2
може свідчити про зниження імунної реактивності та
слугувати маркером несприятливого перебігу та підви-
щеного ризику бактеріальних ускладнень. Ліпокалін-2
є чутливим маркером ураження нирок. У пацієнтів з
нетяжким перебігом захворювання ураження нирок
має переважно субклінічний характер. Застосуван-
ня ліпокаліну-2 дає змогу діагностувати субклінічні
форми ураження нирок у пацієнтів з COVID-19, що
розширює можливості своєчасного визначення груп
ризиків щодо прогресування ренальних порушень та
застосування заходів їх профілактики.

Обмеження дослідження. Дане дослідження має
обмеження, оскільки проводилось на базі одного клі-
нічного центру та було ретроспективним.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсут-
ність конфлікту інтересів та власної фінансової заці-
кавленості при підготовці даної статті.

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

Список літератури

1. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. (2023). The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13). <https://doi.org/10.3390/IJMS241310470>.
2. Jaberı SAL, Cohen A, D'Souza C, Abdulrazzaq YM, Ojha S, Bastaki S, Adeghate EA. (2021). Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders. *Biomedicine&Pharmacotherapy*, 142, 112002. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2021.112002>.
3. Xiao X, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. (2017). Lipocalin 2: An Emerging Player in Iron Homeostasis and Inflammation. *Annual Review of Nutrition*, 37, 103-130. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NU-TR-071816-064559>.
4. Schmidt-Ott KM, Mori K, Jau YL, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. (2007). Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 18(2), 407-413. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080882>.
5. Abella V, Scotece M, Conde J, Gómez R, Lois A, Pino J, Gómez-Reino JJ, Lago F, Mobasher A, Gualillo O. (2015). The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*, 20(8), 565. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2015.1123354>.
6. Marakala V. (2022). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury A systematic review. *ClinicaChimicaActa; International Journal of Clinical Chemistry*, 536, 135-141. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2022.08.029>.
7. Antonopoulos CN, Kalkanis A, Georgakopoulos G, Sergentanis TN, Rigopoulos DN. (2011). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dehydrated patients: a preliminary report. *BMC Research Notes*, 4(435). <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-435>.
8. Huang H, Ideh RC, Gitau E, Thézénas ML, Jallow M, et al. (2014). Discovery and Validation of Biomarkers to Guide Clinical Management of Pneumonia in African Children. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(12), 1707. <https://doi.org/10.1093/CID/CIU202>.
9. Zmudka K, Galeczka-Turkiewicz A, Wroniecka A, Włosowicz A, Sobala-Szczygiel B, Mrochem-Kwarciak J, et al. (2024) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker in Post-Acute COVID-19 Syndrome. *J Clin Med*, 13(7):1851. doi: 10.3390/jcm13071851.
10. Švitek L, Zlosa M, Grubišić B, Kralik K, Perić N, Berišić B, et al. (2024). Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients. *Acta Microbiologica Hellenica*, 69(4), 224-235. <https://doi.org/10.3390/amh69040021>.
11. Pradeepchandran G, Joseph S, Uthup S, Saradakutty G. (2022) Urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Prognostic Biomarker in the First Episode of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *J Pediatr Res*, 9(4), 376-382. doi: 10.4274/jpr.galenos.2022.00008.
12. Lindberg S, Jensen JS, Hoffmann S, Iversen AZ, Pedersen SH, Biering-Sørensen T, et al. (2016). Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Reflects Both Inflammation and Kidney Function in Patients with Myocardial Infarction. *CardiorenalMedicine*, 6(3), 180-190. <https://doi.org/10.1159/000443846>.
13. Macdonald SPJ, Bosio E, Neil C, Arendts G, Burrows S, Smart L, et al. (2017). Resistin and NGAL are associated with inflammatory response, endothelial activation and clinical outcomes in sepsis. *Inflam-*

mation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society, 66(7), 611-619. <https://doi.org/10.1007/S00011-017-1043-5>.

14. Yigit IP, Celiker H, Dogukan A, Ilhan N, Gurel A, Ulu R, Aygen B. (2015). Canserum NGAL levels be used as an inflammation marker on hemodialysis patients with permanent catheter? *Renal Failure*, 37(1), 77-82. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.975133>.

15. Naudé PJW, Mommersteeg PMC, Gouweweeluw L, Eisel ULM, Denollet J, Westerhuis LWJMM, Schoemaker RG (2015). NGAL and other markers of inflammation as competitive or complementary markers for depressive symptom dimensions in heart failure. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(7), 536-541. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1062550>.

16. Boix-Palop L, Vergara A, Padilla E, Martínez D, Blanco A, Pérez J, et al. (2023). Evaluation of Plasma Lipocalin-2 as a Predictor of Etiology and Severity in Adult Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Microorganisms*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11051160/S1>.

17. Park S, Kim D, Kim J, Kwon HJ, Lee Y. (2023). SARS-CoV-2 infection induces expression and secretion of lipocalin-2 and regulates iron in a human lung cancer xenograft model. *BMB Rep*, 56(12), 669-674. doi: 10.5483/BMBRep.2023-0177.

18. Arasan SN, Karaahmetoglu S, İnan O, Eren F. (2023). Can Serum NGAL Levels be Used as an Early Prognostic Marker to Predict the Need for Intensive Care in COVID-19? *Lokman Hekim Health Sci*, 3(2), 103-112. <https://doi.org/10.14744/lhhs.2023.10003>.

19. Ning M, Mao X, Niu Y, Tang B, Shen H. (2018). Usefulness and limitations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the assessment

of kidney diseases. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 3(1), 1-1. <https://doi.org/10.21037/JLPM.2017.12.09>.

20. Liu S, Zou C, Ding L, Hu B, Zheng Y. (2024). Detection of strip-anti-NGAL antibody coupled with fluorescent microspheres: A novel tool for reliable and accurate prediction of renal injury. *Clinica Chimica Acta*, 562, 119874. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2024.119874>.

21. Boutin L, Latosinska A, Mischak H, et al. (2023). Subclinical and clinical acute kidney injury share similar urinary peptide signatures and prognosis. *Intensive Care Med*, 49, 1191-1202. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07198-2>.

22. Zou C, Wang C, Lu L. (2022). Advances in the study of subclinical AKI biomarkers. *Front. Physiol*, 13, 960059. doi: 10.3389/fphys.2022.960059.

23. Aklilu AM, Kumar S, Nugent J, et al. (2024). COVID-19-Associated Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Outcomes. *JAMA Intern Med*, 184(4), 414-423. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8225

24. Saygili S, Canpolat N, Cicek RY, et al. (2023). Clinical and subclinical acute kidney injury in children with mild-to-moderate COVID-19. *Pediatr Res*, 93, 654-660. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02124-6>.

25. Tigner A, Ibrahim SA, Murray IV. (2024). *Histology, White Blood Cell. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563148/>.

Отримано/Received 18.11.2024

Рецензовано/Revised 05.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 12.01.2025

Information about authors

Vitalii Yevtushenko, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: evv1972@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6610-8394>

Iryna Seriakova, Assistant at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ikovaliukh@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>

Sergiy Kramarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>

Kyrytsia Nataliia Sergiivna, PhD in Medicine, assistant Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.tashakyrytsia@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-5079-0292>

Valerii Shadrin, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: valera190f116@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-1228-9484>

Oleksandr Voronov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: dok_voronov@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0003-3637-9956>

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

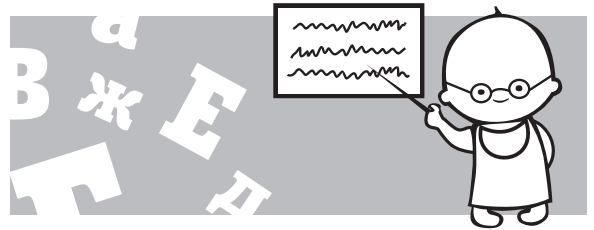
V.V. Yevtushenko, I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov, N.S. Kyrytsia, V.O. Shadrin, O.O. Voronov
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The value of lipocalin-2 as an inflammatory marker in children with COVID-19

Abstract. Background. The purpose was to study the relationship between lipocalin-2 indicators and markers of inflammation and severity in children with COVID-19. **Materials and methods.** We conducted a cohort, observational, retrospective study involving 88 patients aged 1 month to 18 years with COVID-19 that was laboratory-confirmed by polymerase chain reaction. The children were hospitalized to the Kyiv City Children's Clinical Infectious Disease Hospital (Kyiv, Ukraine). All participants were divided into two groups depending on respiratory manifestations: 46 children with lesions of the upper respiratory tract, who had manifestations of rhinitis, or sinusitis, pharyngitis, tonsillitis (control group) and 42 patients with lesions of the lower respiratory tract with clinical picture of laryngotracheitis, bronchitis or pneumonia (main group). During the comprehensive examination of the patients on the first day of their stay in the hospital, the blood serum was collected for further study of lipocalin-2 level by enzyme immunoassay. Human Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin,

NGAL kit (BT LAB, China) with a working measurement range of 5–600 ng/ml and a sensitivity of 2.01 ng/ml was used. Statistical, analytical methods and method of empirical research were applied in the work. To calculate the obtained results, we used the statistical software EZR v. 1.54. **Results.** In patients of the control group, lipocalin level was 70.3 ± 27.7 ng/ml, while in the children of the main group, the indicator was higher, 124.60 ± 27.08 ng/ml ($p = 0.03$). According to the results of the study, a correlation was found between the level of lipocalin and the increased level of leukocytes ($r = 0.889$, $p = 0.001$), erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.53$, $p = 0.001$), D-dimer ($r = 0.393$, $p = 0.001$), C-reactive protein ($r = 0.54$, $p = 0.001$) and X-ray changes in the lungs ($r = 0.56$, $p = 0.001$). **Conclusions.** There was a relationship between lipocalin-2 levels and markers of inflammation and severity of COVID-19 in children.

Keywords: COVID-19; lipocalin; children; biomarker; inflammatory markers



Сучасні підходи до діагностики та лікування ексудативної ентеропатії у дітей

Резюме. Останнім часом все більшу увагу педіатрів привертають захворювання, які супроводжуються синдромом ексудативної ентеропатії, оскільки цей стан є складним у діагностиці та лікуванні, особливо у дітей молодшого віку, та значною мірою впливає на життя дитини. Зважаючи на потенційні ризики для здоров'я дитини, педіатри активно досліджують причини, діагностику та ефективні методи лікування захворювання. Важливість своєчасної діагностики та комплексного підходу до лікування білок-втратної ентеропатії пов'язана з можливістю розвитку тяжких ускладнень, які негативно впливають на ріст і розвиток дитини.

Ключові слова: ексудативна ентеропатія; первинна кишкова лімфангіектазія

Ексудативна ентеропатія, або білок-втратна ентеропатія, є клінічним синдромом, при якому через різноманітні причини відбувається втрата білків плазми крові через шлунково-кишковий тракт [34]. Частота цього стану у дітей поки що залишається невідомою. Розрізняють два основні механізми розвитку білок-втратної ентеропатії: перший пов'язаний із пошкодженням слизової оболонки кишечника, що призводить до підвищення її проникності та втрати білків з ексудатом, другий — із аномаліями лімфатичної системи шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і надмірною втратою протеїнів з лімфою [34, 35] (табл. 1).

Клінічна картина ексудативної ентеропатії характеризується низкою симптомів, що виникають як наслідок підвищеної втрати білків через слизову оболонку ШКТ:

— набряки — зумовлені втратою альбуміну та інших білків плазми, що веде до зниження онкотичного тиску. Набряки можуть бути генералізованими або локальними (наприклад, на обличчі або ногах);

— діарея — може бути пов'язана з основним захворюванням (наприклад, запальними захворюваннями кишечника, інфекціями, целиацією) або з підвищеною проникністю слизової ШКТ;

— втрата маси тіла — результат хронічної втрати білків, поживних речовин та рідини. Пацієнти можуть мати знижену м'язову масу та загальну слабкість;

— асцит та/або плевральний випіт — скупчення рідини в черевній або плевральній порожнині внаслідок зниження рівня білків плазми;

— гіпопротеїнемія та гіпоальбумінемія — зниження рівня білків у сироватці крові, зокрема альбуміну;

— підвищена схильність до інфекційних захворювань, що пов'язано з втратою імуноглобулінів та інших захисних білків.

Ці симптоми можуть варіюватися залежно від причини ексудативної ентеропатії та ступеня ураження шлунково-кишкового тракту.

Інколи визначення причини виникнення білок-втратної ентеропатії може бути ускладнено через рідкісність захворювання, що ініціює подібний стан. До таких захворювань належить первинна кишкова лімфангіектазія (ПКЛ).

Первинна кишкова лімфангіектазія зазвичай проявляється в ранньому дитинстві та характеризується розширенням лімфатичних судин кишечника і втратою лімфатичної рідини через просвіт шлунково-кишкового тракту з формуванням білок-втратної ентеропатії.

Цей процес призводить до низки метаболічних і імунологічних порушень, зокрема, до основних проявів патології відносять набряки (нижніх кінцівок, обличчя або генералізованого характеру), зумовлені гіпоальбумінемією, хронічну діарею, лімфоцитопенію, гіпогаммаглобулінемію, дефіцит жиророзчинних вітамінів, кальцію та заліза [1–3]. Крім того, все більше доказів вказують на зв'язок між ПКЛ та В-клітинною лімфоною [6–8]. У деяких випадках у хворих можливі розвиток лімфедми кінцівок [13].

Захворюваність на ПКЛ у світі невідома. З моменту першого опису в 1963 році Т. Waldmann та співавторами [4] у світі було зафіксовано майже 200 випадків ідіопатичної кишкової лімфангіектазії [5].

Найчастіше захворювання спостерігається у дітей, більшість випадків було діагностовано у віці до 3 років, але може виникати й у дорослих [9]. З удосконаленням ендоскопічних технологій ПКЛ діагностується все частіше, що може свідчити про недооцінену поширеність цього захворювання.

Залишається недостатньо вивченою причина розвитку ПКЛ, однак відомо, що різноманітні аномалії розвитку лімфатичних судин призводять до обструкції лімфовідтоку, що викликає підвищення внутрішньопросвітного тиску в лімфатичних каналах [10]. У результаті відбувається дилатація підслизових та субсерозних судин кишечника і, як наслідок, розрив розширених каналів, що призводить до витікання лімфи в просвіт кишечника [10, 11]. Також існують дані, що свідчать про можливу генетичну природу цього захворювання: так, були виявлені мутації в генах, що регулюють процес лімфогенезу [9, 12] та можуть бути пов'язані з розвитком ПКЛ.

Клінічна картина захворювання характеризується наявністю периферичних набряків, переважно нижніх кінцівок, обличчя та зовнішніх статевих органів [9], які мають симетричний характер. Іншою типовою ознакою є наявність випотів різноманітної локаліза-

ції: асцит, констриктивний перикардит, плевральний випіт. Можуть спостерігатись нудота, блювання, біль у животі, втрата ваги, помірна діарея зі стеатореєю, синдром мальабсорбції, механічна непрохідність кишечника (обумовлена локальним набряком його стінки), залізодефіцитна анемія. Існують дані, що розвиток при захворюванні гіпокальціємії та дефіциту вітаміну D може призводити до тетанії, остеомаляції та остеопорозу [18]. Описаний зв'язок ПКЛ та целиакії [9, 19], у рідкісних випадках хворі можуть страждати на рецидивуючий гемолітико-уремічний синдром [20]. У низці випадків ПКЛ може маніфестувати рецидивуючими гастроінтестинальними кровотечами. У недавньому дослідженні з використанням капсульної ендоскопії [21] було виявлено статистично значущу асоціацію з ангіодисплазіями тонкої кишки, що вказує на можливий механізм прихованої крововтрати з лімфангіектазією. Також у пацієнтів з ПКЛ описані випадки розвитку В-клітинних лімфом, обмежених шлунково-кишковим трактом [6–8].

Основним методом діагностики ПКЛ є ендоскопічне дослідження тонкої кишки з біопсією та подальшим морфологічним дослідженням біоптатів [14, 15]. До біохімічних ознак лімфангіектазії можна віднести: гіпопротеїнемію за рахунок гіпоальбумінемії, гіпогаммаглобулінемію з низьким вмістом IgM, IgG, IgA та лімфопенію. Допоміжним методом діагностики може слугувати визначення α 1-антитрипсину калу [22], що має подібну до альбуміну молекулярну масу та може бути використаний з метою оцінки тяжкості ексудативної ентеропатії [22, 23], а також УЗД, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, лімфосцинтиграфія [27–30].

Терапія ПКЛ в основному спрямована на призначення хворому дієти з низьким вмістом жирів та збагачення раціону середньоланцюговими тригліцеридами [24]. Харчування з низьким вмістом жирів запобігає надмірному утворенню лімфи в лімфатичних судинах

Таблиця 1

| Захворювання, що вражають слизову оболонку | Аномалії лімфатичної системи |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — Запальні захворювання кишечника: хвороба Крона, виразковий коліт — Інфекції: бактеріальні (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Clostridium difficile</i>), паразитарні (<i>Giardia lamblia</i>), вірусні (ротавірус) — Злоякісні новоутворення: аденокарцинома, лімфома, саркома Капоші — Побічна дія ліків: ентеропатія, пов'язана з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів — Некротизуючий ентероколіт, виразковий ілеїт — Реакція «трансплантат проти хазяїна» — Гіпертрофічна гастропатія (хвороба Менетріє) — Еозинофільний гастроентерит — Ентеропатія, індукована харчовими білками — Целиакія — Тропічна спру — Синдром надмірного бактеріального росту — Васкуліти: системний червоний вовчак, хвороба Шенлейна — Геноха | <ul style="list-style-type: none"> — Первинна лімфангіектазія (вроджені дефекти лімфатичної системи) — Вторинна лімфангіектазія: <ol style="list-style-type: none"> 1. Обструкція лімфатичних судин, викликана хворобою Крона, лімфоною, саркоїдозом 2. Через підвищення тиску в лімфатичних судинах: застійна серцева недостатність, констриктивний перикардит 3. Синдроми Шерешевського — Тернера, Нунан, Хеннекама, Кліппеля — Треноне, хвороба фон Реклінгхаузена (нейрофіброматоз I типу) 4. Після операції Фонтена |

тонкої кишки та їх руйнуванню. Середньоланцюгові тригліцериди всмоктуються в кровотік ворітної вени, минаючи лімфатичні судини кишечника [26]. При цьому постає необхідність у суворому дотриманні дієтичних рекомендацій з метою уникнення рецидивних проявів захворювання [13]. У деяких тяжких випадках виправдане повне парентеральне харчування [25]. У разі неефективності дієтотерапії можливо розглянути деякі варіанти фармакотерапії. У літературі описані результати ефективного застосування октреотиду. Механізм дії аналога соматостатину на шлунково-кишковий тракт базується на кількох ключових принципах [13, 27]:

- соматостатин пригнічує секрецію лімфи в лімфатичні судини кишечника, що допомагає зменшити її кількість, яка потрапляє у просвіт кишечника через пошкоджені або розширені лімфатичні судини, що знижує втрату білків та інших поживних речовин;

- соматостатин має властивість звужувати лімфатичні судини, що сприяє зниженню об'єму втрати лімфатичної рідини;

- пригнічує секрецію таких гормонів, як гастрин, секретин та інсулін, що знижує виділення шлункового соку, жовчі та панкреатичних ферментів та допомагає зменшити навантаження на травну систему і сприяє зниженню втрат білків із лімфою.

Стандартизованих рекомендованих доз або тривалості терапії октреотидом поки не існує. У проведених дослідженнях як індукційну терапію 1–10 мкг/кг/дозу вводили підшкірно двічі на добу протягом 2 тижнів [2]. Підтримуюча терапія спрямована на корекцію: гіпоальбумінемії з метою поповнення дефіциту білка та зменшення набрякового синдрому; дефіциту жиророзчинних вітамінів, мікроелементів (кальцію та заліза). У рідкісних випадках при сегментарному, локалізованому варіанті ПКЛ можлива хірургічна резекція тонкої кишки з ділянками лімфангіектазії [31].

Як приклад складної діагностики і лікування наводимо особисті спостереження випадку первинної кишкової лімфангіектазії у дитини раннього віку.

До педіатричного інфекційно-боксованого відділення для дітей молодшого віку з центром проблем харчування та вроджених і набутих захворювань ШКТ у дітей ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» був госпіталізований пацієнт І., 1 рік 11 місяців, з діагнозом: гострий гастроентероколіт, тяжкий перебіг; білок-втрата ентеропатія; хвороба Крона (?); вторинний імунодефіцит; перикардит; помірна білково-енергетична недостатність.

Анамнез життя. Дитина від другої неускладненої вагітності, других фізіологічних пологів; маса тіла при народженні 3300 г, зріст 52 см, оцінка за шкалою Апгар 8/9 балів. З народження перебувала на грудному вигодовуванні, на час госпіталізації мати продовжувала догодувати груддю. Прикорм введений у 6 місяців: споживає м'ясо, каші, овочі та фрукти. Зі слів матері, дитина хворіла тільки на гострі респіраторні інфекції, хоча на першому році життя спостерігалось помірне збільшення у розмірах живота та періодичні рідкі випорожнення. Вакцинована за календарем щеплень. Сімейний анамнез не обтяжений.

Із анамнезу захворювання відомо, що дитина захворіла за 1 місяць до госпіталізації в нашу клініку, коли мати помітила різке зниження апетиту у дитини. На наступну добу відмічалось одноразове підвищення температури тіла до субфебрильних значень, багаторазове блювання, рідкі випорожнення до 5 разів на добу. У зв'язку із цим була госпіталізована за місцем проживання, під час обстеження виявлено виражену гіпопротеїнемію 33 г/л, гіпогаммаглобулінемію. Ко-програма: виражена стеаторея, позитивна реакція Грегерсена. За результатами УЗД ОЧП: гідроперитонеум, реактивні зміни печінки, дифузні зміни підшлункової залози, спленомегалія, парез кишечника. ЕхоКГ: гідроперикард. Рентген ОЧП: роздуті петлі кишечника із горизонтальними рівнями. Відеогастродуоденоскопія: ерозивний дуоденоентерит, хвороба Крона (?) (був взятий матеріал для проведення біопсії). Ректороманоскопія: патології не виявлено. Перебувала на частковому парентеральному харчуванні, ентерально отримувала дитячу молочну безлактозну суміш. Проведене лікування: антибактеріальна терапія, гормональна терапія (гідрокортизон, метилпреднізолон), діуретики (верошпірон), щоденно імуномодулятори (біовен 10%). З метою корекції гіпопротеїнемії — альбумін 20%. З метою подальшого лікування дитину було переведено до ДУ «ВЦМД НАМН України».

Скарги на час надходження на збільшення живота, набряклість обличчя, блювання, рідкі випорожнення, в'ялість, зниження апетиту. Загальний стан дитини тяжкий через ентеральну недостатність. Привертала увагу виражена слабкість та в'ялість дитини. Спостерігалось часте блювання на фоні прийому їжі. Свідомість збережена, патологічна неврологічна симптоматика відсутня. Шкірні покриви чисті, бліді, відмічалась пастозність обличчя. Мікроциркуляція задовільна. Над легеньми дихання проводилось рівномірно, хрипи не вислуховувались. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт збільшений у розмірах, 56 см у діаметрі. Печінка +1 см, м'яка, безболісна, селезінка не пальпується. Випорожнення: розріджені, світло-коричневого кольору, без видимих патологічних домішок. Сечовипускання вільне, діурез збережено. За тяжкістю стану дитину переведено до ВРІТ.

У серії загальноклінічних аналізів крові було виявлено ознаки анемії (гемоглобін 85 г/л, еритроцити $3,0 \times 10^{12}/л$), лейкопенії ($2,6 \times 10^9/л$), лімфоцитопенії (8 %). Біохімічне дослідження крові показало гіпопротеїнемію 31,0 г/л, гіпоальбумінемію 18,9 г/л. Функціональні проби печінки, а також амілаза, креатинін та сечовина перебували в межах вікової норми. Кальпротектин в сироватці крові не підвищений — 1,6 мкг/мл. Проте аналіз на $\alpha 1$ -антитрипсин крові показав його низький рівень — 0,71 г/л. Гормони щитоподібної залози в межах норми. При комплексному імунологічному обстеженні виявлено гіпогаммаглобулінемію зі зниженням IgG — 0,37 г/л, IgA — 0,08 г/л, IgM — 0,3 г/л. Серологічних маркерів ВІЛ-інфекції виявлено не було. Визначались незмінні показники імуноглобулінів G та A до тканинної трансглутамінази та дезамінованих пептидів гліадину. Показники загальноклінічного

аналізу сечі перебували в межах норми. Аналіз даних копрограми свідчив про наявність стеатореї, було виявлено яйця глистів виду *Ascaris lumbricoides*. Показники фекального кальпротектину та панкреатичної еластази в калі перебували в межах референтних значень, водночас було виявлено значне підвищення рівня α 1-антитрипсину калу > 1000 мкг/г. Скринінгове дослідження калу на збудники *Shigella*, *Salmonella*, *Giardia*, ротавірусну інфекцію методом ПЛР, а також токсини A/B *Clostridium difficile* дозволило виключити інфекційну природу захворювання.

Рентгенографія грудної клітки патології не виявила. УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена у розмірах, ПЗР правої частки 101 мм, ПЗР лівої частки 50 мм, ехогенність паренхіми підвищена, відзначається ущільнення стінок жовчних проток і стінок судин печінки. Портальна вена 6,2 мм. Жовчний міхур — без патології. Підшлункова залоза: збільшена у розмірах: голівка 22 мм, тіло 18,2 мм, хвіст 20 мм, контур нерівний, ехогенність паренхіми нерівномірно підвищена, вірсунгова протока розширена до 2,2 мм. Селезінка, нирки та сечовий міхур не змінені. ЕхоКГ: у перикарді, у ділянці верхівки серця визначається вільна рідина до 8 мм. Магнітно-резонансна томографія органів черевної порожнини: стінка дванадцятипалої, порожньої та здухвинної кишки потовщена до 0,5 мм. Петлі товстої кишки роздуті, заповнені рідким вмістом та газом. Множинні мезентеріальні лімфовузли до 0,8 мм по короткій осі, поодинокі в воротах печінки до 0,8 мм. Печінка збільшена у розмірах, внутрішньопечінкові та позапечінкові протоки не розширені. Жовчний міхур, селезінка, нирки та наднирники не змінені. Помірна кількість вільної рідини в черевній порожнині. Ознаки правобічної пахової грижі.

Езофагогастроуденоскопія: слизова оболонка стравоходу фізіологічного кольору. Шлунок звичайної форми, слизова оболонка гіперемована в середній третині тіла шлунка. Виявляються ерозії розміром до 0,3 см у всіх відділах. Рельєф слизової не змінений. Воратар правильної форми, змикається. Цибулина дванадцятипалої кишки гіперемована, відмічається білий наліт за типом «манної крупі».

Фіброколоноскопія: періанальна ділянка без патології. Просвіт товстої кишки розправляється рівномірно, тонує кишки нормальний, судинний рисунок збережений, слизова оболонка звичайна. Діаметр просвіту кишечника розширений. Перистальтична активність стінок кишечника знижена. Тріщини, контактні кровотечі, геморагії, виразки та ерозії відсутні. Поліпи, псевдополіпи, розростання слизової, дивертикули не були відмічені.

За даними гістологічного дослідження біоптатів тонкої кишки, рельєф слизової оболонки змінений, ворсинки деформовані та скорочені, мають вигляд невеликих випинів. Поверхневий епітелій з ділянками сплюснення та деформації, не густо інфільтрований лімфоцитами, кількість келихоподібних клітин вогнищево зменшена. Власна пластинка слизової оболонки дифузно інфільтрована макрофагами, лімфоцитами, плазматичними клітинами, еозинофілами (вогнищево

1–4 у полі зору), вогнищами набряку. У товщі власної пластинки виявляється виражена лімфангіектазія з наявністю порожнин, які деформують ворсинки слизової оболонки (іноді містять слабоеозинофільні маси). Поодинокі залози деформовані. У підслизовій основі спостерігаються вогнища фіброзу. Гістохімічна PAS-реакція виявила, що у більшості келихоподібних клітин поверхневого епітелію й епітелію залоз забарвлення було виражене, іноді помірне. Приблизно 20 % келихоподібних клітин мали слабе забарвлення. Отримані результати досліджень дозволили виключити хворобу Уїппла та запальне захворювання кишечника. З огляду на характер перебігу захворювання проводилась диференційна діагностика між запальним захворюванням кишечника, целиацією, кишковими інфекціями, лімфомою та саркоїдозом, хворобою Уїппла.

Зважаючи на дані анамнезу життя та захворювання, об'єктивного обстеження, результати лабораторно-інструментального обстеження, було встановлено основний клінічний діагноз: первинна кишкова лімфангіектазія. Ускладнення: ексудативна гіпопротеїнемічна ентеропатія. Вторинний імунodefіцит. Білково-дефіцитна анемія.

Через тяжкість перебігу захворювання дитину було переведено на частково парентеральне харчування. Після введення будь-якої твердої їжі та висококалорійних гідролізованих сумішей відмічалось загострення захворювання. Клінічний ефект було отримано при застосуванні амінокислотної суміші Neocate Junior (Nutricia). Цей спеціалізований харчовий продукт використовується при харчовій алергії, еозинофільному езофагіті, синдромі короткої кишки, синдромі мальабсорбції, тяжких формах харчової непереносимості та інших станах, за яких рекомендовано продукт на основі суміші вільних амінокислот. Суміш може застосовуватися для дітей від 1 до 10 років на повний раціон і для доповнення раціону пацієнтів старше 10 років. Суміш містить всі необхідні поживні речовини, зокрема вітаміни, мінерали, жири, вуглеводи, а замість білків — вільні амінокислоти. Вільні амінокислоти в цій суміші отримані методом не гідролізу білків, а хіміко-біологічного синтезу та ферментації глюкози, що дозволяє забезпечити відсутність пептидів (недорозщеплених білків) та приємний нейтральний смак. Також важливим є високий вміст середньоланцюгових тригліцеридів (35 %), які не потребують ферментної обробки, легко засвоюються без участі ліпази та швидко поповнюють енергетичні витрати дитини. Суміш не містить глютену і лактози, що робить її придатною для дітей з непереносимістю цих компонентів.

З метою підтримання онкотичного тиску проводилась замісна терапія альбуміном 20% 50 мл на добу, через виражену ексудативну ентеропатію інфузії проводились щоденно, у подальшому — 1 раз на 3 дні, із тенденцією до пролонгації. Додатково проводились інфузії імуноглобуліну людського нормального 10 г за дві доби, 1 раз за місяць, протягом 3 місяців.

Зважаючи на тяжкий перебіг захворювання та наявність гіпоальбумінемії, за погодженням з батьками було прийнято рішення про внутрішньовенне ведення

октреотиду 10 мкг/кг/добу протягом 14 днів із подальшим підшкірним його введенням протягом 2 тижнів.

Відмічена позитивна динаміка у вигляді зменшення об'єму живота, зникнення периферичних набряків. І хоча при лабораторному обстеженні зберігалась тенденція до гіпопротеїнемії та гіпоальбумінемії, стан дитини вдалося стабілізувати. При госпіталізації через 3 місяці після виписки додому рівень загального білка крові становив 52 г/л, альбуміну — 33 г/л. Дитина потребує періодичної замісної терапії.

Цей клінічний випадок демонструє підходи до діагностики первинної кишкової лімфангіектазії у дитини до трьох років з наявною характерною симптоматикою, а саме: помірно вираженою діареєю, периферичними набряками, гіпопротеїнемією, гіпогаммаглобулінемією. Згідно з літературними повідомленнями оцінка клінічних симптомів з візуалізацією тонкого кишечника та гістологічним дослідженням біоптатів є золотим стандартом і дозволяє встановити діагноз у 86 % випадків [32, 33].

На початковому етапі захворювання як основну терапію було обрано дієтотерапію сумішшю на основі вільних амінокислот з високим вмістом середньоланцюгових тригліцеридів, а також проводилась замісна терапія, спрямована на корекцію гіпоальбумінемії та гіпогаммаглобулінемії, що було обумовлено літературними даними про ефективність дієти при ПКЛ у 80 % пацієнтів [33]. Проте у нашому випадку така медикаментозна тактика була недостатньою, тому було прийняте рішення про проведення терапії другої лінії, а саме підшкірне введення аналогів соматостатину [2], що врешті-решт позитивно вплинуло на динаміку захворювання та дозволило стабілізувати стан пацієнта.

З огляду на різноманітну клінічну картину, тяжкість перебігу захворювання, а також потенційний ризик малігнізації гостро постає питання обізнаності лікарів щодо цього захворювання з метою ранньої його діагностики для призначення хворому спеціалізованої дієти та підтримувальної терапії, що дозволить сповільнити подальший розвиток захворювання, уникнути ускладнень та поліпшити якість життя пацієнта.

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

Список літератури

- Lopez RN, Day AS. Primary intestinal lymphangiectasia in children: A review. *J Paediatr Child Health*. 2020 Nov;56(11):1719-1723. doi: 10.1111/jpc.14837. Epub 2020 May 28. PMID: 32463559.
- Kwon Y, Kim MJ. The Update of Treatment for Primary Intestinal Lymphangiectasia. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021 Sep;24(5):413-422. doi: 10.5223/pghn.2021.24.5.413. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34557394; PMCID: PMC8443852.
- Alshikho MJ, Talas JM, Noureldine SI, Zazou S, Addas A, Kurabi H, Nasser M. Intestinal Lymphangiectasia: Insights on Management and Literature Review. *Am J Case Rep*. 2016 Jul 21;17:512-22. doi: 10.12659/ajcr.899636. PMID: 27440277; PMCID: PMC4957630.
- Waldmann TA, Steinfeld JL, Dutcher TF, Davidson JD, Gordon RS Jr. The role of the gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteïnemia". *Gastroenterology*. 1961;41:197-207.
- Wen J, Tang Q, Wu J, Wang Y, Cai W. Primary intestinal lymphangiectasia: four case reports and a review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2010;55:3466-72.
- Gumà J, Rubió J, Masip C, Alvaro T, Borràs JL. Aggressive bowel lymphoma in a patient with intestinal lymphangiectasia and widespread viral warts. *Ann Oncol*. 1998;9:1355-6.
- Immunodeficiency Disease and Malignancy. Various immunologic deficiencies of man and the role of immune processes in the control of malignant disease. *Ann Intern Med*. 1972;77:605-28.
- Ward M, Le Roux A, Small WP, Sircus W. Malignant lymphoma and extensive viral wart formation in a patient with intestinal lymphangiectasia and lymphocyte depletion. *Postgrad Med J*. 1977;53:753-7.
- Freeman HJ, Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults. *World J Gastrointest Oncol*. 2011;3:19-23.
- Lai Y, Yu T, Qiao XY, Zhao LN, Chen QK. Primary intestinal lymphangiectasia diagnosed by double-balloon enteroscopy and treated by medium-chain triglycerides: a case report. *J Med Case Rep*. 2013;7:19.
- Ingle SB, Hinge Ingle CR. Primary intestinal lymphangiectasia: Minireview. *World J Clin Cases*. 2014 Oct 16;2(10):528-33. doi: 10.12998/wjcc.v2.i10.528. PMID: 25325063; PMCID: PMC4198405.
- Hokari R, Kitagawa N, Watanabe C, Komoto S, Kurihara C, Okada Y, Kawaguchi A, et al. Changes in regulatory molecules for lymphangiogenesis in intestinal lymphangiectasia with enteric protein loss. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:e88-95.
- Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Feb 22;3:5. doi: 10.1186/1750-1172-3-5. PMID: 18294365; PMCID: PMC2288596.
- Fang YH, Zhang BL, Wu JG, Chen CX. A primary intestinal lymphangiectasia patient diagnosed by capsule endoscopy and confirmed at surgery: a case report. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 21;13(15):2263-5. doi: 10.3748/wjg.v13.i15.2263. PMID: 17465517; PMCID: PMC4146860.
- Rivet C, Lapalus MG, Dumortier J, Le Gall C, Budin C, Bouvier R, et al. Use of capsule endoscopy in children with primary intestinal lymphangiectasia. *Gastrointest Endosc*. 2006 Oct;64(4):649-50. doi: 10.1016/j.gie.2006.03.008. Epub 2006 Jul 26. PMID: 16996365.
- Konar A, Brown CB, Hancock BW, Moss S. Protein losing enteropathy as a sole manifestation of non-Hodgkin's lymphoma. *Postgrad Med J*. 1986;62:399-400.
- Kverneland LS, Kramer P, Ovrutski S. Five decades of the Fontan operation: a systematic review of international reports on outcomes after univentricular palliation. *Congenit Heart Dis*. 2018;13:181-193.
- Li XP, Shen WB, Long MQ, Meng XW, Lian XL, Yu M. Osteomalacia and osteoporosis associated with primary intestinal lymphangiectasis. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:1836-1838.
- Perisic VN, Kokai G. Coeliac disease and lymphangiectasia. *Arch Dis Child*. 1992;67:134-136.
- Kalman S, Bakkaloğlu S, Dalgıç B, Ozkaya O, Söylemezoğlu O, Buyan N. Recurrent hemolytic uremic syndrome associated with intestinal lymphangiectasia. *J Nephrol*. 2007;20:246-249.
- Macdonald J, Porter V, Scott NW, McNamara D. Small bowel lymphangiectasia and angiodysplasia: a positive association; novel clinical marker or shared pathophysiology? *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:610-614.
- Bernier JJ, Florent C, Desmazes C, Aymes C, L'Hirondel C. Diagnosis of protein-losing enteropathy by gastrointestinal clearance of alpha1-antitrypsin. *Lancet*. 1978;2:763-764.
- Schmidt PN, Blirup-Jensen S, Svendsen PJ, Wandall JH. Characterization and quantification of plasma proteins excreted in faeces from healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995;55:35-45.

24. Jeffries GH, Champan A, Sleisenger MH. Low fat diet in intestinal lymphangiectasia: its effect on albumin metabolism. *N Engl J Med.* 1964;270:761-766.
25. Aoyagi K, Iida M, Matsumoto T, Sakisaka S. Enteral nutrition as a primary therapy for intestinal lymphangiectasia: value of elemental diet and polymeric diet compared with total parenteral nutrition. *Dig Dis Sci.* 2005;50:1467-1470. [10.1007/s10620-005-2863-7](https://doi.org/10.1007/s10620-005-2863-7).
26. Alfano V, Tritto G, Alfonsi L, Cella A, Pasanisi F, Contaldo F. Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet. *Nutrition.* 2000 Apr;16(4):303-4. doi: [10.1016/s0899-9007\(00\)00223-9](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00223-9).
27. Yang DM, Jung DH. Localized lymphangiectasia: CT findings. Localized intestinal lymphangiectasia: CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:213-214.
28. Chiu NT, Lee BF, Hwang SJ, Chang JM, Liu GC, Yu HS. Protein-losing enteropathy: diagnosis with 99mTc-labeled human serum albumin scintigraphy. *Radiology.* 2001;219:86-90.
29. Maconi G, Molteni P, Manzionna G, Parente F, Bianchi Porro G. Ultrasonographic features of long-standing primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Ultrasound.* 1998;7:195-198. [10.1016/S0929-8266\(98\)00037-8](https://doi.org/10.1016/S0929-8266(98)00037-8).
30. Burnand KG, McGuinness CL, Lagattolla NR, Browse NL, El-Arabi A, Nunan T. Value of isotope lymphography in the diagnosis of lymphoedema of the leg. *Br J Surg.* 2002;89:74-78. [10.1046/j.0007-1323.2001.01964.x](https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01964.x).
31. Chen CP, Chao Y, Li CP, Lo WC, Wu CW, Tsay SH, et al. Surgical resection of duodenal lymphangiectasia: a case report. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2880-2882.
32. Abramowsky C, Hupertz V, Kilbridge P, Czinn S. Intestinal lymphangiectasia in children: a study of upper gastrointestinal endoscopic biopsies. *Pediatr Pathol.* 1989;9(3):289-97. doi: [10.3109/15513818909037733](https://doi.org/10.3109/15513818909037733). PMID: 2748490.
33. Prasad D, Srivastava A, Tambe A, Yachha SK, Sarma MS, Poddar U. Clinical Profile, Response to Therapy, and Outcome of Children with Primary Intestinal Lymphangiectasia. *Dig Dis.* 2019;37(6):458-466. doi: [10.1159/000499450](https://doi.org/10.1159/000499450). Epub 2019 Apr 26. PMID: 31030202.
34. Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical Practice Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr.* 2010;169:1179-1185. DOI: [10.1007/s00431-010-1235-2](https://doi.org/10.1007/s00431-010-1235-2).
35. Cakir M, Ersoz S, Akbulut UE. Disseminated cytomegalovirus infection and protein losing enteropathy as presenting feature of pediatric patient with Crohn's disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015;18(1):60-65. DOI: [10.5223/pghn.2015.18.1.60](https://doi.org/10.5223/pghn.2015.18.1.60).

Отримано/Received 10.01.2025

Рецензовано/Revised 19.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 28.01.2025 ■

Information about authors

Oleg Shadrin, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Nutritional Problems and Somatic Diseases in Young Children, Scientific Supervisor of the Pediatric Infectious Isolation Unit, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: ogshadrin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5901-7013>

Lyubov Slepova, Head Doctor of Clinics, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7315-6132>

Oksana Hladyshko, Anesthesiologist, Head of the Department of Pediatric Anesthesiology with Intensive Care Unit, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7728-2275>

Valentyna Fisun, Pediatrician, Head of the Pediatric Infectious Isolation Unit, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4349-2805>

Tetiana Archakova, Pathologist, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Pathomorphology Laboratory, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: ipag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5271-5479>

Maksym Bondarenko, Pediatrician, Pediatric Infectious Isolation Unit, Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: m.bondarenko1717@gmail.com; phone: +380 (67) 461-34-79; <https://orcid.org/0000-0003-0335-6945>

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

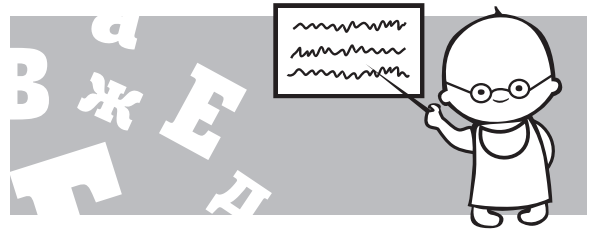
O.H. Shadrin, L.F. Slepova, O.P. Hladyshko, V.M. Fisun, T.M. Archakova, M.V. Bondarenko
Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Modern approaches to the diagnosis and treatment of protein-losing enteropathy in children

Abstract. Recently, pediatricians have been paying increasing attention to diseases accompanied by the syndrome of protein-losing enteropathy, as this condition is challenging to diagnose and treat, especially in younger children, and significantly affects a child's life. Considering the potential risks to the child's health, pediatricians are actively researching the causes, diagnosis, and effective treat-

ment methods. The importance of timely diagnosis and a comprehensive approach to the treatment of protein-losing enteropathy is associated with the possibility of developing severe complications that negatively impact the growth and development of the child.

Keywords: protein-losing enteropathy; primary intestinal lymphangiectasia



Сучасні проблеми діагностики і профілактики ожиріння у дітей

Резюме. Актуальність. Ожиріння у дітей є важливою медико-соціальною проблемою сучасності. Воно пов'язане із високим ризиком розвитку супутніх захворювань, як-от патології серцево-судинної системи, ендокринні порушення та зниження толерантності до фізичних навантажень. Зростання кількості випадків ожиріння в дитячій популяції є глобальною тенденцією, що потребує ефективних методів діагностики, профілактики та лікування. **Мета:** узагальнити сучасні наукові дані, наведені у публікаціях з баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, а також у міжнародних і національних клінічних настановах, з метою оптимізації підходів до діагностики та профілактики ожиріння у дітей. **Результати.** Ожиріння у дітей залишається актуальною проблемою, яка потребує комплексного підходу до її вирішення. Необхідно приділяти особливу увагу ранньому виявленню надмірної маси тіла та супутніх метаболічних порушень, адже вони мають значний вплив на майбутнє здоров'я дітей. Важливими є розробка й впровадження індивідуалізованих профілактичних програм, що враховують вікові, соціальні та культурні особливості. Інтеграція сучасних методів діагностики та підходів до корекції способу життя дітей дозволить зменшити поширеність ожиріння, знизити ризик розвитку ускладнень і поліпшити якість життя дитячого населення. Результати аналізу сучасних джерел свідчать, що основними діагностичними критеріями ожиріння у дітей є індекс маси тіла та обвід талії. Ожиріння у дітей негативно впливає на якість життя, сприяє розвитку хронічних захворювань та знижує толерантність до фізичного навантаження. Профілактичні заходи включають корекцію харчової поведінки, підвищення фізичної активності, контроль за метаболічними показниками та використання програм навчання здоровому способу життя. **Висновки.** Ожиріння у дітей потребує ранньої діагностики та індивідуальних профілактичних заходів. Комплексний підхід сприяє зниженню ризиків ускладнень і поліпшенню якості життя.

Ключові слова: ожиріння; діти; толерантність до фізичного навантаження; надмірна маса тіла; якість життя; обмін речовин, стан серцево-судинної системи; ендокринна система; індекс маси тіла; обвід талії; захворюваність

Вступ

Дитяче ожиріння на сьогодні є однією з найактуальніших проблем громадського здоров'я [1–4]. Його поширеність стрімко зростає, зачіпаючи як економічно розвинені країни, так і ті, що розвиваються, створюючи значне навантаження на системи охорони здоров'я. Ожиріння в дитячому віці призводить до суттєвого зниження якості життя дітей, підвищення ризику виникнення хронічних захворювань у дорослому віці, а також до зростання витрат на їх лікування [5]. Відсутність своєчасної діагностики та профілактичних

заходів може спричинити тривалі негативні наслідки для дитячого здоров'я. Ця проблема потребує міждисциплінарного підходу до її вирішення, включно з участю медичних працівників, освітян та громадськості [6].

Ожиріння у дітей є однією з найгостріших медико-соціальних проблем сучасного світу [7]. Статистичні дані свідчать про те, що поширеність ожиріння серед дітей значно варіюється залежно від регіону та соціально-економічного контексту. У розвинених країнах, як-от Сполучені Штати Америки, ожиріння діагностується у близько 19,7 % дітей та підлітків (CDC, 2020) [8].

Водночас у країнах Європи цей показник коливається в межах від 11,6 % серед хлопчиків до 10,4 % серед дівчаток (Pediatric Obesity: World Obesity Federation) [9]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кількість дітей з надмірною масою тіла або ожирінням стрімко зростає [10, 11]. У 2020 році понад 39 мільйонів дітей віком до 5 років мали надмірну масу тіла, а серед дітей шкільного віку цей показник є ще вищим [10, 11].

В Україні ситуація з дитячим ожирінням також викликає занепокоєння. Згідно з даними національних досліджень в Україні, частка дітей з надмірною вагою становить близько 12,1 %, а з ожирінням — 5,2 %. Ці цифри підкреслюють необхідність впровадження профілактичних програм, адаптованих до конкретних умов кожної країни [12].

Для моніторингу рівня поширеності ожиріння серед дітей та визначення ключових факторів ризику його розвитку була розроблена Європейська ініціатива з епідагляду за дитячим ожирінням (Childhood Obesity Surveillance Initiative, COSI), роботу якої координує ВООЗ. Її розроблено як відповідь на виклики, озвучені під час Європейської конференції ВООЗ на рівні міністрів щодо протидії ожирінню у 2006 році в Стамбулі. Ця ініціатива покликана забезпечити регулярний збір та аналіз даних, що сприяють формуванню ефективних політик боротьби з дитячим ожирінням. Наразі до програми долучилися понад 45 країн, а Україна вперше приєдналася до цього масштабного проекту у 2024 році. У рамках дослідження проводяться антропометричні вимірювання дітей, зокрема визначення маси тіла та зросту, а також анкетування їхніх батьків і представників навчальних закладів. Це дає змогу обчислити індекс маси тіла (ІМТ) дітей та оцінити вплив харчових і фізичних звичок на ризик розвитку ожиріння [13].

Перше національне дослідження дитячого ожиріння в Україні, проведене Міністерством охорони здоров'я у співпраці з міжнародною ініціативою COSI, виявило, що 20,4 % дітей мають надлишкову масу тіла, зокрема 9,3 % страждають на ожиріння. Результати дослідження були офіційно представлені 4 лютого 2025 року Центром громадського здоров'я. У дослідженні взяли участь понад 6 тисяч дітей віком 6–9 років із 132 закладів освіти в усіх регіонах країни. Аналіз показав, що 76 % дітей споживають недостатню кількість овочів, а 53 % регулярно вживають солодощі. Майже половина дітей (49 %) не має належного рівня фізичної активності, що є суттєвим фактором ризику розвитку ожиріння. При цьому близько 70 % дітей щодня проводять більше ніж дві години перед екранами гаджетів. Звіт також вказує, що поширеність ожиріння серед хлопчиків майже вдвічі перевищує цей показник серед дівчаток. Виявлені тенденції демонструють нагальну потребу в національних програмах для поліпшення харчування та стимулювання фізичної активності серед дітей. Упровадження таких ініціатив, спираючись на дані COSI, сприятиме зниженню рівня дитячого ожиріння та зміцненню здоров'я майбутніх поколінь. Зібрані дані дозволять Україні інтегруватися в європейський контекст, порівнювати свої показники з іншими

країнами та адаптувати найкращі практики боротьби з ожирінням [13].

В Україні тенденція до збільшення поширеності ожиріння серед дітей також викликає занепокоєння, що обумовлено змінами у харчових звичках, низькою фізичною активністю, а також соціально-економічними факторами [1].

Ця проблема є особливо актуальною через її негативний вплив на здоров'я та якість життя дітей. Ожиріння супроводжується ризиком розвитку серйозних ускладнень, як-от метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2-го типу, а також порушення функцій опорно-рухової системи [14]. Окрім фізичних наслідків, ожиріння значно впливає на психоемоційний стан дитини, підвищуючи ризик соціальної ізоляції, депресії та тривожних розладів [14, 15].

Наслідки дитячого ожиріння є серйозними як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Діти з ожирінням у дорослому віці мають значно вищий ризик розвитку хронічних захворювань, що суттєво скорочує тривалість їхнього життя. Таким чином, наслідки ожиріння виходять за межі індивідуального здоров'я, створюючи значне навантаження на суспільство загалом [16].

Зважаючи на сучасні виклики, існує нагальна необхідність у вдосконаленні підходів до діагностики та профілактики ожиріння серед дитячого населення. Традиційні підходи виявляються недостатньо ефективними, що потребує інтеграції новітніх наукових знань та технологій. Особливу увагу слід приділити мультидисциплінарним підходам, які включають індивідуалізовані програми харчування, підвищення фізичної активності та навчання здоровому способу життя. Важливим є також залучення до цього процесу сімей дітей, освітніх установ та органів місцевого самоврядування [17]. Лише комплексні профілактичні заходи можуть знизити поширеність ожиріння серед дітей та сприяти поліпшенню їхнього здоров'я в майбутньому.

Таким чином, боротьба з дитячим ожирінням є важливим завданням для системи охорони здоров'я, яке потребує впровадження сучасних доказових методів діагностики, профілактики та лікування [1].

Мета: узагальнити сучасні наукові дані, наведені у публікаціях з баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, а також у міжнародних і національних клінічних настановах, з метою оптимізації підходів до діагностики та профілактики ожиріння у дітей.

Результати та обговорення

У сучасних умовах дитяче ожиріння перетворилося на одну з найбільших загроз для здоров'я молодого покоління, що ставить перед системою охорони здоров'я невідкладне завдання — забезпечити впровадження сучасних доказових підходів до діагностики, профілактики та лікування цього стану [1]. З огляду на зростаючу поширеність ожиріння у дітей, а також наявність суттєвих географічних і соціальних варіацій, дослідження цієї проблеми є важливим для розробки ефективних стратегій контролю [18].

Сучасні дослідження підкреслюють необхідність більш детального аналізу поширеності ожиріння та визначення його основних детермінант у специфічних популяціях. Зокрема, у статті «Prevalence and determinants of obesity among children and adolescents in urban settings» акцентовано увагу на важливості вивчення проблеми ожиріння серед дітей і підлітків, які проживають у міських районах. Поширеними факторами розвитку ожиріння серед дітей у міських умовах є доступ до висококалорійних та промислово оброблених продуктів, які діти часто споживають замість збалансованого раціону. Зменшення фізичної активності обумовлюється обмеженням доступу до безпечних місць для ігор та занять спортом. Значний вплив має малорухливий спосіб життя, пов'язаний із надмірним використанням цифрових пристроїв, як-от смартфони та планшети. Соціально-економічна нерівність сприяє підвищенню ризику ожиріння у дітей із сімей із низьким доходом через брак ресурсів для здорового харчування та фізичної активності. Також відіграють роль культурні звички та недостатня обізнаність про здоровий спосіб життя. Дослідження охоплює дані з кількох країн і аналізує вплив соціально-економічних, поведінкових і факторів зовнішнього середовища на ризик розвитку ожиріння. Встановлено, що міські умови сприяють збільшенню випадків ожиріння через доступ до висококалорійної їжі, знижену фізичну активність і залежність від цифрових технологій. Окремо підкреслюється нерівність у доступі до здорового харчування та можливостей для фізичної активності, що створює додаткові ризики для дітей із соціально вразливих груп. У статті наголошується на необхідності впровадження профілактичних заходів, зокрема програм, спрямованих на зміну способу життя, створення сприятливого середовища та підвищення обізнаності населення. Дослідники рекомендують мультидисциплінарний підхід як ключовий метод у боротьбі з дитячим ожирінням [19].

Дослідники зазначають важливість своєчасної діагностики ожиріння для ефективного запобігання його серйозним наслідкам, що підкреслено у численних публікаціях провідних наукових журналів. Своєчасне виявлення ожиріння забезпечує можливість раннього втручання, спрямованого на зниження ризику розвитку метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань та цукрового діабету 2-го типу. Для оцінки ожиріння використовуються ІМТ та стандартизовані графіки зросту й ваги, що дає змогу адаптувати діагностичний підхід відповідно до віку та статі дитини. Автори підкреслюють, що своєчасне розуміння причин ожиріння, як-от генетична схильність, неправильне харчування чи низька фізична активність, допомагає розробити індивідуальну стратегію лікування. Важливим аспектом є застосування міждисциплінарного підходу, який об'єднує лікарів, дієтологів і психологів для комплексної допомоги пацієнту. Водночас вони наголошують на профілактичних заходах, які включають здоровий спосіб життя, правильне харчування та достатню фізичну активність. Це дає змогу не лише лікувати ожиріння, а й запобігати його виникненню [20, 21].

Корейське товариство з вивчення ожиріння опублікувало статтю, присвячену сучасним підходам до профілактики та лікування дитячого ожиріння. У статті підкреслюється значення ранньої діагностики для запобігання таким довгостроковим ускладненням, як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет і проблеми з опорно-руховим апаратом. Автори наголошують на необхідності комплексного підходу, що включає корекцію харчування, підвищення фізичної активності та психологічну підтримку. Обговорюються впливи соціального середовища, зокрема сімейних звичок, доступу до якісних продуктів харчування та безпечних зон для фізичної активності.

Особливу увагу приділено ролі цифрових технологій, як-от мобільні додатки та пристрої для носіння, для моніторингу маси тіла і фізичної активності. Автори вказують, що медичні працівники повинні відігравати ключову роль у впровадженні індивідуалізованих програм лікування та профілактики ожиріння серед дітей. Також наголошується на важливості підвищення обізнаності серед батьків і дітей про ризики ожиріння та переваги здорового способу життя. У статті рекомендовано розробку національних політик, спрямованих на зменшення доступу до шкідливих продуктів харчування та створення сприятливого середовища для фізичної активності. Висновки підтверджують, що міждисциплінарний підхід є найефективнішим для боротьби з дитячим ожирінням [22].

У звіті Федерального центру експертизи охорони здоров'я Бельгії (КСЕ) запропоновано низку індикаторів для оцінки якості надання допомоги мультидисциплінарними педіатричними центрами з лікування ожиріння (СРМО). Індикатори поділяються на три категорії: структурні, процесуальні та результативні. Структурні індикатори включають наявність спеціалізованої команди (лікарі, дієтологи, психологи), доступність обладнання для діагностики та реєстрації антропометричних показників. Процесуальні індикатори стосуються частоти консультацій, регулярності моніторингу стану пацієнтів та відповідності індивідуальних планів лікування науковим рекомендаціям. Результативні індикатори охоплюють зменшення ІМТ, поліпшення якості життя пацієнтів та зниження ризику супутніх захворювань [23]. Новизна звіту полягає у впровадженні комплексної моделі оцінювання, яка враховує не лише медичні показники, але й психосоціальні аспекти ожиріння. Запропоновано інтегрувати цифрові платформи для збору та аналізу даних у реальному часі. Також акцент зроблено на важливості залучення сімей до процесу лікування для досягнення сталих результатів. Вперше виділено окремі індикатори для оцінки роботи мультидисциплінарної команди, що включають рівень комунікації між фахівцями та задоволеність пацієнтів. Такий підхід дозволяє підвищити ефективність роботи центрів СРМО та розробити єдині стандарти лікування дитячого ожиріння [23].

Звіт «Primary school-based obesity prevention» від Sax Institute присвячений аналізу ефективності шкільних програм профілактики ожиріння серед дітей молодшого шкільного віку. Основна увага зосереджена

на впровадженні багатокомпонентних підходів, які включають освітні заходи, зміни харчової поведінки та збільшення фізичної активності. У дослідженні зазначено, що такі програми повинні бути інтегровані в загальний навчальний план школи та орієнтовані на залучення всієї шкільної спільноти, зокрема вчителів, батьків і самих дітей. Авторами підкреслюється важливість тривалого впровадження цих заходів, адже короткострокові втручання демонструють лише обмежені результати. Ключовим компонентом є створення середовища, яке сприяє здоровим звичкам, наприклад, шляхом забезпечення доступу до здорового харчування та організації активних ігор під час перерв. Звіт також аналізує економічну доцільність програм профілактики ожиріння, зазначаючи, що інвестиції в ранні втручання можуть зменшити витрати на лікування супутніх захворювань у майбутньому. На основі аналізу попередніх досліджень зроблено висновок, що шкільні програми можуть суттєво вплинути на зниження ІМТ у дітей, проте ефективність залежить від постійного моніторингу та адаптації заходів до місцевих потреб. Автори рекомендують активне залучення політиків до впровадження таких програм для досягнення сталого впливу на здоров'я дітей [24].

Американська академія педіатрії (AAP) опублікувала клінічну настанову, присвячену оцінці та лікуванню ожиріння у дітей та підлітків. У документі висвітлюється важливість раннього виявлення ожиріння для запобігання довгостроковим медичним та психологічним ускладненням. У рекомендаціях акцентується увага на необхідності використання ІМТ як основного інструменту для скринінгу ожиріння. Також підкреслюється значення оцінки інших метаболічних показників, як-от рівень глюкози, ліпідний профіль і артеріальний тиск. Особлива увага приділяється розробці індивідуалізованих планів лікування, які включають зміни в харчуванні, підвищення фізичної активності та поведінкову терапію. Настанова зазначає, що мультидисциплінарний підхід є ключовим для ефективного лікування дитячого ожиріння. Зокрема, рекомендовано залучення фахівців з харчування, фізіотерапевтів та психологів [25].

У документі також підкреслюється важливість роботи з сім'ями для створення здорового середовища вдома, що сприяє формуванню правильних харчових звичок і регулярної фізичної активності. Крім того, обговорюється необхідність інтеграції профілактичних програм у шкільне середовище. Автори наголошують на важливості обізнаності медичних працівників про сучасні підходи до лікування ожиріння. Настанова містить рекомендації щодо використання медикаментозного лікування та хірургічного втручання у випадках тяжкого ожиріння, особливо коли воно супроводжується серйозними ускладненнями. Висновки підкреслюють, що ожиріння є комплексною проблемою, яка потребує довгострокового та систематичного підходу. Таким чином, документ є важливим інструментом для поліпшення практики в лікуванні дитячого ожиріння [25].

Настанова «Ожиріння у дітей: клінічна настанова, заснована на доказах» (2022), а також стандарти ме-

дичної допомоги «Ожиріння у дітей» (2022) є нормативно-правовими документами, що регламентують якість надання медичної допомоги дітям з ожирінням в Україні. Документи розроблені Міністерством охорони здоров'я України спільно з Центром громадського здоров'я України з метою удосконалення діагностики, профілактики та лікування ожиріння у дітей і враховують сучасні міжнародні стандарти та рекомендації, адаптуючи їх до національних особливостей системи охорони здоров'я [1, 26, 27].

Відповідно до цієї настанови для діагностики ожиріння і надмірної маси тіла у дітей в Україні використовується ІМТ, що є сурогатним маркером ожиріння і розраховується як маса тіла (кг), розділена на зріст (m^2), та нормативи перцентилів ІМТ Центру контролю і профілактики за захворюваннями (CDC). Так, надмірна маса тіла у дитини віком старше 2 років визначається, якщо ІМТ становить ≥ 85 -го, але < 95 -го перцентиліа для відповідного віку і статі, ожиріння — якщо ІМТ становить ≥ 95 -го перцентиліа, а екстремальне (морбідне) ожиріння визначається, якщо ІМТ становить ≥ 120 %, понад 95-й перцентиль. Ожиріння у дітей віком менше 2 років встановлюється, якщо маса тіла щодо зросту $\geq 97,7$ перцентиліа для дитини відповідної статі і віку [26].

Враховуючи негативний вплив ожиріння на фізичне та психічне здоров'я дітей, а також доведений причинно-наслідковий зв'язок між ожирінням та низкою серцево-судинних, ендокринних, метаболічних захворювань, автори настанови рекомендують обстежувати дітей і підлітків з ІМТ ≥ 85 -го перцентиліа щодо потенційної наявності супутніх захворювань: переддіабетного стану, цукрового діабету, дисліпідемії, передгіпертензії та артеріальної гіпертензії, неалкогольної жирової хвороби печінки, синдрому полікістозних яєчників, обструктивного апное у сні та психіатричних проблем зі здоров'ям [26, 27].

Рекомендовано розраховувати, фіксувати та переглядати перцентилі ІМТ дитини з періодичністю щонайменше 1 раз на рік під час профілактичного огляду чи обстеження її під час хвороби [26, 27].

Відповідно до описаного вище рекомендований об'єм діагностичних заходів дітям з ожирінням включає не лише антропометричні виміри (маса тіла, зріст), а і визначення глюкози натще, проведення перорального глюкозотолерантного тесту, визначення рівня глікозильованого гемоглобіну, тригліцеридів, холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності, аланінамінотрансферази. Також показані вимірювання артеріального тиску з інтерпретацією результатів за допомогою нормативних таблиць артеріального тиску за перцентиліями відповідно до зросту/віку/статі, фундоскопічне дослідження з метою вчасного виявлення псевдопухлини головного мозку, об'єктивний огляд шкіри з визначенням чорного акантозу, шкірних міток і вугрів, ознак гірсутизму, виявлення периферичних набряків, пальпація щитоподібної залози, огляд суглобів, оцінка нервово-психічного розвитку з метою визначення етіологічних факторів ожиріння (ендокринне, генетичне, гіпоталамічне) [26, 27].

Акцентується увага на необхідності консультування таких пацієнтів не лише лікарем-педіатром, а і дитячим ендокринологом, неврологом, психіатром та медичним генетиком з метою аналізу впливу різних факторів на розвиток ожиріння у дитини та формування відповідних підходів до лікування [26, 27].

Щодо профілактики ожиріння, то згідно з даними настанови і стандарту, впровадження і підтримку універсальних заходів превенції ожиріння потрібно розпочинати ще у ранньому дитинстві, що сприятиме уникненню ожиріння, його вчасному виявленню, мінімізації негативних наслідків його впливу на загальний стан здоров'я дитини [26, 27].

Для ефективної профілактики ожиріння у дітей необхідно активно проводити освітню роботу серед дітей, підлітків, батьків, опікунів і громади щодо важливості і користі здорового харчування та фізичної активності. Важливо заохочувати заклади освіти до проведення освітніх заходів з цього питання. Батькам і опікунам слід рекомендувати навчати дітей здоровим харчовим звичкам, зокрема уникати споживання висококалорійних продуктів, як-от підсолоджені та фруктові напої, фаст-фуд, продукти з додаванням цукру або сиропу з високим вмістом фруктози, а також продукти з високим вмістом жирів, трансжирів чи солі. Рекомендується також заохочувати дітей споживати свіжі фрукти замість фруктових соків. Крім того, дітям та підліткам слід проводити не менше ніж 20 хвилин, а в ідеалі — 60 хвилин енергійної фізичної активності щонайменше п'ять днів на тиждень з метою поліпшення метаболічного здоров'я та зниження ризику ожиріння [28]. Важливим аспектом є також нормалізація режиму сну: дітям та підліткам необхідно спати від 8 до 11 годин на добу, щоб уникнути порушень обміну речовин, які можуть призвести до розвитку ожиріння. Крім того, батькам варто рекомендувати збалансувати час, який діти проводять за комп'ютерами і гаджетами, щоб забезпечити більше можливостей для фізичної активності. Для кращої профілактики ожиріння до активного способу життя слід залучати всю сім'ю, а не лише конкретну дитину, яка страждає на ожиріння чи надмірну масу тіла. Варто також приділяти увагу мінімізації стресу, оскільки стресові ситуації в житті дітей можуть бути пов'язані з розвитком ожиріння та іншими проблемами зі здоров'ям. І нарешті, важливо рекомендувати грудне вигодовування немовлят, оскільки воно має численні переваги для здоров'я як дітей, так і матерів [26, 27].

Відомо, що будь-яку хворобу легше профілакувати, ніж лікувати. Це стосується і проблеми ожиріння серед дітей, особливо з огляду на той факт, що потенційних методів лікування ожиріння і досліджень, що підтверджують їх використання, доказовість і безпечність, недостатньо порівняно з терапевтичними можливостями, доступними для дорослих з подібною проблемою [29].

Нефармакологічні методи лікування ожиріння передбачають зміну способу життя, режиму харчування та фізичної активності як основу терапії [21, 30].

Важливо, щоб харчування дитини з ожирінням було збалансованим за білковим, енергетичним, ві-

тамінним, макро- і мікроелементним складом. Це дозволить забезпечити нормальний ріст і розвиток дитини, одночасно контролюючи її вагу. Важливо звертати увагу на співвідношення білків, жирів і вуглеводів, щоб дитина отримувала всі необхідні нутрієнти без зайвих калорій. Білки повинні становити основну частину раціону, оскільки вони є важливими для росту та відновлення тканин, а також допомагають підтримувати відчуття ситості. Здорові жири, як-от омега-3 і омега-6, також мають бути присутні в раціоні, але їх кількість повинна бути обмеженою. Вуглеводи слід обирати складні — це цільнозернові продукти, овочі, фрукти, які забезпечують тривале відчуття ситості і не викликають різких стрибків рівня глюкози в крові. Також важливо включати в раціон достатню кількість овочів і фруктів, які є джерелами клітковини, вітамінів і мінералів. Для забезпечення нормального функціонування організму важливі макро- і мікроелементи, як-от кальцій, магній, залізо, йод, цинк, хром. Виявлення та корекція макро- і мікроелементних порушень у дітей з ожирінням можуть бути перспективними для розробки відповідних напрямків лікування і профілактики. Це пов'язано з впливом макро- і мікроелементного гомеостазу на метаболічні процеси, стан обміну речовин, рівень інсулінорезистентності та функціональний стан ендокринної системи [31–33].

Медикаментозне лікування дітей і підлітків з ожирінням показано у випадках, коли при впровадженні програми інтенсивної зміни способу життя не вдалося обмежити збільшення маси тіла або з метою контролю супутніх станів, з урахуванням довгострокових ризиків ожиріння [27]. Медикаментозне лікування ожиріння у дітей залишається малодослідженим питанням [26]. Однак у світі використовують окремі препарати для лікування ожиріння у дітей. Так, за рекомендаціями британських вчених [34] можливе застосування препаратів інгібіторів кишкової ліпази (орлістат), аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (ліраглутид), аналогів лептину (метрелептин).

У випадку важкого ожиріння з коморбідною патологією, що загрожує здоров'ю дитини, показано баріатричну хірургію, хоча суттєві докази її використання в педіатричній практиці досі лишаються обмеженими і потребують додаткового довгострокового спостереження [26, 27, 29].

Висновки

Ожиріння у дітей є серйозною проблемою сучасного суспільства, що має низку фізичних, психологічних, соціальних наслідків. Зростання випадків ожиріння серед дітей пов'язане з низкою факторів, як-от неправильне харчування, малорухливий спосіб життя, генетичні порушення та негативний вплив факторів зовнішнього середовища. Підходи до діагностики і профілактики ожиріння є спільними для світових настанов і базуються на визначенні ІМТ та впровадженні заходів здорового способу життя — збалансованого харчування, регулярної фізичної активності, ліквідації шкідливих звичок та психологічної підтримки дитини. Необхідні подальші дослідження щодо медикаментоз-

ного лікування ожиріння у дітей. Також перспективним напрямком є корекція нутритивного забезпечення організму дитини, зокрема макро- і мікроелементного статусу.

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

Список літератури

1. Наказ МОЗ України № 1732 «Про затвердження клінічних настанов з ведення ожиріння у дітей «Ожиріння у дітей». Опубліковано 24 вересня 2022 р. Доступно за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/40274-dn_1732_24092022.pdf.
2. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1056871. Published 2022 Nov 18. doi: 10.3389/fendo.2022.1056871.
3. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Childhood obesity: An updated review. *Curr Pediatr Rev*. 2024;20(1):2-26. doi: 10.2174/1573396318666220801093225.
4. Sarni ROS, Kochi C, Suano-Souza FI. Childhood obesity: An ecological perspective. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(Suppl 1):S38-S46. doi: 10.1016/j.jped.2021.10.002.
5. Salama M, Balagopal B, Fennoy I, Kumar S. Childhood obesity, diabetes, and cardiovascular disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):3051-3066. doi: 10.1210/clinem/dgad361.
6. Apperley LJ, Blackburn J, Erlandson-Parry K, et al. Childhood obesity: A review of current and future management options. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(3):288-301. doi: 10.1111/cen.14625.
7. Flynn AC, Suleiman F, Windsor-Aubrey H, et al. Preventing and treating childhood overweight and obesity in children up to 5 years old: A systematic review by intervention setting. *Matern Child Nutr*. 2022;18(3):e13354. doi: 10.1111/mcn.13354.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of childhood obesity in the United States. Published 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html>.
9. Pediatric Obesity: World Obesity Federation. Prevalence of obesity among boys and girls in Europe. Available at: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/pediatric-obesity>.
10. World Health Organization. Obesity and overweight. Published 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
11. Marcus C, Danielsson P, Hagman E. Pediatric obesity—Long-term consequences and effect of weight loss. *J Intern Med*. 2022;292(6):870-891. doi: 10.1111/joim.13547.
12. Zabolotna IE, Yaschenko LV. Obesity and overweight among children, diagnostic criteria and statistics of prevalence. *Klinichna ta Profilaktychna Medytsyna*. 2019;2(8):36-46. doi: 10.31612/2616-4868.2(8).2019.04.
13. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Інтернет-ресурс. Доступно за посиланням: <https://moz.gov.ua/uk/kozhna-p-ya-ta-ditina-v-ukrayini-maye-nadliskkovu-masu-tila-rezultati-pershogo-nacionalnogo-doslidzhennya-dityachogo-ozhirinnya>.
14. Endocrine Society. Guidelines on childhood obesity management. Published 2017. Available at: <https://academic.oup.com>.
15. Epstein LH, Wilfley DE, Kilanowski C, et al. Family-Based Behavioral Treatment for Childhood Obesity Implemented in Pediatric Primary Care: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2023 Aug 15;330(7):666. doi: 10.1001/jama.2023.14577.]. *JAMA*. 2023;329(22):1947-1956. doi: 10.1001/jama.2023.8061.
16. Palacios-Marin I, Serra D, Jiménez-Chillarón JC, Herrero L, Todorčević M. Childhood obesity: Implications on adipose tissue dynamics and metabolic health. *Obes Rev*. 2023;24(12):e13627. doi: 10.1111/obr.13627.
17. Aris IM, Block JP. Childhood obesity interventions—going beyond the individual. *JAMA Pediatr*. 2022;176(1):e214388. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2021.4388.
18. Wong G, Srivastava G. Obesity management in children and adolescents. *Gastroenterol Clin North Am*. 2023;52(2):443-455. doi: 10.1016/j.gtc.2023.03.011.
19. Khadilkar V, Shah N, Harish R, et al. Indian Academy of Pediatrics revised guidelines on evaluation, prevention and management of childhood obesity. *Indian Pediatr*. 2023;60(12):1013-1031.
20. Obesity in children. *BMJ Best Practice*. Updated June 23, 2023. Available at: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1085>.
21. NICE. Obesity: Identification, assessment, and management. NICE guideline NG246. Published March 7, 2023. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng246>.
22. Kang E, Hong YH, Kim J, et al. Obesity in children and adolescents: 2022 update of clinical practice guidelines for obesity by the Korean Society for the Study of Obesity. *J Obes Metab Syndr*. 2024;33(1):11-19. doi: 10.7570/jomes23060.
23. Development of a set of quality indicators for monitoring the care provided by multidisciplinary pediatric centers for obesity treatment (CPMO). Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Published October 2023. Available at: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-10/KCE_372B_Indicateurs_de_Qualite_CPMO_Synthese_Rapport.pdf.
24. Primary school-based obesity prevention. Sax Institute. Published 2013. Available at: <https://www.saxinstitute.org.au/wp-content/uploads/Primary-school-based-obesity-prevention.pdf>.
25. 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.
26. Клінічна настанова, заснована на доказах, «Ожиріння у дітей». Опубліковано 24 вересня 2022 р. Доступно за посиланням: chrome-extension://efaidnbmninnipocajpglclefindmkaj/https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_08_29_kn_ozhyrinnya-u-ditej.pdf.
27. Стандарти медичної допомоги «Ожиріння у дітей». Опубліковано 24 вересня 2022 р. Доступно за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/40275-dn_1732_24092022_dod.pdf.
28. World Health Organization. WHO recommendations on child health: guidelines approved by the WHO guidelines review committee (No. WHO/MCA/17.08). World Health Organization, 2017.
29. Здоров'я України. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я — Health-ua [Інтернет]. Дитяче ожиріння: огляд поточних і майбутніх варіантів лікування. Доступно за посиланням: <https://health-ua.com/terapiya-i-semeynaya-medytsyna/ozirinnia/71580-dityache-ozhirinnya--oglyad-potochnih-prijdeshnih-varantv-lukivannya>.
30. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 May;10(5):351-365. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35248172; PMCID: PMC9831747.
31. Bradwisch SA, Smith EM, Mooney C, Scaccia D. Obesity in children and adolescents: An overview. *Nursing*. 2020 Nov;50(11):60-66. doi: 10.1097/01.NURSE.0000718908.20119.01. PMID: 33105431.
32. Marushko Yu, Hyshchak T, Dmytryshyn O, Dmytryshyn B, Myka M. Magnesium's role in a healthy person's body, in the course

and rehabilitation after infectious respiratory pathology and COVID-19 (literature information, own data). *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2023;5(133):90-96. Doi: 10.15574/SP.2023.133.90.

33. Marushko YV, Khomych OV, Hishchak TV. Efficacy and safety of combined iron preparation use in children with community-acquired pneumonia and anemia. *Family Medicine.* 2020;5–6:31-35.

34. Apperley LJ, et al. Childhood obesity: A review of current and future management options. *Clinical Endocrinology.* 2022;96.3: 288-301.

Отримано/Received 07.01.2025
Рецензовано/Revised 07.02.2025
Прийнято до друку/Accepted 10.02.2025 ■

Information about authors

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

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

Olha V. Khomych, PhD in Medicine, Assistant, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: khomychov@gmail.com; phone: +380 (93) 287-49-76; <https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>

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

Andrii O. Pysariiev, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: andypysariiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9978-8031>

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

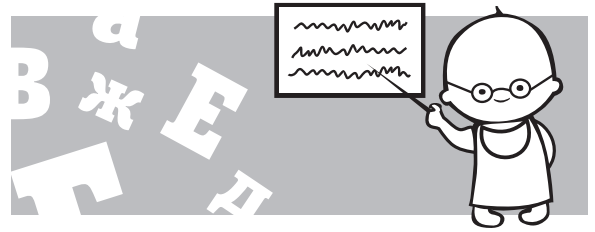
Yu. V. Marushko, S. P. Kryvopustov, O. V. Khomych, O. A. Dmytryshyn, A. O. Pysariiev
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern problems of diagnosis and prevention of obesity in children

Abstract. Background. Obesity in children is an important medical and social problem of our time. It is associated with a high risk of developing concomitant diseases, such as cardiovascular pathologies, endocrine disorders and exercise intolerance. An increase in the number of cases of obesity in the child population is a global trend that requires effective methods of diagnosis, prevention and treatment. The purpose of this article was to summarize current scientific data presented in publications from PubMed, Scopus, and Web of Science databases, as well as in international and national clinical guidelines in order to optimize approaches to the diagnosis and prevention of obesity in children. **Results.** Obesity in children remains a pressing problem that requires a comprehensive approach to its solution. It is necessary to pay special attention to the early detection of excess body weight and associated metabolic disorders, as they have a significant impact on the future health of children. It is important to develop and implement individualized preventive programs that take into account age, social and cultural characteristics. Integration of

modern diagnostic methods and approaches to correcting children's lifestyle will reduce the prevalence of obesity, reduce the risk of complications and improve the quality of life of the child population. The results of the analysis of modern sources indicate that the main diagnostic criteria for obesity in children are body mass index and waist circumference. Obesity in children negatively affects the quality of life, contributes to the development of chronic diseases and reduces exercise tolerance. Preventive measures include correction of eating behavior, increasing physical activity, monitoring metabolic indicators and using programs to teach a healthy lifestyle. **Conclusions.** Childhood obesity requires early diagnosis and individualized preventive measures. A comprehensive approach helps reduce the risk of complications and improve quality of life.

Keywords: obesity; children; exercise tolerance; excess body weight; quality of life; metabolism; state of the cardiovascular system; endocrine system; body mass index; waist circumference; morbidity



Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), асоційований з інфекцією SARS-CoV-2: діагноз та диференційний діагноз

Резюме. Мультисистемний запальний синдром (MIS-C) є новим педіатричним гіперзапальним захворюванням. Поширеність його становить 0,69 випадку на 1000 інфекцій SARS-CoV-2, летальність — 1–2%. Спостерігається еволюція в критеріях його діагностики. На сьогодні в оновлених критеріях, за відсутності альтернативного діагнозу, провідні значення мають наступні ознаки: лихоманка $\geq 38,0$ °C; клінічна тяжкість, що потребує госпіталізації або призводить до смерті; ознаки системного запалення (C-реактивний білок ≥ 30 мг/л) та нові прояви двох з наступних ознак: ураження серця; ураження шкіри, слизових оболонок; шок; ураження шлунково-кишкового тракту; гематологічні зміни, а також лабораторне чи епідеміологічне підтвердження COVID-19 за 60 днів до госпіталізації. Сучасне визначення MIS-C 2023 року відрізняється від попереднього тим, що відсутня тривалість лихоманки, включено поріг запалення (C-реактивний білок ≥ 30 мг/л), зменшено кількість включених систем органів, включено шок як окрему категорію, а хвороба Кавасаки визначена як альтернативний діагноз. Клінічно прояви MIS-C можуть імітувати інші стани, наприклад сепсис, синдром токсичного шоку, хворобу Кавасаки, деякі вірусні, автоімунні захворювання тощо. При MIS-C, крім лихоманки, частіше є шлунково-кишкові симптоми, ураження шкіри та слизових оболонок, міокардит, а рівні NT-proBNP можуть бути індикатором прогнозу. Раннє визначення та лікування MIS-C внутрішньовенними імуноглобулінами, кортикостероїдами, біопрепаратами мають провідне значення, що робить проведення грамотної диференціальної діагностики вкрай важливим. На відміну від хвороби Кавасаки, у випадку MIS-C спостерігаються більш високі рівні D-димеру, тропоніну, NT-proBNP, мають місце тромбоцитопенія та більш високі цифри феритину, частіше спостерігається плевральний випіт, ураження нирок та гастроінтестинальні симптоми, проте мають менше значення аномалії коронарних артерій. У диференційній діагностиці з сепсисом слід враховувати позитивні поєднання крові, відсутність контакту з COVID-19, лейкоцитоз, прокальцитонін, оцінку MISSEP. У диференційній діагностиці з синдромом токсичного шоку слід враховувати, що інфекційний процес при цьому переважно пов'язаний зі штамами *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pyogenes*, що продукують токсини, а початок симптомів є більш раптовим, і він прогресує швидше, ніж MIS-C.

Ключові слова: COVID-19; SARS-CoV-2; диференційний діагноз; діти; мультисистемний запальний синдром

Вступ

Пандемія COVID-19 була оголошена ВООЗ 11 березня 2020 року, і з часом ця вірусна інфекція спричинила понад 6,5 мільйонів смертей у світі. У другій половині квітня 2020 року у Великій Британії, Італії та США було вперше описано мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C — multisystem inflammatory

syndrome in children) як рідкісне та тяжке ускладнення коронавірусної хвороби. Потім стали надходити повідомлення про значну кількість випадків MIS-C і в інших країнах. На сьогодні вже описана численна кількість випадків MIS-C, накопичений і власний досвід клінічних спостережень, досягнуто суттєвого прогресу в розумінні патогенезу MIS-C, оновлені критерії

його діагностики. MIS-C розглядається як тяжкий гіперзапальний стан, що характеризується лихоманкою та ураженням багатьох органів, включно із серцевою дисфункцією, шоком, який виникає через 2–8 тижнів після інфікування SARS-CoV-2 [1].

Мета: аналіз та узагальнення сучасних літературних даних щодо діагностики та проведення диференційної діагностики у дітей мультисистемного запального синдрому (MIS-C), асоційованого з інфекцією SARS-CoV-2.

Результати та обговорення

У 2020 році, за даними ВООЗ та Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC), критеріями встановлення MIS-C були лихоманка, підвищення маркерів запалення, наявність принаймні двох ознак мультисистемного ураження та SARS-CoV-2 протягом 4 тижнів до появи симптомів.

Загалом визначення CDC було складним і базувалося на комбінації клінічних ознак і допоміжних лабораторних тестів. Це наявність лихоманки принаймні за 24 години до діагностики, ураження багатьох органів (наприклад, серцево-судинні, шлунково-кишкові, гематологічні, неврологічні, шкірно-слизові, респіраторні або ниркові симптоми, ураження печінки), підвищення маркерів запалення, ознаки нещодавньої інфекції COVID-19 та виключення інших можливих етіологій [1–5].

Клінічно діти з цим синдромом мали ознаки, подібні до хвороби Кавасакі або синдрому токсичного шоку [6]. Цей новий синдром, що за своєю суттю є постінфекційним гіперзапальним станом, міг виникати через тижні навіть після легкої або взагалі безсимптомної інфекції SARS-CoV-2. Нерідко діти потребували госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, серцево-судинної підтримки. Особливе значення мали ураження серця, зокрема зміни з боку коронарних артерій [7, 8]. На жаль, при цьому захворюванні 1–2 % хворих помирають [9].

Зв'язок MIS-C із COVID-19 був продемонстрований позитивною RT-PCR на SARS-CoV-2 або позитивною серологією на SARS-CoV-2 і навіть історією контакту з пацієнтом з COVID-19 [10, 11]. Вважається, що MIS-C виникає внаслідок гіперактивності імунної системи через цитокіновий шторм, що призводить до пошкодження органів через ендотеліальну дисфункцію та зміни проникності судин [12].

Не викликає сумнівів, що саме постінфекційна імунна відповідь відіграє важливу роль у цьому захворюванні, хоча його точний механізм і досі дискутується. Спостерігається різке вироблення прозапальних цитокінів, головним чином TNF-альфа, IL-1 та IL-6, разом із зменшенням кількості NK-клітин, CD4 T-лімфоцитів та B-лімфоцитів, ендотеліальною дисфункцією та поліорганним пошкодженням.

Відповідь на імуномодуючу терапію додатково підкреслює ключову роль імунологічних порушень — внутрішньовенні імуноглобуліни, глюкокортикоїди, антагоністи рецепторів IL-1 знижують тяжкість захворювання. Інші докази вказують на антитілозалежне

посилення як важливий механізм, що також може пояснити виявлення підвищених титрів анτισпайкових антитіл у дітей, у котрих розвивається MIS-C, порівняно з тими, хто має лише гостру інфекцію SARS-CoV-2. Іншою гіпотезою є роль суперантигенів, про що свідчить клінічна подібність між MIS-C і синдромом токсичного шоку, тригером якого є бактеріальні суперантигени [2, 13–19].

Слід зазначити еволюцію в дефініції синдрому MIS-C та зміну з часом критеріїв його діагностики. Причому, згідно з визначенням MIS-C 2020 року, пацієнти, які відповідали критеріям як хвороби Кавасакі, так і MIS-C, вважалися такими, що мають саме MIS-C. З часом була створена спільна робоча група Ради державних і територіальних епідеміологів (CSTE) і Центру контролю та профілактики захворювань (CDC) США для розробки стандартизованого визначення випадків епідагляду MIS-C. Їх заяву «Стандартизоване визначення випадку для нагляду за мультисистемним запальним синдромом у дітей, пов'язаних з інфекцією SARS-CoV-2» було схвалено на конференції 23 червня 2022 року.

До критеріїв MIS-C в осіб віком до 21 року відносяться, за відсутності альтернативного діагнозу, наступні ознаки: лихоманка $\geq 38,0$ °C; клінічна тяжкість, що потребує госпіталізації або призводить до смерті; ознаки системного запалення (C-реактивний білок ≥ 30 мг/л) та нові прояви двох з наступних ознак: 1) ураження серця: фракція викиду лівого шлуночка < 55 %, або дилатація коронарної артерії, або підвищений рівень тропоніну; 2) ураження шкіри, слизових оболонок: висип або запалення слизової оболонки порожнини рота, або кон'юнктивіт, або зміни на кінцівках; 3) шок; 4) ураження шлунково-кишкового тракту, що проявляється болем у животі, блюванням чи діареєю; 5) гематологічні зміни: кількість тромбоцитів $< 150\ 000$ /мкл або абсолютна кількість лімфоцитів < 1000 /мкл. Лабораторні критерії: виявлення РНК SARS-CoV-2 або специфічного антигену SARS-CoV-2 у клінічному зразку (до 60 днів), або виявлення специфічних антитіл у сироватці, плазмі чи цільній крові. Критерії епідеміологічного зв'язку: тісний контакт із підтвердженим або ймовірним випадком захворювання на COVID-19 за 60 днів до госпіталізації [1, 20].

Визначення MIS-C 2023 року відрізняється від попереднього тим, що відсутня тривалість лихоманки, включено поріг запалення (C-реактивний білок ≥ 30 мг/л), зменшено кількість включених систем органів (було виключено неврологічну, респіраторну та ниркову системи), включено шок як окрему категорію. Важливо, що хвороба Кавасакі визначена як альтернативний діагноз [1].

Було проаналізовано випадки мультисистемного запального синдрому у дітей за статусом вакцинації у США. Порівняно з вакцинованими дітьми коефіцієнт захворюваності на MIS-C був вищим серед нещеплених дітей [21].

Клінічно прояв MIS-C може імітувати інші стани, що ускладнює диференціальну діагностику, роблячи її водночас надзвичайно важливою. Диференційна

діагностика MIS-C проводиться з такими хворобами: сепсис (бактеріальні інфекції, що призводять до системного запалення), синдром токсичного шоку, хвороба Кавасакі, деякі вірусні захворювання (інфекційний мононуклеоз, ентеровірусна інфекція, грип), автоімунні та ревматологічні захворювання (системний ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак), синдром активації макрофагів, DRESS-синдром, сироваткова хвороба тощо. При цьому рання диференціація та лікування MIS-C (внутрішньовенні імуноглобуліни, стероїди, біопрепарати) є критично важливими.

Сепсис. Диференційна діагностика між мульти-системним запальним синдромом у дітей та сепсисом є складною. Важливо враховувати позитивні посіви крові, відсутність контакту з COVID-19. Дослідження, що вивчало диференціальну діагностику із сепсисом, продемонструвало, що лейкоцити, прокальцитонін і феритин були вищими при сепсисі, тоді як тромбоцитопенія, лімфопенія та підвищений рівень фібриногену були більш частими у разі MIS-C. Пацієнти з MIS-C мали шлунково-кишкові симптоми, ураження шкіри та слизових оболонок та більшу дисфункцію міокарда порівняно з пацієнтами із сепсисом. Зазначено, що використання діагностичних оцінок, як-от оцінка MISSED (Mortality in Severe Sepsis in the Emergency Department — MISSED score), може бути корисним для діагностики [22].

Синдром токсичного шоку. Синдром токсичного шоку — рідкісний та небезпечний для життя інфекційний процес, опосередкований токсинами, у переважній більшості випадків пов'язаний зі штамами *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pyogenes*, що продукують токсини. Бактеріальні суперантигенні екзотоксини індують поліклональну активацію лімфоцитів, що призводить до швидкого шоку, синдрому поліорганної недостатності та смерті [23]. Відбувається виражене ураження слизових оболонок, десквамація шкіри та виявляють бактеріальні культури, які продукують токсини. Дослідження демонструють, що пацієнти з MIS-C мають більшу поширеність міокардиту, перикардіального або плеврального випоту [24]. Початок симптомів при синдромі токсичного шоку є більш раптовим і прогресує швидше, ніж при MIS-C. У дітей можуть раптово виникнути блювання, біль у животі, висока температура та сонливість, а через кілька годин — гіпотензія, олігурія, генералізований еритематозний висип, млявість. У той час як у дітей з MIS-C симптоми виникають більш поступово [25].

Хвороба Кавасакі. Коли тільки почали описувати MIS-C, його називали «Кавасакі-подібним синдромом». Це пов'язано з тим, що симптоми MIS-C багато в чому нагадували хворобу Кавасакі, особливо щодо системного запалення, ураження кардіоваскулярної системи, коронарних артерій, змін із боку шкіри та слизових оболонок. Однак з накопиченням даних з'ясували, що MIS-C і хвороба Кавасакі мають значні відмінності, і зараз треба диференціювати ці два захворювання.

Отже, хоча обидва захворювання є запальними розладами, вони суттєво відрізняються своїми епідеміологічними, клінічними, імунологічними та патологічними особливостями. MIS-C — відстрочений синдром, чітко пов'язаний із попередньою інфекцією SARS-CoV-2. Наприклад, на відміну від MIS-C, IL-1 та IL-17A є основними цитокінами, що викликають запалення у дітей із хворобою Кавасакі, тоді як при MIS-C рівні IL-17A значно нижчі порівняно з дітьми з хворобою Кавасакі, а при MIS-C вище рівні IL-6.

Більшість випадків хвороби Кавасакі виникає у пацієнтів молодше 5 років, тоді як середній вік дітей MIS-C вище. Поширеність хвороби Кавасакі вища серед хлопчиків, при MIS-C у молодших дітей співвідношення хлопчиків та дівчат становить 1 : 1.

Пацієнти з MIS-C зазвичай мають помітне ураження серця, запалення міокарда та розширенням коронарних артерій. Дисфункція лівого шлуночка зазвичай є більш серйозною у пацієнтів з MIS-C, ніж у пацієнтів із хворобою Кавасакі. Без сумніву, при хворобі Кавасакі також може бути міокардит, однак при цій хворобі переважно уражаються коронарні артерії, і можуть бути їх розширення та аневризми. Діти з MIS-C мають менше аномалій коронарних артерій, ніж пацієнти з хворобою Кавасакі, причому вони майже завжди минулі, тобто швидко зникають із часом.

При хворобі Кавасакі — тромбоцитоз та менш виражене підвищення феритину, ніж при MIS-C. При MIS-C — тромбоцитопенія та більш високі цифри феритину. Плевральний випіт, ураження нирок та гастроінтестинальні симптоми частіше при MIS-C, ніж при хворобі Кавасакі. У випадку MIS-C більш високі рівні C-реактивного білка, D-димеру, тропоніну, NT-proBNP [26, 27].

Опубліковані дослідження щодо поширеності клінічних симптомів при MIS-C [28]. Так, його поширеність становила 0,69 випадку на 1000 інфекцій SARS-CoV-2, а середній вік пацієнтів — 8,2 року. Лихоманка мала місце в 99 %, шлунково-кишкові симптоми — 77 %, ураження шкіри та слизових оболонок — 68 %, міокардит — 38 %, перикардит — 20 %, респіраторні симптоми — 28 %, аневризми коронарних судин — 13 %. При цьому рівні NT-proBNP можуть бути індикатором прогнозування та моніторингу перебігу захворювання [28].

Висновки

Мультисистемний запальний синдром (MIS-C), асоційований з інфекцією SARS-CoV-2, є новим та досить рідкісним, але серйозним педіатричним гіперзапальним захворюванням. На сьогодні оновлені критерії його діагностики, провідне значення мають лихоманка, ознаки системного запалення, ураження багатьох органів, що виникає через 2–8 тижнів після інфікування SARS-CoV-2. Клінічно прояви MIS-C можуть імітувати інші стани, і диференційна діагностика проводиться з такими хворобами, як сепсис, синдром токсичного шоку, хвороба Кавасакі тощо.

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

Інформація про фінансування. Автори заявляють про відсутність фінансової підтримки.

Список літератури

- Day-Lewis M, Berbert L, Baker A, Dionne A, Newburger JW, Son MBF. Updated Case Definition of MIS-C and Implications for Clinical Care. *Pediatrics*. 2024 Jan 1;153(2):e2023063259. doi: 10.1542/peds.2023-063259. PMID: 38204335.
- La Torre F, Taddio A, Conti C, Cattalini M. Multi-Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in 2023: Is It Time to Forget about It? *Children (Basel)*. 2023 May 31;10(6):980. doi: 10.3390/children10060980. PMID: 37371212; PMCID: PMC10297102.
- Patel JM. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22(5):53-60. doi: 10.1007/s11882-022-01031-4.
- Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisenkraft AP, Carvalho VEL, Schvartsman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(2):140-59. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.004.
- Tran VL, Parsons S, Nuibe A. The trilogy of SARS-CoV-2 in pediatrics (part 2): multisystem inflammatory syndrome in children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26(4):318-38. doi: 10.5863/1551-6776-26.4.318.
- Wang W, Wang Y, An C, Zhao Q, Wang S, Li W, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) with SARS-CoV-2 omicron variant BA.2.38 in a four-year-old Chinese girl: A case report. *Front. Public Health*. 2022;10:1021200. doi: 10.3389/fpubh.2022.1021200.
- Ooms C, Mossong J, Vergison A, Biver A, Wagner K, Niel O, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the first two years of the COVID-19 pandemic in Luxembourg. *Front. Pediatr*. 2023;11:1141074. doi: 10.3389/fped.2023.1141074.
- Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children*. 2020;7:69. doi: 10.3390/children7070069.
- Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-1087.
- Kaushik S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York City. *The Journal of Pediatrics*. 2020;224:24-29.
- Mamishi S, Olfat M, Pourakbari B, Eshaghi H, Abdolsalehi MR, Shahbabaie MA, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: update and new insights from the second report of an Iranian referral hospital. *Epidemiol Infect*. 2022 Oct 18;150:e179. doi: 10.1017/S0950268822001522. PMID: 36254726; PMCID: PMC9671882.
- Pandit M, Frishman WH. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the COVID-19 Pandemic: A Review of Clinical Manifestations, Cardiac Complications and Medical Management. *Cardiol Rev*. 2024 Jan 3. doi: 10.1097/CRD.0000000000000565. Epub ahead of print. PMID: 38169229.
- Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores K.J, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med*. 2020;26:1701-1707.
- McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-Viral Myocarditis and Systemic Vasculitis — A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front. Pediatr*. 2020;8:626182.
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e325-e331.
- Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco VB, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117:18951-18953.
- Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouvesshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e393-e400.
- Falasca K, Di Penta M, Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Marchioni M, et al. Efficacy of canakinumab in mild or severe COVID-19 pneumonia. *Immun. Inflamm. Dis*. 2021;9:399-405.
- Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cippollone F, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2:e457-e458.
- Melgar M, Lee EH, Miller AD, et al. Council of state and territorial epidemiologists/CDC surveillance case definition for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection — United States. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71(4):1-14.
- Le Marchand C, Singson JRC, Clark A, Shah D, Wong M, Chavez S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) cases by vaccination status in California. *Vaccine*. 2025 Jan 1;43(Pt 1):126499. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126499. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39515133.
- Hernández-García M, Roldán-Berengue E, Guitart C, Girona-Alarcón M, Argüello G, Pino R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and sepsis differentiation by a clinical and analytical score: MISSEP score. *Eur J Pediatr*. 2023 Nov;182(11):5109-5118. doi: 10.1007/s00431-023-05168-w. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37676491; PMCID: PMC10640430.
- Atchade E, De Tymowski C, Grall N, Tanaka S, Montravers P. Toxic Shock Syndrome: A Literature Review. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Jan 18;13(1):96. doi: 10.3390/antibiotics13010096. PMID: 38247655; PMCID: PMC10812596.
- Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Apr 1;41(4):315-323. doi: 10.1097/INF.0000000000003449. PMID: 35093995; PMCID: PMC8919949.
- Skenderi E, Sulovari A, Kuli-Lito G, Shahini N, Toci G, Pema A, et al. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome so Different and Similar. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2021;9:74-86. doi: 10.4236/jbm.2021.99007.
- Rassi CE, Zareef R, Honeini R, Latouf C, Bitar F, Arabi M. Multisystem inflammatory syndrome in children: another COVID-19 sequel. *Cardiology in the Young*. 2023;33(8):1418-1428. doi: 10.1017/S1047951123001579.
- Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Common Inflammatory Pathways of

Two Distinct Diseases. Rheum Dis Clin North Am. 2023 Aug;49(3):647-659. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.002. Epub 2023 Mar 17. PMID: 37331738; PMCID: PMC10020039.

28. Lampidi S, Marisi D, Charakida M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A nationwide collaborative study

in the Greek population. Eur J Pediatr 2024;183:1693-1702. https://doi.org/10.1007/s00431-023-05383-5.

Отримано/Received 01.12.2024

Рецензовано/Revised 12.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 16.01.2025 ■

Information about authors

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

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

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

Information about funding. The authors declare no financial support.

O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov

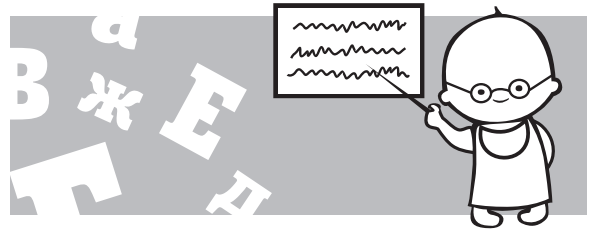
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection: diagnosis and differential diagnosis

Abstract. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a new pediatric hyperinflammatory disease. Its prevalence is 0.69 cases per 1,000 SARS-CoV-2 infections, and the fatality rate is 1–2 %. There is an evolution in the criteria for its diagnosis. Today, in the updated criteria, the following signs are crucial in the absence of an alternative diagnosis: fever ≥ 38.0 °C; clinical severity requiring hospitalization or leading to death; signs of systemic inflammation (C-reactive protein ≥ 30 mg/l); and new manifestations of two of the following signs: heart damage; skin and mucosal lesions; shock; damage to the gastrointestinal tract; hematological changes, as well as laboratory or epidemiological confirmation of COVID-19 sixty days before hospitalization. The current 2023 MIS-C definition differs from the previous one in that the duration of fever is absent, an inflammatory threshold (C-reactive protein ≥ 30 mg/L) is included, the number of organ systems involved is reduced, shock is considered as a separate category, and Kawasaki disease is defined as an alternative diagnosis. Clinical manifestations of MIS-C can mimic other conditions, for example, sepsis, toxic shock syndrome, Kawasaki disease, some viral, autoimmune diseases, etc. In MIS-C, in addition to fever,

gastrointestinal symptoms, skin and mucosal lesions, and myocarditis are more common, and NT-pro-BNP levels may be a prognostic indicator. Early identification and treatment of MIS-C with intravenous immunoglobulins, corticosteroids, and biologics are crucial, which makes competent differential diagnosis extremely important. In contrast to Kawasaki disease, MIS-C is characterized by higher levels of D-dimer, troponin, NT-proBNP, thrombocytopenia and elevated ferritin; pleural effusion, renal involvement, and gastrointestinal symptoms are more common, but coronary artery anomalies are less significant. In the differential diagnosis with sepsis, positive blood cultures, absence of contact with COVID-19 patients, leukocytosis, procalcitonin, and the MISSEP score should be considered. In the differential diagnosis with toxic shock syndrome, it should be taken into account that the infectious process is mainly associated with strains of *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus pyogenes* that produce toxins, the onset of symptoms is more sudden, and they progress faster than in MIS-C.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; differential diagnosis; children; multisystem inflammatory syndrome in children



Постковідний синдром у дітей і підлітків: що нового в підходах до запобігання психологічним, нейровегетативним і фізичним проявам та їх корекції?

Резюме. Стаття присвячена проблемі негативних впливів пост-COVID-19 синдрому (ПКС) на здоров'я та якість життя дітей і підлітків. Авторами надана нова сучасна інформація, що стосується епідеміології та механізмів формування ПКС, особливостей його клінічних, психологічних та нейровегетативних проявів залежно від віку пацієнта, сучасних підходів до лікування та профілактики захворювання з використанням фізіологічних підходів, зокрема за допомогою інноваційних вітамінно-мінеральних комплексів. У статті зазначається, що вирішення цієї актуальної медико-психолого-соціальної проблеми потребує подальших широкомасштабних наукових досліджень за участі мультидисциплінарної команди лікарів різних спеціальностей, психологів і соціальних працівників для ефективного збереження та відновлення здоров'я, поліпшення якості життя пацієнтів з ПКС та мінімізації економічних збитків на рівні держави.

Ключові слова: підлітки; діти; постковідний синдром; фактори ризику; клінічні, психологічні та нейровегетативні прояви; лікування; профілактика

У 2019 році світ стикнувся з новою, раніше невідомою пандемічною інфекцією COVID-19, яка стала серйозним викликом для національних систем охорони здоров'я, значним економічним і соціальним тягарем для країн та залишила багато відкритих питань, що стосуються її глобальних наслідків для людства. І хоча з пандемією вдалося справитися, на жаль, COVID-19 залишився у людській популяції як сезонна інфекція, особливою якою є тяжкі постковідні стани з ураженням не тільки фізичної, але й психологічної та нейровегетативної сфери [7]. Ось чому у світі продовжуються наукові дослідження щодо розробки точних діагностичних критеріїв, ефективності вакцинації та низки оновлених і експериментальних препаратів для лікування не тільки гострої інфекції SARS-CoV-2, але й постковідних наслідків для здоров'я дітей і дорослих [9, 16].

Саме для вирішення цієї медико-психолого-соціальної проблеми в 2021 році Національний інститут

охорони здоров'я (NIH) США започаткував ініціативу RECOVER щодо ранньої діагностики, лікування та профілактики постковідного синдрому (ПКС), який призводить до тривалого порушення стану здоров'я, якості життя і працездатності всіх верств населення [15, 30]. Так, за даними статистики, при ПКС з легким, помірним і тяжким перебігом відповідно 12, 23 і 80 % пацієнтів були відсутні на роботі/навчанні від 3 до 7 місяців [23] і близько 20 % взагалі не могли працювати [32]. Тому для координації досліджень RECOVER між державними установами США було створено спеціальний Офіс досліджень і практики Post-COVID-19 і визначено пріоритетні напрямки щодо лікування потенційно стійкої інфекції, корекції розладів сну, когнітивних та нейровегетативних порушень при ПКС [21].

На сьогодні ПКС (синоніми: long COVID, довготривалий/віддалений COVID-19, пост-COVID-19 стан, постгострі наслідки COVID-19 (PASC), хронічний COVID-синдром [29]) визначається як стан, що

характеризується низкою проблем зі здоров'ям, які зберігаються або розвиваються чи рецидивують після інфікування та початку інфекції SARS-CoV-2 [29].

Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вважають, що ПКС виникає через 3 місяці після зараження вірусом SARS-CoV-2 [29], тоді як Центр з контролю та профілактики захворювань (CDC) та NIH США встановили початок «станів після COVID-19» з триваючими, рецидивуючими чи новими симптомами або іншими наслідками для здоров'я вже через 4 тижні після гострої фази інфекції [12]. Зважаючи на різні терміни тривалості ПКС, Британський національний інститут здоров'я та досконалості догляду (NICE) розділив перебіг ПКС у пацієнтів всіх вікових груп на дві категорії [15]:

— триваюча симптоматика COVID-19 від 4 до 12 тижнів після його початку;

— прояви ПКС, які зберігаються 12 або більше тижнів після початку захворювання.

Спеціально для дітей та підлітків експерти з Інституту дитячого здоров'я (UCL) та інших установ у Великобританії визначили ПКС як стан, що характеризується принаймні 1 фізичним (соматичним) та/або психологічним симптомом (від легкого ступеня до стану непрацездатності) [23, 25], що зберігається протягом мінімум 12 тижнів після первинної підтвердженої інфекції SARS-CoV-2 і не пояснюється альтернативним діагнозом, впливаючи на повсякденне функціонування хворого, та може рецидивувати з часом [27].

Таким чином, спираючись на результати найсучасніших досліджень, експерти UCL, NICE та ВООЗ одностайно наголошують на необхідності виключення альтернативних діагнозів [21], оскільки ПКС перебігає з великою кількістю виснажливих для хворого симптомів, що можуть як зникати, так і з'являтися знову та зазвичай посилюються через 12–48 годин після фізичних/розумових навантажень [5, 17, 20]. Такими симптомами ПКС є [3, 16, 26]:

1) соматичні (фізичні) прояви:

— утруднене дихання, задишка, біль у грудях;

— тривалий постійний кашель;

— діарея, що не пов'язана з прийомом лікарських засобів/їжі;

— нудота, зниження апетиту;

— м'язова слабкість на тлі саркопенії (зниження маси м'язів);

— емболія легеневої артерії;

— випадіння волосся;

— шкірні висипання;

— біль у суглобах і м'язах;

2) психологічні розлади:

— підвищена тривожність;

— когнітивні порушення:

- дефіцит уваги та зниження здатності тривалий час її концентрувати;

- швидке розумове виснаження та стомлюваність;

- труднощі при навчанні;

- розлади короткочасної і довготривалої пам'яті;

- зниження швидкості реакції на зовнішні стимули;

- порушення мовленнєвої активності;

- розлади осмислення завдання і розробки стратегій;

- труднощі переходу з одного етапу когнітивної діяльності на наступний;

- проблеми при здійсненні складних повсякденних дій, що супроводжуються порушеннями соціальної і побутової адаптації та зниженням якості життя пацієнта;

3) нейровегетативні розлади:

— порушення нюху та смаку;

— головний біль;

— запаморочення;

— патологічна втома (паралізуюча слабкість);

— так званий мозковий туман;

— судоми [16];

— дистерморегуляція (тривала лихоманка/субфебрилітет);

— інсульт/тромбоз венозного синуса;

— порушення сну [4, 11, 13];

— дизавтономія (серцебиття і тахікардія після незначних зусиль та вставання) [28];

— синдром постуральної ортостатичної тахікардії (POTS);

— міалгічний енцефаломієліт/синдром хронічної втоми (ME/CFS), які, за прогнозами експертів ВООЗ, можуть зберігатися протягом усього подальшого життя [3];

4) психічні:

— депресія;

— адитивна поведінка;

— суїцидальні думки/спроби;

— постстресові психічні розлади [4, 11].

На відміну від дорослих, у дітей і особливо у підлітків найчастішими симптомами ПКС є патологічна втома, біль у м'язах/грудях, задишка і когнітивні розлади, що порушують їх якість життя та здатність до навчання, призводячи до розвитку шкільної дезадаптації і хронічного стресу [3, 12].

За консервативною оцінкою, заснованою лише на підтверджених випадках COVID-19, загальна кількість людей з ПКС становить 65 мільйонів (10 % із понад 651 мільйона задокументованих випадків захворювання у всьому світі) [16]. У метааналізі 2022 року надана загальна поширеність ПКС 43 % (9–81 %), зокрема 54 % у госпіталізованих хворих і 34 % — у негоспіталізованих [13, 22], яка суттєво зменшується до 10–12 % у вакцинованих осіб [16, 10].

У США в 2023 році 6 % жителів вказали, що мають симптоми ПКС, які тривають 3 місяці і більше [18], а серед осіб, які раніше перенесли цю інфекцію, ПКС розвинувся в 11 % зі значним обмеженням активності у 25 % з них [11].

У великому когортному дослідженні в Шотландії 42 % респондентів не повністю одужали через 6–18 місяців після COVID-19, а 6 % взагалі не одужали, що було в 4,6 рази частіше у госпіталізованих пацієнтів (через недоїдання і саркопенію), ніж в осіб, які лікувались амбулаторно [19].

У дітей і підлітків ПКС виникає рідше, ніж у дорослих [34], та згідно з даними системного огляду 2023 року становить 16,2 %. Найпоширенішими симптомами ПКС у них є постійна лихоманка, біль у горлі, розлади сну, м'язова слабкість, тривога і втома [20]. При

цьому саме психологічні прояви є значними і порушують якість життя та знижують здатність таких пацієнтів до навчання [24].

І хоча причини формування ПКС ще до кінця не з'ясовані, на сьогодні сформульована низка гіпотез, що можуть пояснити його розвиток шляхом [16]:

— *дисрегуляції імунної відповіді та порушень у мікробіомі* з розвитком стійкості вірусу SARS-CoV-2, його тривалою персистенцією і реактивацією латентних вірусів (Епштейна — Барр і ретровірусів) [8, 14];

— *саркопенії* (зменшення маси м'язової тканини) та *дисфункції мітохондрій* і клітинної енергетичної системи [5];

— *системного запалення, порушень у системі згортання крові* (гіперкоагуляція через гіперактивність тромбоцитів, автоантитіл, мікротромби з гіпоксією тканин) [31], *тривалого прямого пошкодження кровоносних судин* (ендотеліальна дисфункція) *та органів* (порушення передачі сигналів від стовбура головного мозку та блукаючого нерва з формуванням нейровегетативних розладів і когнітивної дисфункції) [5].

Ось чому експерти Американської академії педіатрії (AAP), Американської академії дитячої і підліткової психіатрії (AACAP) та Асоціації дитячих лікарень оголосили надзвичайну ситуацію щодо психічного і психологічного здоров'я дітей і підлітків, які перенесли COVID-19 [1, 6].

Розуміння ключових патофізіологічних механізмів формування ПКС стало основою для створення для лікарів першого контакту та психологів сучасних рекомендацій AAP (Тимчасове керівництво з інтеграції і підтримки емоційного та поведінкового здоров'я дітей, які постраждали від COVID-19) [6], CDC (Тимчасове керівництво для лікарів і психологів з оцінки стану здоров'я дітей і підлітків з ПКС [1]) та Міжнародної асоціації дієтологів, що включають низку фізіологічних впливів (рис. 1) [6].

На сьогодні визнано, що особи із ПКС потребують довгострокового спостереження та моніторингу фахівцями мультидисциплінарної команди лікарів різних спеціальностей, психологів і соціальних працівників для корекції психологічних проблем, нейровегетатив-

них і фізичних симптомів та надання соціальних послуг [2]. Для цього були створені спеціалізовані амбулаторні клініки для хворих з ПКС у Великобританії і Німеччині та центри постковідної допомоги у США [33]. І саме лікарі первинної ланки, як вказано в двох найновіших системних оглядах, повинні надавати першу оцінку стану осіб із ПКС та, за наявності більш складних і тривалих симптомів, вчасно направляти хворих до інших спеціалістів (психолога, невролога/психіатра) [2, 33].

Створені сучасні медико-психологічні рекомендації для дітей і підлітків з ПКС спрямовані на повернення їх до повсякденного життя і навчання, відновлення фізичної та психічної активності і включають [1, 2]:

1) психологічну підтримку:

— поступове повернення в школу і до пізнавальної діяльності;

— забезпечення додаткових «періодів відпочинку» протягом учбового дня;

— інтервальні академічні заняття;

— ретельний моніторинг з боку членів сім'ї, представників школи, педіатра/сімейного лікаря і психолога для оцінки успішності дитини;

— інші академічні зміни у міру необхідності;

— консультація психолога з визначенням рівня тривожності та ознак депресії;

— дотримання раціонального співвідношення праці/навчання і відпочинку;

— навчання щодо планування та визначення пріоритетів;

— групові та індивідуальні заняття з психологом;

— оволодіння методикою автотренінгу і позитивного мислення;

2) медичний супровід, а саме заохочення до дотримання здорового способу життя:

— достатній нічний сон;

— дозована фізична активність;

— відсутність шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання алкоголю і психоактивних речовин, тривалого використання гаджетів);

— оптимальне харчування);

3) дієтологічні впливи [6]:

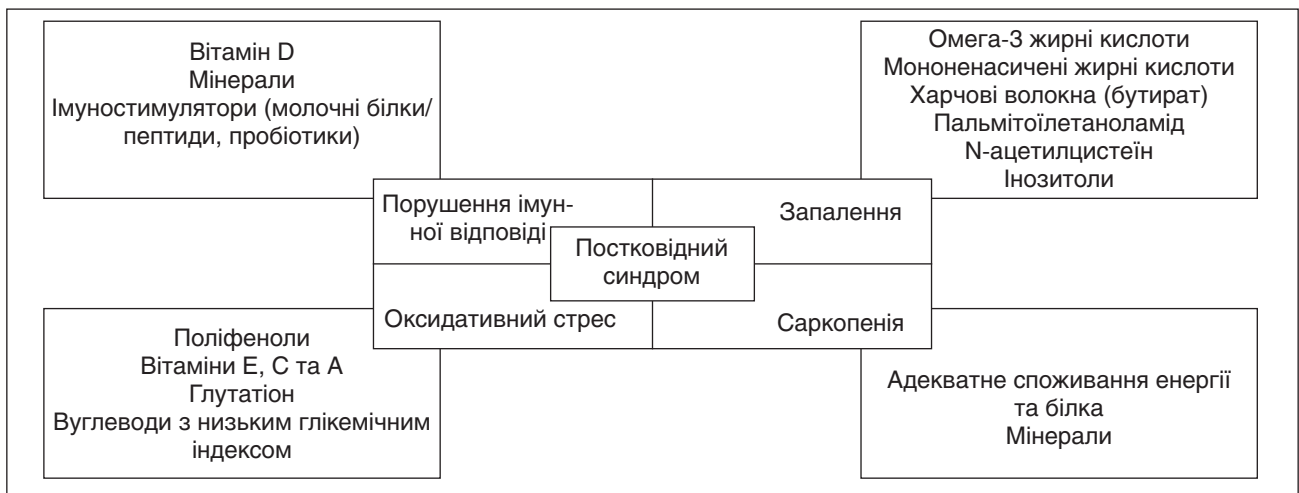


Рисунок 1. Основні патогенетичні механізми формування ПКС та фізіологічні впливи для їх корекції [6]

— споживання їжі меншими об'ємами до 6 разів на день з перекусами кожні 3 години;

— вживати рідину окремо від прийому їжі, щоб уникнути відчуття раннього насичення;

— обмежити споживання їжі та напоїв, позначених як «легкі», «з низьким вмістом жиру» або «низькокалорійні»;

— рекомендувати готові до вживання невеликі за обсягом харчові добавки для перорального прийому;

— достатня гідратація (об'єм рідини до 30 мл/кг/добу);

4) макронутрієнти:

— збільшити на кожен прийом їжі кількість високоякісних білків рослинного (фрукти, овочі, цільнозернові та бобові) і тваринного (риба, нежирне м'ясо, птиця, яйця та нежирний сир) походження, щоб усунути саркопенію, уникнути подальшої втрати м'язової маси, запобігти автофагії;

— збільшити частку рослинного жиру в раціоні (оливкова олія першого віджиму для забезпечення поліфенолами, токоферолами і мононенасиченими жирними кислотами з протизапальними й антиоксидантними властивостями, оскільки ліпіди становлять 50–70 % сухої маси мозку, а зміни в ліпідному середовищі мозку призводять до функціональних змін активності рецепторів та інших мембранних білків, що впливає на нейротрансмісію);

— вуглеводи з низьким глікемічним індексом для зменшення запалення, окисного стресу, тривожності і депресії;

— в'язкі і ферментовані волокна (β -глюкан і арабіноксилани з цільного зерна, пектини з фруктів, овочів і бобових) через їх пребіотичну дію на бактерії, що продукують бутират і знижують рівень запалення;

5) нутрицевтики (імунодепресанти, імуностимулятори, амінокислоти, водо-, жиророзчинні вітаміни, мінерали (макро-, мікро та ультрамікроелементи), жирні кислоти):

— нутрицевтики-імунодепресанти (кверцетин, ресвератрол, катехіни), N-ацетил-цистеїн (NAC) і пальмітолетаноламід (PEA), що інгібують шляхи запалення (NLRP3, опосередкований інфламасомою синтез IL- β) і зменшують реплікацію вірусу (інгібують основні вірусні протеази);

— нутрицевтики-імуностимулятори (молочні білки та пептиди (бичачий лактоферин, лактопероксидаза, сироватковий альбумін, β -лактоглобулін та α -лактальбумін) та пробіотики (лактобацили, біфідобактерії), які поліпшують імунну відповідь, сприяючи конкуренції з патогенами за колонізацію в кишечнику та підтримуючи цілісність кишкового бар'єра, зменшують його проникність для патогенів і їх метаболітів;

— амінокислоти аргінін і глутамін для модуляції імунної відповіді;

— вітамін D (підвищує стійкість до інфекцій через стимуляцію синтезу кателіцидинів і дефензинів та знижує реплікацію вірусу SARS-CoV-2, зменшує концентрації прозапальних цитокінів і підвищує рівень ACE2, знижує рівень окиснювального стресу (потужний антиоксидант), впливає на метаболізм кальцію й ек-

спресію некальціємічного гена, знижує ризик тяжкого перебігу хвороби, критично важливий для роботи ЦНС та системи згортання крові);

— вітамін E — потужний антиоксидант та імуномодулятор;

— бета-каротин і вітамін A — антиоксиданти, посилюють протиінфекційний захист, протизапальна дія;

— вітамін C — потужний антиоксидант, поліпшує протиінфекційний захист через стимуляцію інтерферонів та натуральних кілерів, регулює синтез кортизолу (антистрессова дія), впливає на синтез нейромедіаторів серотоніну та норадреналіну, поліпшує засвоєння калію, заліза, вітамінів групи B, відновлює убіхінон та вітамін E;

— за участі вітамінів A і C здійснюється синтез норадреналіну, що поліпшує контроль уваги і підвищує стресостійкість;

— вітаміни групи B (B_1 , B_3 , B_5 , B_6 , B_9 , B_{12}) для відновлення фізичної та інтелектуальної працездатності і зосередженості;

— магній — найпотужніший антистресовий макроелемент, який людина втрачає при стресі, поліпшує пам'ять, сприяє перетворенню вітамінів групи B в активну форму;

— мікроелемент цинк — активує утворення енергії, синергіст вітамінів-антиоксидантів, кофактор понад 200 ферментів;

— ультрамікроелемент селен — антиоксидант, посилює дію магнію та вітаміну E (антистрессова дія), імуномодулятор;

— ультрамікроелемент молібден — синергіст вітамінів-антиоксидантів;

— омега-3 поліненасичені (ейкозапентаєнова та докозагексаєнова) жирні кислоти — пригнічують реплікацію/знижують імовірність персистенції вірусів SARS-CoV-2, зменшують запалення, поліпшують когнітивні функції, мінімізують ризик розвитку різних психічних розладів;

— полівітамінно-мінеральні комплекси [6].

Висновки

1. На сьогодні нова для людства пандемічна інфекція COVID-19 визнана світовою медичною спільнотою та громадськістю як актуальна медико-психолого-соціальна проблема, оскільки захворювання супроводжується довготривалими негативними постковідними впливами на соматичне, психологічне та психічне здоров'я всіх верств населення, зокрема дітей і підлітків. Це призводить до порушення їх якості життя, зниження працездатності, колосальних економічних збитків і є важким медико-психолого-соціальним тягарем для систем охорони здоров'я, потребує подальшого вивчення і вирішення проблеми на державному рівні.

2. Докази того, що COVID-19 тривало негативно впливає на стан здоров'я людини навіть при безсимптомному/малосимптомному перебігу хвороби, обґрунтовують нагальну необхідність ранньої діагностики, моніторингу та лікування ПКС мультидисциплінарною командою лікарів, психологів і соціальних працівників.

3. Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями щодо менеджменту пацієнтів з ПКС, для відновлення порушених функцій імунної відповіді, зменшення проявів запалення, оксидативного стресу та саркопенії, поліпшення фізичного, нейровегетативного, психологічного стану та якості життя і працездатності хворих необхідно дотримуватися основних принципів здорового способу життя з адекватним споживанням харчових волокон, енергії, білка, пробіотичних компонентів і саплементациєю раціону мононенасиченими й омега-3 поліненасиченими жирними кислотами, водо- і жиророзчинними вітамінами, вітаміноподібними речовинами, а також синергічними макро-, мікро- й ультрамікроелементами, що може суттєво знизити ймовірність формування психосоматичних розладів і психосоматичних захворювань у майбутньому.

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

Список літератури

1. AAP, AACAP, CHA declare national emergency in children's mental health. <https://publications.aap.org/aapnews/news/17718>.
2. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. (2021). Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 114 (9): 428-442. doi: 10.1177/01410768211032850.
3. Altmann DM, Whetlock EM, Liu S, Arachchilage DJ, Boyton RJ (July 2023). The immunology of long COVID. *Nature Reviews. Immunology*. 23 (10): 618-634. doi: 10.1038/s41577-023-00904-7.
4. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, et al. (2022). Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 28 (5): 657-666. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
5. Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH, et al. (2023). Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Experimental Physiology*. 108 (1): 12-27. doi: 10.1113/EP090802.
6. Barrea L, Grant WG, Frias-Toral E, Vetrani C, Verde L, de Almeida G, et al. (2022) Dietary Recommendations for Post-COVID-19 Syndrome. *Nutrients*. 14(6): 1305; <https://doi.org/10.3390/nu14061305>.
7. Beketova GV, Horiacheva IP, Volosovets AA, Mozgova GP, Beketova NV (2022). Psychological characteristics of children and adolescents who have undergone COVID-19: possibilities of correction. *Pediatrics. Eastern Europe*. 1. 10: 145-160. doi: 10.34883/PI.2022.10.1.019.
8. Brodin P (2021). Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*. 27 (1): 28-33. doi: 10.1038/s41591-020-01202-8.
9. Buonsenso D (2023). Pharmacological trials for long COVID: first light at the end of the tunnel *The Lancet. Regional Health — Europe*. 24: 100544. doi: 10.1016/j.lanpe.2022.100544.
10. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P (2023). Effect of COVID-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Medicine*. 2 (1): e000385. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000385.
11. Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. 2023-07-20. Archived from the original on 2022-01-14. Retrieved 2023-07-23.
12. Centers for Disease Control and Prevention. 2022-12-16. Archived from the original on 2023-08-12. Retrieved 2023-08-10.
13. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B (November 2022). Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The Journal of Infectious Diseases*. 226 (9): 1593-1607. doi: 10.1093/infdis/jiac136.
14. Chen B, Julg B, Mohandas S, Bradfute SB (May 2023). Viral persistence, reactivation, and mechanisms of long COVID. *eLife*. 12. doi: 10.7554/eLife.86015.
15. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence. 2021-11-11. P. 5. Archived from the original on 2023-08-02. Retrieved 2023-09-09.
16. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ (March 2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews. Microbiology*. 21 (3): 133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
17. Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-index.html>.
18. Ford ND, Slaughter D, Edwards D, Dalton A, Perrine C, Vahratian A, et al. (2023). Long COVID and Significant Activity Limitation Among Adults, by Age — United States, June 1–13, 2022, to June 7–19, 2023. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 72 (32): 866-870. doi: 10.15585/mmwr.mm7232a3.
19. Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, Winter AJ, Mills NL, Black C, et al. (2022). Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the Long-COVID in Scotland study. *Nature Communications*. 13 (1): 5663. Bibcode:2022.NatCo..13.5663H. doi: 10.1038/s41467-022-33415-5.
20. Jiang L, Li X, Nie J, Tang K, Bhutta ZA (2023). A Systematic Review of Persistent Clinical Features After SARS-CoV-2 in the Pediatric Population. *Pediatrics*. 152 (2). doi: 10.1542/peds.2022-060351.
21. Kozlov M (2023). NIH launches trials for long COVID treatments: what scientists think. *Nature*. doi: 10.1038/d41586-023-02472-1.
22. Ledford H (2022). How common is long COVID? Why studies give different answers. *Nature*. 606 (7916): 852-853. Bibcode: 2022Natur.606..852L. doi: 10.1038/d41586-022-01702-2.
23. Long COVID: fatigue predicts poor everyday functioning. UK National Institute for Health and Care Research. 2023-11-23. doi: 10.3310/nihrevidence_60359. Archived from the original on 2023-12-04. Retrieved 2023-12-04.
24. Messiah SE, Francis J, Weerakoon S, Mathew MS, Shaikh S, Veeraswamy A, et al. (2023). Persistent symptoms and conditions among children and adolescents hospitalised with COVID-19 illness: a qualitative study. *BMJ Open*. 13 (9): e069073. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069073.
25. NIH launches new initiative to study Long COVID. National Institutes of Health (NIH). 2021. Archived from the original on 2021-05-13. Retrieved 2021-02.
26. Proal AD, Vanelzakker MB (2021). Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Frontiers in Microbiology*. 12. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
27. Rao S, Gross RS, Mohandas S, Stein CR, et al. (2024). Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 in Children. *Pediatrics*. 153 (3). doi: 10.1542/peds.2023-062570.
28. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. (2022). Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 13: 20406223221076890. doi: 10.1177/20406223221076890.
29. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV (2022). A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consen-

sus. *The Lancet. Infectious Diseases*. 22 (4): e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.

30. Subbaraman N (2021). US health agency will invest \$1 billion to investigate long COVID. *Nature*. 591 (7850): 356. Bibcode:2021Natur.591.356S. doi: 10.1038/d41586-021-00586-y.

31. Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E (2023). Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 34 (6). Pathophysiology of Long COVID: 321–344. doi: 10.1016/j.tem.2023.03.002.

32. Walker S, Goodfellow H, Pookarnjanamorakot P, Murray E, Bindman J, et al. (2023). Impact of fatigue as the primary determinant of functional limitations among patients with post-COVID-19 syndrome:

a cross-sectional observational study. *BMJ Open*. 13 (6): e069217. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069217.

33. Wolf S, Zechmeister-Koss I, Erdös J (2022). Possible long COVID healthcare pathways: a scoping review. *BMC Health Services Research*. 22 (1): 1076. doi: 10.1186/s12913-022-08384-6.

34. Zheng YB, Zeng N, Yuan K, Tian SS, Yang YB, Gao N, et al. (2023). Prevalence and risk factor for long COVID in children and adolescents: A meta-analysis and systematic review. *Journal of Infection and Public Health*. 16 (5): 660–672. doi: 10.1016/j.jiph.2023.03.005.

Отримано/Received 02.05.2024

Рецензовано/Revised 11.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 18.06.2024 ■

Information about authors

Galyna 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>

Galyna P. Mozgova, Doctor of Psychological Sciences, Professor, Head of the Department of practical psychology, psychological rehabilitation, National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4836-245X>

Nataliia V. Beketova, PhD-student, Department of practical psychology, psychological rehabilitation, National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5698-3430>

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.

G.V. Beketova¹, G.P. Mozgova², N.V. Beketova²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

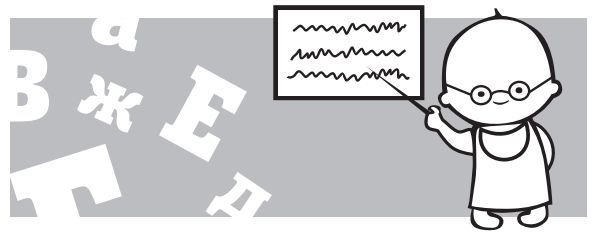
²National Pedagogical Dragomanov University, Kyiv, Ukraine

Post-COVID-19 syndrome in children and adolescents: what is new in approaches to the prevention and correction of psychological, neuro-vegetative and physical manifestations?

Abstract. The article deals with the problem of the negative effects of post-COVID-19 syndrome (PCS) on health and the quality of life of children and adolescents. The authors provided new up-to-date information related to the epidemiology, and mechanisms of PCS formation, its characteristic clinical, psychological and neuro-vegetative manifestations depending on the age of a patient, and modern approaches to the treatment and prevention using innovative vitamin and mineral complexes. The article states that the solution for this urgent medical-psychological-social problem re-

quires further large-scale scientific research with participation of a multidisciplinary team of doctors of various specialties, psychologists and social workers in order to effectively preserve and restore health, improve the quality of life of patients with PCS and minimize economic losses at the state level.

Keywords: adolescents; children; post-COVID syndrome; risk factors, clinical, psychological and neuro-vegetative manifestations; treatment; prevention



Особливості дихальної реабілітації дітей після перенесеного COVID-19 згідно з українськими і світовими гайдлайнами

Резюме. *Актуальність.* З поширенням COVID-19 серед дітей важливим питанням стало вивчення наслідків цього захворювання та потреба в ефективних методах реабілітації після перенесеної хвороби. З огляду на зростаючу кількість випадків постковідних ускладнень у педіатричній практиці актуальними є розробка та впровадження науково обґрунтованих підходів до дихальної реабілітації. *Метою* роботи є узагальнення сучасних наукових даних, наведених у публікаціях з баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, а також в міжнародних і національних клінічних настановах і гайдлайнах, щодо особливостей дихальної реабілітації дітей після перенесеного COVID-19. *Результати.* Дихальна реабілітація дітей після перенесеного COVID-19 є надзвичайно важливою через можливі довготривалі наслідки для дихальної системи, зокрема задишку, кашель та знижену фізичну витривалість. З урахуванням зростаючої кількості випадків COVID-19 серед дітей необхідно впроваджувати ефективні методи реабілітації, які відповідають сучасним вимогам та сприяють повному відновленню функцій органів дихання. *Висновки.* Дихальна реабілітація дітей після COVID-19 є важливою для відновлення функцій органів дихання та зменшення симптомів. Індивідуальний підхід до дихальної реабілітації дозволяє враховувати вікові та фізіологічні особливості кожної дитини. Це дає змогу адаптувати реабілітаційні методи для досягнення максимального ефекту в процесі відновлення. Подальші дослідження дозволять детально оцінити ефективність різних реабілітаційних підходів, зокрема фізичні вправи, дихальні техніки та психологічну підтримку, у дітей після COVID-19, а також виявити оптимальні стратегії лікування залежно від тяжкості захворювання та індивідуальних характеристик пацієнтів.

Ключові слова: пост-COVID-19 синдром; постковідний синдром; діти; реабілітація; дихальна реабілітація; фізична терапія; психоемоційна підтримка

Вступ

COVID-19 істотно змінив глобальну медичну практику та систему охорони здоров'я, зокрема в галузі педіатрії. Хоча діти зазвичай переносять захворювання у легшій формі, постковідний синдром у них також є серйозною проблемою, яка потребує уваги. Оскільки кількість випадків COVID-19 серед дітей продовжує зростати, з'являються нові виклики щодо їх реабілітації. Постковідний синдром у дітей може проявлятися різними симптомами, серед яких проблеми з диханням, зниження фізичної витривалості, кашель та задишка. Дихальна реабілітація стає важливим ком-

понентом лікування, оскільки сприяє відновленню функцій органів дихання та загальному поліпшенню фізичного стану дітей.

Дослідження, присвячені реабілітації після COVID-19, набирають актуальності, оскільки постковідний синдром у дітей може мати довгострокові наслідки, які потребують специфічного лікування [1–3]. Зважаючи на особливості розвитку дитячого організму, реабілітаційні програми повинні бути індивідуалізованими та адаптованими до вікових та фізіологічних характеристик кожної дитини [3, 4]. На сьогодні не існує єдиного стандарту для реабілітації дітей після

COVID-19, і тому необхідно проводити дослідження щодо ефективності різних методів [5].

Особливе значення має інтеграція дихальної реабілітації, фізичної терапії та психоемоційної підтримки в комплексну програму відновлення [6]. Це дозволяє не лише полегшити симптоми, але й сприяти відновленню загального функціонального стану дитини. Вивчення міжнародних і вітчизняних клінічних настанов і гайдлайнів дозволяє визначити оптимальні підходи до реабілітації та адаптувати їх до специфіки педіатричної практики.

Зважаючи на актуальність питання та наявність численних ускладнень у дітей після перенесеного COVID-19, важливо продовжувати дослідження в цій сфері. Це дозволить визначити найбільш ефективні реабілітаційні стратегії для дітей, сприяючи їх швидкому відновленню та зменшенню ризику довготривалих наслідків для здоров'я [7].

Метою роботи є аналіз та узагальнення сучасних наукових даних, наведених у публікаціях з баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, а також в міжнародних і національних клінічних настановах і гайдлайнах останніх 5 років, щодо особливостей дихальної реабілітації дітей після перенесеного COVID-19. Аналіз літератури фокусується на вивченні патогенезу пост-COVID-19 синдрому у дітей та оцінці ефективності реабілітаційних підходів, спрямованих на відновлення функцій дихальної системи та поліпшення загального стану здоров'я педіатричних пацієнтів.

Результати та обговорення

Зараз в Україні чинним є протокол «Надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам», затверджений наказом № 771 від 20.04.2024 року [8]. Цей документ регламентує організацію реабілітаційних заходів залежно від періоду відновлення — гострого, підгострого та довготривалого. Особливу увагу приділено початку реабілітаційних втручань ще у гострому періоді захворювання, що є критично важливим для пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Такий підхід спрямований на зменшення ризику ускладнень і сприяє поліпшенню загального прогнозу. Реабілітаційна стратегія варіюється залежно від характеру перебігу хвороби, супутньої патології та індивідуальних потреб пацієнтів. Протокол наголошує на необхідності надання реабілітаційної допомоги як у стаціонарних умовах, так і після виписки, на амбулаторному етапі. Комплексний підхід до реабілітації дозволяє забезпечити поступовий перехід від інтенсивної підтримки в умовах лікарні до подальшого відновлення у домашніх умовах чи реабілітаційних центрах.

Реабілітаційний процес базується на комплексній оцінці як фізичного, так і психічного стану пацієнтів із залученням мультидисциплінарного підходу. Важливу роль у цьому відіграють спеціалізовані мультидисциплінарні команди, які забезпечують надання індивідуалізованих послуг високої якості. До складу таких команд входять фахівці різних галузей: лікарі з фізичної та реабілітаційної медицини (ФРМ), ерготерапевти,

фізичні терапевти, спеціалісти з терапії мови і мовлення, а також психологи. Їхня спільна робота спрямована на відновлення функціональних можливостей пацієнта, поліпшення його якості життя та забезпечення соціальної інтеграції.

Завдяки злагодженій роботі мультидисциплінарної команди реабілітація розпочинається вже в гострому періоді захворювання, безпосередньо біля ліжка хворого в палаті інтенсивної терапії. На цьому етапі лікарі проводять ретельну оцінку потреби пацієнта в кисневій підтримці як у стані спокою, так і під час фізичних навантажень. В умовах стаціонарного лікування та під час підготовки до виписки важливим завданням є визначення оптимального виду оксигенотерапії, якого пацієнт потребуватиме вдома. Лікар може обрати між амбулаторною, короткотривалою або довготривалою оксигенотерапією залежно від стану пацієнта та динаміки його відновлення. Цей вибір відображається у персоналізованому реабілітаційному плані, що слугує керівництвом для подальшого етапу реабілітації на амбулаторному рівні [8, 9].

Для пацієнтів, що перенесли COVID-19, важливо активно залучатися до щоденної діяльності протягом перших 6–8 тижнів після виписки з лікарні. У цей період вони повинні виконувати вправи низької та помірної інтенсивності, що сприяють поступовому відновленню фізичних функцій і поліпшенню загального самопочуття. Після завершення цього етапу необхідно провести оцінку фізичного та емоційного функціонування пацієнта для коригування подальшого реабілітаційного плану. Цей процес включає в себе детальну діагностику стану пацієнта, що дозволяє визначити наступні кроки в лікуванні і реабілітації.

Згідно з протоколом «Надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам», затвердженим наказом № 771 від 20.04.2024 року, важливим етапом через 6–8 тижнів після виписки є оцінка та проведення заходів для поліпшення дихальної функції [8]. Міжнародні стандарти вимагають, щоб пацієнти, які мають наявні або тривалі порушення функції легень, обов'язково проходили комплексну програму легеневої реабілітації, що включає фізичні вправи та інші терапевтичні втручання для відновлення дихальної функції та поліпшення якості життя. Програма легеневої реабілітації передбачає проведення оцінки стану пацієнта та розробку індивідуального плану, що може включати фізичні навантаження, освітні заходи та поведінкові втручання. Основною метою є поліпшення фізичного і психологічного благополуччя осіб із хронічними захворюваннями органів дихання, підвищення їх прихильності до терапії та впровадження рекомендацій щодо змін способу життя й усунення факторів ризику [8, 9].

У вересні 2023 року Британське торакальне товариство (British Thoracic Society, BTS) опублікувало новий клінічний гайдлайн щодо легеневої реабілітації, який базується на аналізі найкращих практик у цій галузі. Цей документ систематизує сучасні підходи до реабілітації пацієнтів із захворюваннями органів дихання, зокрема тих, хто переніс COVID-19. У світлі нових ре-

комендацій BTS ініціювало розробку стандартів якості на 2024 рік, метою яких є вдосконалення медичної допомоги шляхом підвищення ефективності реабілітаційних програм та забезпечення їх доступності [10].

Розробка стандартів якості, ініційована BTS, спрямована на уніфікацію підходів до легеневої реабілітації, поліпшення клінічних результатів і підвищення якості медичної допомоги. Ці стандарти базуються на найкращих доказових практиках і враховують сучасні тенденції у сфері реабілітації пацієнтів із захворюваннями органів дихання, зокрема тих, хто переніс COVID-19 [11]. Ключові положення настанови включають наступні аспекти: індивідуальні потреби пацієнтів після перенесеного COVID-19, особливості структури реабілітаційного процесу, адаптований рівень фізичної

активності, психологічну підтримку, використання цифрових технологій. Особливо важливими є мультидисциплінарний підхід та забезпечення безпеки реабілітації, які детально подані в табл. 1.

Саме тому основною метою адаптованої легеневої реабілітації, згідно з цією настановою, є зменшення довготривалих наслідків COVID-19, включно з відновленням фізичної працездатності, психоемоційного стану та підвищенням якості життя пацієнтів.

Результати кількох обсерваційних досліджень свідчать, що легенева реабілітація, проведена після госпіталізації з приводу COVID-19, асоціюється зі значним поліпшенням фізичної працездатності, зменшенням вираженості задишки та підвищенням якості життя пацієнтів.

Таблиця 1. Рекомендації щодо легеневої реабілітації для пацієнтів, які перенесли COVID-19, згідно з британською настановою *Delivering rehabilitation to patients surviving COVID-19 using an adapted pulmonary rehabilitation approach* [11]

| Основні критерії | Інтерпретація |
|---|--|
| Потреби пацієнтів після перенесеного COVID-19 | — Багато пацієнтів після COVID-19 стикаються з порушеннями дихання, зниженням фізичної витривалості, слабкістю м'язів, когнітивними порушеннями, тривогою та депресією; — легенева реабілітація повинна бути адаптована до індивідуальних потреб пацієнтів із урахуванням особливостей їхнього стану здоров'я |
| Структура реабілітації | Оцінка стану пацієнта перед початком: — аналіз функції легень за допомогою спірометрії; — тест фізичної активності (6-хвилинний тест ходьби); — оцінка психологічного стану (оцінка рівня тривоги та депресії за валідованими шкалами) |
| | Персоналізований план реабілітації: — індивідуально підібрана програма вправ з урахуванням рівня фізичної підготовки; — компоненти психологічної підтримки; — освітні програми для підвищення обізнаності пацієнтів щодо самоконтролю та профілактики ускладнень |
| Адапована фізична активність | — Програми починаються з низькоінтенсивних вправ з поступовим збільшенням навантаження; — особливу увагу приділено дихальним вправам для зміцнення мускулатури та підвищення толерантності до фізичних навантажень; — використання аеробних вправ для поліпшення серцево-судинної функції |
| Психологічна підтримка | — У реабілітації враховано значний вплив психоемоційних наслідків, як-от тривога, депресія та посттравматичний стресовий розлад; — програми включають когнітивно-поведінкову терапію, індивідуальні консультації та групові сесії |
| Використання цифрових технологій | — Дистанційна реабілітація пропонує доступ до онлайн-платформ, які дозволяють пацієнтам брати участь в реабілітаційних заходах; — цифрові програми також забезпечують можливість відстеження прогресу пацієнта |
| Мультидисциплінарний підхід | — У реабілітації задіяна команда фахівців: лікарі-пульмонологи, лікарі ФРМ, фізіотерапевти, дієтологи, психологи та соціальні працівники; — мультидисциплінарна команда забезпечує всебічний догляд і координацію лікування |
| Безпека реабілітації | — Настанова наголошує на необхідності ретельного моніторингу стану пацієнтів під час виконання фізичних вправ; — використовуються інструменти для оцінки ризиків, зокрема у пацієнтів із супутніми серцево-судинними чи респіраторними порушеннями; — реабілітаційні заходи виконуються в умовах, які забезпечують максимальну безпеку пацієнтів |

Згідно з дослідженням Y. Al Chikhanie et al. (2021), легенева реабілітація продемонструвала значну ефективність у пацієнтів, які перенесли дихальну недостатність унаслідок COVID-19 та проходили лікування в реанімаційних відділеннях. Реабілітаційні програми сприяли значному поліпшенню фізичної працездатності, зниженню інтенсивності задишки, а також поліпшенню якості життя пацієнтів. Для оцінки фізичної працездатності використовувався 6-хвилинний тест ходьби (6MWT), який дозволяє об'єктивно визначити аеробну здатність пацієнта та його здатність витримувати фізичне навантаження. Ступінь задишки оцінювали за шкалою Borg, що дає можливість визначити рівень дихальної недостатності в умовах фізичного навантаження. Якість життя пацієнтів вимірювали за допомогою St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), який враховує вплив респіраторних захворювань на повсякденну діяльність, фізичну активність, соціальне функціонування та психоемоційний стан. Оцінка функції легень проводилася із застосуванням спірометрії. Когнітивний статус пацієнтів оцінювали за допомогою різних нейропсихологічних тестів, що дозволяють виявити порушення пам'яті, концентрації та інших когнітивних функцій, які часто спостерігаються після перенесеного COVID-19. Результати цього дослідження підтверджують, що легенева реабілітація суттєво поліпшує фізичну витривалість, зменшує симптоми задишки, підвищує якість життя пацієнтів та сприяє відновленню когнітивних функцій в осіб, які перенесли COVID-19 [12].

У статті E. Daynes, C. Gerlis, E. Chaplin et al. (2021), що була опублікована в *Chron Respir Dis*, описано досвід реабілітації пацієнтів, які перенесли COVID-19, з метою поліпшення таких аспектів, як втома, задишка, фізична працездатність та когнітивні функції. У цьому дослідженні основну увагу було приділено дихальній реабілітації, яка проводилася як частина комплексного підходу до відновлення функцій організму після перенесеної інфекції. Реабілітаційна програма включала дихальні вправи, зокрема тренування дихальної мускулатури та вправи для поліпшення загальної фізичної витривалості. У програму також входило навчання правильному диханню та використання спеціалізованих технік для полегшення симптомів задишки, як-от контрольоване дихання через діафрагму та глибоке дихання. Ефективність реабілітаційної програми оцінювалася за допомогою різних показників, зокрема: вимірювання задишки (шкала Borg), вимірювання фізичної працездатності (6-хвилинний тест ходьби) та оцінка загальної втоми і якості життя. Пацієнти, які проходили програму реабілітації, демонстрували значне поліпшення в таких аспектах, як зменшення задишки (середнє зниження рівня задишки становило 1,4 одиниці за шкалою Borg після реабілітації), значне збільшення відстані, пройденої за 6 хвилин при виконанні 6MWT (на 60–90 метрів), зниження рівня втоми, підвищення фізичної працездатності та загальне поліпшення якості життя. Це підтверджує ефективність дихальної реабілітації, спрямованої на полегшення симптомів, пов'язаних з респіраторними розладами, після перенесеного COVID-19 [13].

У статті S. Nopp, F. Moik, F.A. Klok et al. (2022), де розглядається ефективність амбулаторної легеневої реабілітації у пацієнтів з тривалим COVID (long-COVID), досліджуються зміни в дихальних показниках пацієнтів після проходження реабілітаційної програми. Згідно з 6MWT спостерігалось поліпшення фізичної працездатності. Пацієнти, що пройшли реабілітацію, демонстрували збільшення відстані на 38 метрів (від 430 ± 87 м до 468 ± 91 м), що вказує на значне поліпшення фізичної витривалості. За допомогою шкали Borg проводилась оцінка задишки. Пацієнти, що пройшли реабілітацію, показали значне зниження рівня задишки (від $3,5 \pm 2,1$ до $2,0 \pm 1,6$), що свідчить про полегшення симптомів задишки при фізичних навантаженнях. Оцінку функціонального статусу проводили за шкалою вимірювання фізичної активності (Functional Status Scale). Показники поліпилися на 18 %, що свідчить про позитивну динаміку та поліпшення здатності пацієнтів до самостійного виконання щоденних фізичних навантажень на фоні проведеної легеневої реабілітації. Втома оцінювалася за допомогою шкали Fatigue Severity Scale (FSS). Після реабілітації відзначалося зниження рівня втоми у пацієнтів на 25 % (від $5,7 \pm 1,6$ до $4,3 \pm 1,5$), що вказує на значне поліпшення здатності пацієнтів витримувати навантаження протягом дня. Якість життя оцінювалася за допомогою опитувальника St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ), що оцінює вплив респіраторних захворювань на повсякденне життя. Пацієнти, які пройшли реабілітацію, показали поліпшення на 20 % у підсумковому результаті шкали SGRQ (від $55,7 \pm 15,4$ до $44,6 \pm 14,9$), що свідчить про поліпшення загального стану здоров'я та зниження обмежень, пов'язаних з респіраторними симптомами. Амбулаторна легенева реабілітація в пацієнтів з long-COVID продемонструвала значне поліпшення в ключових дихальних і фізичних показниках: збільшення фізичної витривалості (6MWT), зниження рівня задишки (шкала Borg), полегшення втоми (FSS) і поліпшення якості життя (SGRQ). Ці зміни підтверджують високу ефективність реабілітаційних програм для пацієнтів після перенесеного COVID-19 [14].

У статті R. Gloeckl, D. Leitl, I. Jarosch et al. (2021), опублікованій в *ERJ Open Research*, подано результати проспективного обсерваційного дослідження, яке оцінює ефективність легеневої реабілітації у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Дослідження фокусується на впливі реабілітаційних програм на фізичну працездатність, рівень задишки, функціональний статус та якість життя осіб, що перенесли тяжку респіраторну недостатність через COVID-19. За результатами 6MWT пацієнти, які пройшли програму легеневої реабілітації, продемонстрували значне поліпшення фізичної витривалості, збільшивши відстань, яку вони змогли пройти, в середньому на 55 метрів. Це свідчить про відновлення аеробної здатності та здатності витримувати фізичні навантаження. Оцінка за допомогою шкали Borg, що визначає ступінь задишки під час фізичних вправ, показала зменшення інтенсивності задишки на 1 бал. Показники функціонального статусу, оцінені за шкалою MRC Dyspnea Scale, також поліпилися, що

відображає зниження рівня дихальної недостатності. Вимірювання якості життя пацієнтів за допомогою SGRQ виявило значне поліпшення, зокрема в аспектах, що стосуються повсякденних функцій, соціальної активності та психоемоційного стану. Зменшення рівня втоми, оцінене за допомогою FSS, продемонструвало поліпшення загального самопочуття пацієнтів після реабілітаційних заходів. Результати цього дослідження підтверджують високу ефективність легеневої реабілітації у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Програми реабілітації сприяли значному поліпшенню фізичної витривалості, зменшенню задишки, підвищенню якості життя та полегшенню симптомів втоми, що є важливими аспектами для відновлення після тяжкої респіраторної інфекції [15].

У статті M. Spielmanns, A.M. Pekacka-Egli, S. Schoendorf et al. (2021), опублікованій в *International Journal of Environmental Research and Public Health*, досліджено ефекти комплексної легеневої реабілітації у пацієнтів, що перенесли тяжку форму COVID-19. Це проспективне дослідження зосереджено на оцінці результатів комплексної реабілітації у пацієнтів з тривалими постковідними симптомами, зокрема на поліпшенні фізичної працездатності, дихальної функції, якості життя та психологічного стану. Пацієнти, які проходили курс легеневої реабілітації, показали значне поліпшення за результатами 6MWT. Середнє збільшення пройденої відстані становило 60 метрів після реабілітаційної програми. Оцінка за шкалою Borg показала зниження інтенсивності задишки в середньому на 1,2 бала після реабілітації [16].

Показники функціонального статусу, визначені за допомогою MRC Dyspnea Scale, також поліпшились, що вказує на зниження рівня дихальної недостатності та полегшення виконання фізичних завдань у повсякденному житті. У пацієнтів до початку реабілітаційної програми внаслідок тяжкого перебігу COVID-19 спостерігалось значне обмеження фізичної активності через задишку. Більшість учасників мали показники 3-го або 4-го ступеня за шкалою MRC, що свідчить про значне зниження здатності до виконання навіть помірних фізичних зусиль без відчуття задишки. Після завершення курсу легеневої реабілітації, що включав фізичні вправи, дихальні техніки та психологічну підтримку, результати за шкалою MRC поліпшились у значній частині пацієнтів. Середній бал за шкалою MRC знизився на 1,1 бала в середньому для всіх учасників. Це означає, що багато пацієнтів змогли підвищити рівень фізичної активності, зокрема досягли можливості виконувати помірні фізичні навантаження, не відчуваючи значної задишки [16].

Пацієнти, які брали участь у реабілітаційній програмі, відмітили значне поліпшення якості життя, що було виміряно за допомогою SGRQ. Зокрема, поліпшення відбулося в аспектах фізичної активності, соціального функціонування та психоемоційного стану. Психологічний стан пацієнтів був оцінений за допомогою Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Результати показали зниження рівня тривоги та депресії у пацієнтів, що брали участь у реабілітаційній програмі,

на 0,8 бала за шкалою тривоги та на 1,0 бала за шкалою депресії, що свідчить про позитивний вплив на психологічне самопочуття.

Дослідження демонструє значну ефективність комплексної легеневої реабілітації у пацієнтів після тяжкого COVID-19. Реабілітація сприяла поліпшенню фізичної працездатності, зниженню задишки, підвищенню якості життя та полегшенню психоемоційного стану. Ці результати підкреслюють важливість впровадження комплексних реабілітаційних програм для відновлення пацієнтів після тяжкої респіраторної інфекції COVID-19 [16].

У статті Zampogna et al. (2021) досліджували ефективність легеневої реабілітації у пацієнтів, що відновлюються після COVID-19. Основні показники, на які зверталася увага, включали фізичну працездатність, симптоми задишки, функціональний статус і якість життя пацієнтів. 6MWT до початку реабілітації середня дистанція, яку пацієнти могли пройти за 6 хвилин, становила $380,4 \pm 111,5$ м. Після курсу реабілітації середній показник збільшився до $437,6 \pm 119,2$ м ($p < 0,001$), що свідчить про поліпшення аеробної витривалості та здатності до фізичного навантаження. Оцінка за шкалою Borg, яка вимірює відчуття задишки під час фізичної активності, до початку реабілітації виявила середній бал $3,5 \pm 1,2$. Після завершення реабілітації цей показник знизився до $2,0 \pm 0,9$ ($p < 0,001$), що свідчить про значне зменшення симптомів задишки у пацієнтів. Якість життя пацієнтів оцінювалась за допомогою SGRQ, який використовується для вимірювання впливу респіраторних захворювань на повсякденну активність і якість життя. До реабілітації середній бал за SGRQ становив $58,7 \pm 14,2$. Після реабілітації цей бал знизився до $44,1 \pm 15,5$ ($p < 0,001$), що вказує на значне поліпшення якості життя. Функціональний статус пацієнтів оцінювався за шкалою MRC Dyspnea Scale. До початку реабілітації більшість пацієнтів мали бали 3 або 4, що вказує на значне обмеження фізичної активності через тяжку задишку. Після реабілітації середній бал знизився, що означає поліпшення функціонального статусу і зменшення симптомів задишки. Ці результати підтверджують ефективність легеневої реабілітації після перенесеного COVID-19 у поліпшенні фізичної працездатності, зменшенні симптомів задишки, підвищенні якості життя та функціонального статусу пацієнтів [17].

У статті R.A. Evans et al. (2021), яка була опублікована в *Lancet Respiratory Medicine*, досліджували довготривалі фізичні, когнітивні та психічні наслідки COVID-19 у пацієнтів після виписки. Це було частиною дослідження PHOSP-COVID, яке є багатокартковим перспективним когортним дослідженням, проведеним у Великій Британії. Після виписки пацієнти, які перенесли COVID-19, демонструють стійке зниження фізичної працездатності та толерантності до фізичних навантажень, що зберігається навіть через 5 місяців після виписки. Використовувалися стандартизовані тести, як-от 6MWT, для оцінки фізичної витривалості. Результати показали, що більшість пацієнтів все ще не можуть відновити свій початковий рівень фізичної

активності. За результатами дослідження, середній показник за 6MWT через 5 місяців становив 350 м, що на 25 % менше, ніж показники здорових осіб того ж віку. Хоча через 12 місяців показники поліпшилися, вони не досягли початкового рівня, що свідчить про тривалий вплив COVID-19 на фізичну функцію. У пацієнтів, що перенесли тяжкий COVID-19, також спостерігалися значні когнітивні порушення. Дослідження показало, що 25 % пацієнтів через 5 місяців після госпіталізації мали порушення пам'яті, уваги та здатності до концентрації. Тестування когнітивних функцій виявило, що результати пацієнтів у когнітивних тестах були низькими порівняно з показниками здорових осіб навіть через 1 рік після виписки. Психологічний стан пацієнтів також залишався порушеним навіть через пів року після виписки. Використання анкети для оцінки депресії і тривожних розладів (HADS) показало, що 40 % пацієнтів мали симптоми депресії, а 30 % — тривоги [18].

Через рік після виписки фізичні, когнітивні та психічні наслідки дещо поліпшилися, однак показники пацієнтів не досягли рівня до госпіталізації. Наприклад, фізична працездатність була на 15–20 % нижчою за норму, і пацієнти все ще відчували значні труднощі при виконанні повсякденних завдань. Когнітивні функції поліпшилися приблизно на 10–15 %, проте пацієнти залишалися схильними до депресії та тривожних розладів, що вказує на потребу в подальшій медичній підтримці. Дослідження Evans et al. (2021) демонструє, що навіть через 5 місяців після виписки з лікарні у пацієнтів, що перенесли тяжкий COVID-19, зберігаються серйозні фізичні, когнітивні та психічні наслідки. Однак протягом року спостерігається незначне поліпшення, що підкреслює необхідність продовження реабілітаційних заходів, включно з фізичною реабілітацією, психотерапевтичною підтримкою та когнітивним тренуванням [18].

У статтях Daynes et al. (2023) та McGregor et al. (2021) обговорюється роль легеневої реабілітації в одужанні пацієнтів після перенесеного COVID-19, зокрема щодо поліпшення стану людей із синдромом пост-COVID-19 [19].

Daynes et al. (2023) у своїй статті, яка являє собою протокол рандомізованого паралельного групового контрольованого випробування PHOSP-R, досліджують ефективність реабілітації після госпіталізації з приводу COVID-19. Основною метою дослідження є оцінка впливу програми реабілітації на зменшення тривалих

симптомів пост-COVID-19. Початкові дані свідчать про значний потенціал реабілітаційних заходів для поліпшення фізичної функції, зниження рівня задишки, поліпшення психічного стану та загальної якості життя. Дослідження також оцінює роль фізичних вправ і психологічної підтримки у полегшенні симптомів, як-от хронічна втома, тривога та депресія, що часто супроводжують пост-COVID-19 синдром [19].

McGregor et al. (2021) у дослідженні REGAIN фокусуються на розробці структурованої реабілітаційної програми, що поєднує фізичні вправи та психологічну підтримку для пацієнтів, які перенесли COVID-19. Метою дослідження була оцінка ефективності цієї програми щодо поліпшення функціонального стану, зниження рівня задишки та втоми, а також поліпшення психоемоційного стану у пацієнтів, які страждають від тривалих симптомів після перенесеного COVID-19. Рандомізоване контрольоване дослідження показало, що такий реабілітаційний підхід сприяв збільшенню рівня фізичної активності та поліпшенню якості життя пацієнтів, які страждали від тривалих симптомів після перенесеного COVID-19 [20].

Висновки цих досліджень підкреслюють важливість легеневої реабілітації у відновленні функцій організму після перенесеного COVID-19, а також вказують на необхідність подальших випробувань для підтвердження довгострокових результатів та визначення найбільш ефективних стратегій реабілітації для пацієнтів з пост-COVID-19 синдромом.

У контексті проведення легеневої реабілітації у пацієнтів із синдромом пост-COVID-19 необхідно ретельно враховувати кілька важливих аспектів для індивідуалізації лікування та максимального ефекту від реабілітаційного процесу. Це важливо, оскільки пост-COVID-19 синдром включає різноманітні прояви, які можуть суттєво впливати на здатність пацієнтів до фізичних навантажень, які представлені в табл. 2 [20, 21].

Загалом реабілітація пацієнтів із пост-COVID-19 синдромом потребує мультидисциплінарного підходу, коли увага до кожного аспекту здоров'я, включно з фізичними, психічними та когнітивними порушеннями, є надзвичайно важливою для досягнення ефективних результатів.

Сучасні рекомендації Guidance for Re-opening Pulmonary Rehabilitation Programs, опубліковані Американським товариством торакальної медицини (ATS), є важливим ресурсом для відновлення функціонування

Таблиця 2. Фактори, що впливають на легеневу реабілітацію пацієнтів із пост-COVID-19 синдромом: оцінка ризиків та індивідуалізація підходів [21]

| Фактори, що впливають на реабілітацію | Рекомендації щодо моніторингу та корекції реабілітації |
|---------------------------------------|--|
| 1 | 2 |
| Синдром постінтенсивної терапії | Пацієнти, які перенесли тяжку форму COVID-19 та отримували інтенсивну терапію, часто мають ознаки поліорганного ураження. Це може включати м'язову слабкість, порушення дихальної функції, зниження фізичної витривалості та інші проблеми, пов'язані з госпіталізацією та лікуванням у реанімаційних відділеннях. У таких випадках потрібно провести детальну оцінку функціонального стану організму та коригувати реабілітацію, зокрема враховувати слабкість м'язів, порушення дихання та інші симптоми |

Закінчення табл. 2

| 1 | 2 |
|---|---|
| Неврологічні та психічні порушення | Посттравматичний стрес, проблеми з ковтанням та мовленням, а також периферична нейропатія можуть бути частими у пацієнтів після тяжкого перебігу COVID-19. Це потребує включення в реабілітацію спеціалізованих вправ, спрямованих на відновлення когнітивних і нервово-м'язових функцій, а також уваги до психологічної підтримки. Психологічна реабілітація є важливою складовою, оскільки багато пацієнтів мають проблеми з депресією та тривожними розладами |
| Легенева тромбоемболія та міокардит | Одним із можливих ускладнень після COVID-19 є легенева тромбоемболія, яка може бути не ідентифікованою на ранніх етапах, що робить її нелікованою та потенційно небезпечною для пацієнтів. Згідно з дослідженням Remy-Jardin et al. (2021) [21], через три місяці після госпіталізації у пацієнтів спостерігається порушення легеневої артеріальної циркуляції, що може вплинути на здатність до фізичних навантажень. Також Puntmann et al. (2022) [22] виявили, що міокардит може бути ще однією причиною серйозних обмежень у фізичній активності пацієнтів з пост-COVID-19 синдромом. Легенева тромбоемболія та міокардит можуть бути відносними протипоказаннями для інтенсивної фізичної реабілітації, тому вони потребують ретельного моніторингу перед початком легеневої реабілітації |
| Загострення симптомів після навантаження (PESE) | Відомо, що багато пацієнтів із пост-COVID-19 синдромом стикаються з симптомами, що загострюються після фізичних навантажень, зокрема з втомою, задишкою та посиленням інших симптомів (PESE — постфект симптомів після навантаження). У дослідженні Wright et al. (2022) [23] було показано, що рівень фізичної активності та навантаження має прямий зв'язок із посиленням симптомів у пацієнтів з пост-COVID-19 синдромом. Тому важливо враховувати цю особливість під час планування програми легеневої реабілітації. Для цього рекомендується ретельний моніторинг під час та після сеансів реабілітації, зокрема оцінка симптомів втоми та напруження, ведення щоденників симптомів, щоб мінімізувати ризик погіршення стану пацієнтів після фізичних навантажень. Контроль та моніторинг: оскільки симптоми PESE можуть посилюватися після фізичних навантажень, для ефективної реабілітації необхідно використовувати засоби контролю навантаження та забезпечити коригування плану лікування на основі індивідуальних показників пацієнта. Це включає в себе використання шкал для оцінки задишки, фізичної втоми та загальної активності, що допомагають встановити оптимальні межі навантаження на кожному етапі реабілітації. Також важливо проводити регулярні оцінки функціонального стану за допомогою тестів, як-от 6-хвилинний тест ходьби, щоб оцінити реакцію організму на фізичну активність |

програм реабілітації легень після їх тимчасового припинення, зокрема, у зв'язку з пандемією COVID-19. Цей документ покликаний забезпечити баланс між безпекою пацієнтів та медичних працівників і ефективністю відновлених програм реабілітації. У рекомендаціях наголошується на необхідності запровадження ретельних заходів інфекційного контролю та адаптації стандартних методів реабілітації до нових умов. Рекомендації ATS містять інструкції щодо оцінки індивідуальних ризиків пацієнтів, адаптації тренувальних програм, корекції методів моніторингу фізичного стану та відповідного реагування на зміни у стані здоров'я учасників. Особлива увага приділяється підвищенню рівня інформованості медичного персоналу про сучасні підходи до запобігання поширенню інфекцій. Таким чином, цей документ є ключовим інструментом для підтримки функціонування програм реабілітації легень в умовах пандемії, забезпечуючи безпеку та ефективність лікувального процесу [24].

Стаття «Returning to physical activity after COVID-19», опублікована в BMJ у січні 2021 року,

надає рекомендації щодо безпечного відновлення фізичної активності після перенесеної інфекції SARS-CoV-2. Основні рекомендації включають оцінку можливих ризиків, особливості початку відновлення та самомоніторинг. Автори наголошують, що перед відновленням фізичної активності треба проводити оцінку загального стану пацієнта. Особи з тривалими симптомами, тяжким перебігом COVID-19 або підозрою на ураження серця потребують додаткового медичного обстеження. Згідно з даними D. Salman et al., рекомендується розпочинати фізичні навантаження не раніше ніж через сім днів після повного зникнення симптомів, починаючи з двох тижнів мінімальних навантажень. Згідно з даними статті велику роль у відновленні відіграє самомоніторинг. Пацієнтам радять щоденно відстежувати свій стан під час відновлення та знати, коли слід звернутися за додатковою медичною допомогою. Автори підкреслюють, що після легкої форми COVID-19 деякі люди можуть потребувати тривалого періоду відновлення, особливо при спробах повернутися до фізичних вправ. Також зазначається,

що існує ризик довготривалих ускладнень, як фізичних, так і психологічних [25].

Аналіз реабілітації пацієнтів після COVID-19 охоплює фізичне відновлення та підтримку психічного здоров'я, що підкреслює значення інтегрованих методів лікування, які включають фізичні вправи та психологічну допомогу, як зазначено у статті «COVID-19 rehabilitation for physical and mental health». Стаття наголошує, що COVID-19 має довготривалий вплив на фізичне і психічне здоров'я, а реабілітація відіграє вирішальну роль у відновленні. Вона підходить не лише для тяжкохворих, але й для людей із тривалими симптомами після COVID-19. Легенева реабілітація спрямована на поліпшення м'язової сили та витривалості, що є ключовими аспектами відновлення функції дихальної системи. Застосовувані методи реабілітації мають на меті зменшення вираженості специфічних симптомів, як-от можливий кашель та задишка, через цілеспрямовані дихальні вправи. До основних інтервенцій належать методики для нормалізації ритму дихання, що допомагають відновити ефективність газообміну. Крім того, застосовуються певні техніки для зміцнення м'язів дихальної системи, що забезпечує кращу підтримку функції дихання [26].

Отже, легенева реабілітація у дітей є необхідною складовою лікування респіраторних захворювань та відновлення функцій дихальної системи. Завдяки спеціалізованим вправам, які сприяють поліпшенню дренажу дихальних шляхів, зміцненню дихальних м'язів та регулюванню дихального ритму, можна значно поліпшити стан дітей, які перенесли серйозні респіраторні інфекції. Важливою складовою реабілітації є індивідуальний підхід, який враховує вікові та фізіологічні особливості розвитку дитини, що дозволяє забезпечити максимальний ефект від терапії та запобігти розвитку ускладнень.

Висновки

1. Дихальна реабілітація дітей після COVID-19 є важливою для відновлення функцій органів дихання та зменшення симптомів.

2. Індивідуальний підхід до дихальної реабілітації дозволяє зважати на вікові та фізіологічні особливості кожної дитини. Це дає змогу адаптувати реабілітаційні методи для досягнення максимального ефекту в процесі відновлення.

3. Подальші дослідження дозволять детально оцінити ефективність різних реабілітаційних підходів, зокрема фізичних вправ, дихальних технік та психологічної підтримки, у дітей після COVID-19, а також виявити оптимальні стратегії лікування залежно від тяжкості захворювання та індивідуальних характеристик пацієнтів.

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

Список літератури

1. Daynes E, Mills G, Hull JH, et al. Pulmonary rehabilitation for people with persistent symptoms after COVID-19. *Chest*. 2024;166(3):461-471. doi: 10.1016/j.chest.2024.01.029.

2. Marushko Y, Khomych OV. Assessment of acoustic signal characteristics in children with community-acquired pneumonia according to the prevalence and nature of lung tissue damage using the new device "Trembita-Corona". *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023;2(130):79-88. doi: 10.15574/SP.2023.130.79.

3. Marushko Y, Khomych O. Characterization of the average power, frequency and amplitude of acoustic signal peaks over the lungs in children with community-acquired pneumonia using the new device "Trembita-Corona". *Medical Science of Ukraine (MSU)*. 2023;19(1):53-69. doi: 10.32345/2664-4738.1.2023.08.

4. Marushko Y, Khomych O. Sensitivity and specificity of the method of acoustic diagnosis of pneumonia using the acoustic monitoring device "Trembita-Corona". *Child's Health*. 2023;18(4):262-266. doi: 10.22141/2224-0551.18.4.2023.1597.

5. Parkin A, Rayner C, Mir G, O'Connor RJ. Vocational rehabilitation for Long Covid: a roadmap for recovery. *Occup Med (Lond)*. 2024;74(4):262-265. doi: 10.1093/occmed/kqae020.

6. Asimakos A, Spetsioti S, Mentzelopoulos S, et al. Rehabilitation is associated with improvements in post-COVID-19 sequelae. *Respir Care*. 2024;69(11):1361-1370. doi: 10.4187/respcare.11863.

7. Li AY, Li WX, Li J. Emerging trends in management of long COVID with a focus on pulmonary rehabilitation: a review. *Clin Respir J*. 2024;18(5):e13777. doi: 10.1111/crj.13777.

8. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 771. Надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам. 20 квітня 2024 року.

9. Всесвітня організація охорони здоров'я. Підтримка для самостійної реабілітації після пов'язаних з COVID-19 захворювань [інформаційні матеріали]. BOO3; 2021. Номер документа: 2021-771. Опубліковано: 20 квітня 2021 року. Доступно за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_771_who.pdf.

10. Man W, Chaplin E, Daynes E, et al. British Thoracic Society Clinical Statement on pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2023;78 (Suppl 4):s2-s15. doi: 10.1136/thorax-2023-220439.

11. British Thoracic Society. Delivering rehabilitation to patients surviving COVID-19 using an adapted pulmonary rehabilitation approach. *BTS guidance 2020*. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/pulmonary-rehabilitation-for-covid-19-patients/>.

12. Al Chikhanie Y, Veale D, Schoeffler M, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021;287:103639. doi: 10.1016/j.resp.2021.103639.

13. Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, et al. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness, exercise capacity and cognition — a cohort study. *Chron Respir Dis*. 2021;18:14799731211015691. doi: 10.1177/14799731211015691.

14. Nopp S, Moik F, Klok FA, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation in patients with long COVID improves exercise capacity, functional status, dyspnea, fatigue, and quality of life. *Respiration*. 2022;101:593-601. doi: 10.1159/000522118.

15. Gloeckl R, Leitel D, Jarosch I, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res*. 2021;7:00108-2021. doi: 10.1183/23120541.00108-2021.

16. Spielmanns M, Pekacka-Egli AM, Schoendorf S, et al. Effects of a comprehensive pulmonary rehabilitation in severe post-COVID-19 patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:2695. doi: 10.3390/ijerph18052695.

17. Zampogna E, Paneroni M, Belli S, et al. Pulmonary rehabilitation in patients recovering from COVID-19. *Respiration*. 2021;100:416-422. doi: 10.1159/000514387.
18. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalization (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1275-1287. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0.
19. Daynes E, Baldwin M, Greening NJ, et al. The effect of COVID rehabilitation for ongoing symptoms post-hospitalization with COVID-19 (PHOSP-R): protocol for a randomized parallel group controlled trial on behalf of the PHOSP consortium. *Trials*. 2023;24:61. doi: 10.1186/s13063-023-07093-7.
20. McGregor G, Sandhu H, Bruce J, et al. Rehabilitation exercise and psychological support after COVID-19 infection (REGAIN): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22:96. doi: 10.1186/s13063-021-05045-7.
21. Remy-Jardin M, Duthoit L, Perez T, et al. Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: dual-energy CT angiographic study in 55 patients. *EClinicalMedicine*. 2021;34:100778. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100778.
22. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med*. 2022;28:2117-2123. doi: 10.1038/s41591-022-02000-0.
23. Wright J, Astill SL, Sivan M. The relationship between physical activity and long COVID: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:5093. doi: 10.3390/ijerph19095093.
24. American Thoracic Society. Guidance for re-opening pulmonary rehabilitation programs. 2020. Available from: <https://www.thoracic.org>.
25. Salman D, Vishnubala D, Le Feuvre P, Beaney T, Korgaonkar J, Majeed A, McGregor AH. Returning to physical activity after COVID-19. *BMJ*. 2021;372:m4721. doi: 10.1136/bmj.m4721.
26. Medical News Today. COVID-19 rehabilitation for physical and mental health. 2024. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/covid-19-rehabilitation#pulmonary>.

Отримано/Received 03.01.2025

Рецензовано/Revised 27.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2025 ■

Information about authors

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

Olha Khomych, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: khomychov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>

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

Yu. V. Marushko, O. V. Khomych
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Features of respiratory rehabilitation in children after COVID-19 according to Ukrainian and global guidelines

Abstract. Background. With the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among children, study of its consequences and the need for effective rehabilitation methods following recovery have become important issues. Given an increasing number of post-COVID complications in pediatric practice, the development and implementation of scientifically grounded approaches to respiratory rehabilitation are crucial. The purpose of this article is to summarize current scientific data presented in publications from the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, as well as in international and national clinical guidelines regarding the features of respiratory rehabilitation in children after COVID-19. **Results.** Respiratory rehabilitation of children after COVID-19 is critically important due to potential long-term consequences for the respiratory system, including shortness of breath, cough, and reduced physical endurance. Given the growing number of COVID-19 cases among children, it is necessary to implement effective reha-

bilitation methods that meet modern requirements and contribute to the complete recovery of respiratory functions. **Conclusions.** Respiratory rehabilitation of children after COVID-19 is essential for restoring respiratory functions and reducing symptoms. An individualized approach to respiratory rehabilitation allows for consideration of the age and physiological characteristics of each child. This enables the adaptation of rehabilitation methods to achieve maximum effectiveness during the recovery process. Further research will allow for a detailed evaluation of the effectiveness of various rehabilitation approaches, including physical exercises, breathing techniques, and psychological support, in children after COVID-19. It will also help identify optimal treatment strategies depending on the severity of the disease and the individual characteristics of patients.

Keywords: post-COVID-19 syndrome; children; rehabilitation; respiratory rehabilitation; physical therapy; psycho-emotional support



Технології медичної діагностики та лікування інвазивної кандидозної інфекції у дітей

Резюме. Досягнення інтенсивної терапії та широке використання інвазивних процедур призвели до росту кандидозних інфекцій як у імуноскомпрометованих дітей, так і у дітей без ознак імунної недостатності. Постійний стрес та психологічна травма, пов'язані з війною, призводять до ослаблення імунної системи і зростання ризику розвитку інфекцій, зокрема грибкових. Інвазивний кандидоз у дітей не має специфічних клінічних ознак, а обмежений доступ до необхідних досліджень сприяє затримці діагностики та лікування. Дана робота є оглядом сучасних рекомендацій та консенсусів експертів низки асоціацій з діагностики, лікування та профілактики інвазивного кандидозу у дітей. Досліджувані ресурси містять рекомендації Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESMID), Американського товариства інфекціоністів (IDSA), Міжнародної педіатричної мережі (MSG), Європейського товариства з інфекцій при лейкемії (ECIL-6), Австралійського товариства інфекційних хвороб (ASID), Американського торакального товариства з діагностики грибкових інфекцій (ATS). При аналізі джерел використовували бази даних Scopus, Pub Med, Google Scholar, Web of Science. До дослідження залучено також національні стандарти медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних, антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», «Стандарти медичної допомоги. Інвазивний кандидоз у новонароджених дітей». Подані матеріали посилять актуалізацію проблеми кандидозних інфекцій у дітей в реальних сучасних умовах. Ретельний моніторинг тяжкохворих дітей із факторами ризику розвитку захворювання буде сприяти ранньому виявленню кандидозної інфекції. Комплексний підхід до діагностики кандидозних інфекцій забезпечить переконливі результати лікування.

Ключові слова: діти; кандидемія; інвазивний кандидоз; діагностика; лікування; огляд

Останніми роками відбулися зміни в еволюції, прогнозі, діагностиці та лікуванні кандидозних захворювань. Грибкові інфекції — це важлива проблема сьогодення, яка виявляється у зростанні захворюваності і смертності дітей і дорослих та призводить до збільшення витрат в охороні здоров'я [1, 2]. Інвазивна кандидозна інфекція, зумовлена кандидемією та метастатичним ураженням органів, є важливою причиною захворюваності та смертності дітей з ослабленим імунітетом, які госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії. Щорічно реєструється від 18,6 до 67 % інфікованих дітей серед когорти госпіталізованих [3]. Ризик ураження визначається взаємодією схильності дітей до впливу

навколишнього середовища. Воєнний стан може суттєво вплинути на епідеміологію інвазивного кандидозу у дітей і підлітків. Постійний стрес і психологічна травма ослаблюють імунну систему, що підвищує ризик розвитку грибкових інфекцій. Клінічна симптоматика виявляється нетиповою на тлі коморбідних інфекцій і стресових станів дітей [4]. Крім того, відмічено, що широке використання інвазивних маніпуляцій призвело до зростання випадків інвазивних кандидозних інфекцій у дітей без ослабленого імунітету [5].

З огляду на відсутність специфічної клінічної картини діагностика кандидозної інфекції залишається складним завданням. Слід відмітити також, що біль-

шість некультуральних методів обстеження не пройшли адекватної валідизації і референтні значення показників залишаються невідпрацьованими. Поряд з численними багатоцентровими дослідженнями кандидозної інфекції у дорослих серед дитячого контингенту таких майже не існує, тому на сьогодні лікар-педіатр має обмежену кількість науково обґрунтованих рекомендацій [6].

Інвазивний кандидоз має високі показники захворюваності та смертності серед дітей, що потребує високого індексу клінічної підозри у педіатрів, методів швидкої діагностики та раннього початку протигрибкової терапії.

Розвиток інвазивної інфекції та потрапляння кандиди в кровотік (кандидемія) відбувається як внаслідок занесення її до центрального венозного катетера (ЦВК) зі шкіри, так і внаслідок транслокації у кровоносне русло через слизові оболонки шлунково-кишкового тракту при різних порушеннях бар'єрної функції [7]. Клінічні симптоми інвазивного кандидозу можуть проявлятися як кандидемією, так і кандидозом з ураженням різних органів [8].

Гриби *Candida* є третьою найпоширенішою причиною інфекцій кровотоку, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та другою найчастішою причиною інфекцій кровотоку, пов'язаних з імплантацією центрального катетера у дітей. Відомо, що *C. albicans* є найбільш поширеним видом в педіатричній популяції [9]. Проте останніми роками збільшилася захворюваність на типи *non-albicans* (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*). Було доведено, що діти частіше, ніж дорослі, мали інфекції *non-albicans*, які виробляють більше матриксу з високим рівнем білка та полісахаридів і здатні утворювати біоплівки. Це відкриття має важливе клінічне значення, особливо у педіатричній практиці. Біоплівка — це спільнота мікроорганізмів, прикріплених до біотичних і абіотичних поверхонь і вбудованих в позаклітинну полімерну речовину, яка утворює матрикс. Позаклітинний матрикс відіграє ключову роль у підтриманні стійкості до протимікробних препаратів і запобігає проникненню антибіотиків та дає змогу уникати фагоцитозу через клітини імунної системи. Склад матриксу біоплівок безпосередньо пов'язаний з патогенністю видів/штамів, а також зі стійкістю до протимікробних препаратів. Відомо також, що кожен з мікроорганізмів має унікальний потенціал вірулентності, протигрибкової чутливості та епідеміологію [10].

З 2009 року *C. auris* стала серйозним внутрішньолікарняним ризиком щодо широкого спалаху інфекції у багатьох країнах світу. Захворюваність, спричинена *C. auris*, зростає упродовж останніх десятиліть. Причини такого глобального поширення цієї інфекції залишаються незрозумілими, але можуть пояснюватися зростанням тиску селекції антимікотиків у лікарнях та сільському господарстві, а також антропогенними факторами [11]. При цьому слід відмітити, що колонізація *C. auris* може відбуватися без розвитку захворювання у пацієнтів. Водночас вони можуть бути резервуаром для внутрішньолікарняного поширення. Обмежена активність неспоридних дезінфекційних

засобів проти дріжджового гриба сприяє його тривалому виживанню на неживих поверхнях. Довготривале виживання на поверхнях в навколишньому середовищі робить гриби *C. auris* особливо проблемними в клінічних умовах [12]. Контакт із забрудненими предметами є найпоширенішим способом колонізації, а здатність утворювати біоплівки з високим навантаженням відіграє ключову патогенну роль [13]. У контексті внутрішньолікарняної кандидемії *C. auris* є надмірно поширеною. У Південній Африці та Індії вона становить 15 і 5–30 % від загальної кількості зареєстрованих випадків кандидемії відповідно [14]. Особливостями клінічного перебігу інфекцій, пов'язаних із *C. auris*, є наявність поверхневих інфекцій, як-от середній отит, а також інвазивних інфекцій, подібних за спектром до інвазивного кандидозу. Фактори ризику включають вік пацієнтів (крайні вікові показники), наявність імносупресії або хронічного захворювання, особливо після перебування в медичних закладах. До загальних факторів ризику відносять також перебування у відділенні інтенсивної терапії та/або штучну вентиляцію легень, наявність інвазивних катетерів та тривале застосування антимікробних препаратів. Найбільша колонізація спостерігається при штучній вентиляції легень [15]. Роль темпоральної колонізації залишається невизначеною [16]. Патогенність *C. auris* пов'язана з її мультирезистентністю до антимікотичних препаратів, яка була зареєстрована для всіх основних класів [17].

Клітинна стінка грибків *Candida* є структурою, яка складається з полісахаридів і білків та поділяється на внутрішній та зовнішній шари. Вона є динамічною структурою, яка постійно перебудовується у відповідь на вплив довкілля. Зовнішній шар клітинної стінки складається із манози та білків, ковалентно зв'язаних із білками з утворенням ліпопротеїнів, серед яких О-ланцюговий манан, N-ланцюговий манан і фосфорильований манан є основними прозапальними факторами та забезпечують клітинну адгезію, необхідну для вірулентності. Внутрішній шар складається зі скелетних полісахаридів (1→3)-β-D-глюкану, β-1,6-декстрану та клітин, які забезпечують форму та переваги виживання клітини. (1→3)-β-D-глюкан є відносно другорядним компонентом, але вважається критичним полісахаридом матриксу, оскільки він пов'язаний зі стійкістю біоплівки до протигрибкових препаратів, яка перешкоджає дифузії ліків. Клітинні стінки ліпідів переважно представлені фосфоліпідами і стеролами, і навіть ергостеролами [18]. Хоча є докази того, що *Candida* також може поширюватися в лімфатичній системі, основним шляхом передачі є кров, і коли клітини *Candida* вторгаються у тканини людини, у вродженій імунній відповіді домінують макрофаги. Взаємодія грибів *Candida* (макрофаги) є важливою реакцією імунного захисту, пов'язаною з дисемінованим і глибоко проникним кандидозом у людей [19]. *Candida* здатна зазнавати зворотних морфологічних переходів між одноклітинними еліпсоїдними дріжджами, що брунькуються, та різними ниткоподібними формами, включаючи псевдогіфи і справжні гіфи. Ці морфогенетичні перетворення значною мірою сприяють захворюванню, і хоча як дріжджі,

так і нитки зазвичай спостерігаються під час інфекції, вони виконують різні функції щодо дріжджових клітин, які беруть участь у ранніх фазах інфекційного процесу (тобто адгезія та дисемінація), та ниткоподібних форм, відповідальних за системну інвазію, пошкодження тканин та ухилення від імунітету. Через свою домінуючу роль у процесі захворювання серед усіх передбачуваних властивостей грибів *Candida* філаментация є одним із факторів вірулентності [20]. Ниткоподібний (гіфальний або псевдогіфальний) ріст клітин патогенної *Candida* є критичним для грибкової інвазії тканин організму людини. Фактори довкілля, включаючи сироватку, N-ацетилглюкозамін, високі рівні CO₂ та температуру, є потужними індукторами ниткоподібного зростання *C. albicans*. При цьому встановлено, що ці фактори не індують філаментозний ріст у *C. auris*. Термотолерантність та осмоотолерантність є відмінними характеристиками *C. auris*. Низька температура (< 25 °C) є найбільш сприятливою для ниткоподібного росту, тоді як фізіологічна температура людини (37 °C) пригнічує ниткоподібний ріст *C. auris*. Це явище суперечить тому, що спостерігається у *C. albicans*, де клітини переважно ростуть у формі дріжджів при низьких температурах, а ниткоподібної форми — при фізіологічних температурах людини. Ниткоподібна морфологія *C. auris* може існувати в навколишньому середовищі та за його межами, на поверхні шкіри господаря, де температура нижча, ніж усередині організму [21]. Важливі фактори вірулентності грибів *Candida* представлені ферментами, такими як фосфоліпаза, ліпаза, секретовані аспартил-протеази, гідролітичні та адгезивні ферменти, які спонукають дріжджі лізувати клітинну мембрану. Фосфоліпаза потрібна для вірулентності, оскільки вона моделює ліпідний субстрат мембрани за допомогою гідролізу ліпідів клітин організму людини, а її виробництво обмежується змінами рН [22]. Елімінація грибів *Candida* опосередковується комбінацією антимікробної активності під час фагоцитозу. Гриби можуть протидіяти цим процесам, виробляючи гіфи, які індують піроптоз, механічно розтягуючи та руйнуючи фагосомну мембрану, викликаючи загибель імунних клітин [23].

До відкриття *C. auris* ідентифікація дріжджів із нестерильних ділянок викликала мало інтересу у мікробіологів і лікарів. Виявлення цього патогену спричинило значні зміни в лабораторних протоколах для того, щоб можна було відрізнити *C. auris* у клінічних зразках. Австралійське товариство інфекційних хвороб рекомендує повну ідентифікацію дріжджів для виключення *C. auris* із стерильних ділянок і використання клінічного судження щодо вибору зразків із нестерильних ділянок. Наявність або попередні випадки колонізації чи інфекції *C. auris* у тому ж медичному закладі повинні підвищувати пильність лікарів. Скринінг на колонізацію рекомендують для дітей, які перебували у медичних закладах, де була зафіксована передача *C. auris*, або для близьких контактів з людьми, у яких було підтверджене інфікування *C. auris* [24].

Незалежно від того, чи надаються зразки для скринінгу, чи клінічні зразки, діагностика *C. auris* на основі культури залишається базою клінічної мікології. Мо-

лекулярні технології все частіше використовуються як доповнення до методів на основі культури. Для забезпечення швидкого отримання результатів розроблено ПЛР-тести для виявлення нуклеїнової кислоти в режимі реального часу. Ці тести є чутливими і специфічними та дозволяють отримати результати протягом кількох годин, але потребують культивування ізоляту і є дорогими [25].

Діагностика кандидемії залишається складним завданням з огляду на відсутність специфічної клінічної картини. Відповідно до проведених досліджень кандидемію слід підозрювати за наявності хоча б одного виду кандид у посівах крові, а також субфебрилітету, гіпотермії, лейкоцитозу, підвищення гострофазових показників, тахікардії, артеріальної гіпотензії, незважаючи на лікування антибіотиками широкого спектру дії. Золотим стандартом діагностики кандидемії залишається гемокультування, проте чутливість цього методу дослідження варіює від 21 до 71 % і може бути нижчою у новонароджених та дітей молодшого віку у зв'язку з малим обсягом крові, що забирається для дослідження. Недоліком дослідження культури крові є тривалий час культивування, а при розвитку дисемінованого вісцерального кандидозу результати гемокультування найчастіше негативні [26]. Для підвищення чутливості гемокультування було запропоновано алгоритм забору крові, який включає такі принципи:

- середня кількість заборів крові становить 3 рази на добу;
- загальний обсяг крові, що забирається на добу, залежить від ваги дитини: діти < 2 кг — 2–4 мл, діти від 2 до 12 кг — 6 мл, діти від 12 до 36 кг — 20 мл;
- при високому ризику кандидемії забір крові може бути щоденним;
- період інкубації має становити не менше 5–7 днів [27].

Визначення специфічного молекулярного маркера (1→3)-β-D-глюкану проводиться для підтвердження наявності інфекції у зразках крові та застосовується як процедура серійного пангрибкового скринінгу [28]. Але слід відмітити, що сьогодні визначення (1→3)-β-D-глюкану не рекомендується для ухвалення клінічних рішень у дітей. Метод може давати помилково позитивні або негативні результати залежно від фази інфекції та інших факторів [29]. Додатковим діагностичним дослідженням є визначення рівня мананзв'язуючого лектину, що є частиною клітинної стінки *Candida* та циркулює у крові під час епізодів кандидемії. Виконання цього дослідження особливо важливе при підозрі на дисеміноване ураження внутрішніх органів, тому що в цих випадках досліджений показник дає негативний результат [30]. Полімеразна ланцюгова реакція ДНК грибів хоч і відрізняється високою точністю, але нестандартизована і має низьку комерційну застосованість [31]. Найбільш сучасним методом ідентифікації є прогонова спектроскопія для скринінгу первинних клінічних зразків (MALDI-TOF MS), яка дозволяє прискорити час визначення мікроорганізмів до 1 години. На відміну від біохімічних методів, метод матрично-активованої лазерної десорбції/іонізації —

масова спектрометрія Time of Flight (MALDI-TOF MS) — довів свою точність, високу пропускну здатність для ідентифікації *C. auris* та її резистентності до антимікробних препаратів, зокрема до ехінокандинів. Але слід відмітити, що метод MALDI-TOF MS дозволяє об'єктивно ідентифікувати *C. auris* лише після культивування зразків, що займає до 10 днів [32, 33].

Після ідентифікації збудника необхідно визначити чутливість грибів *Candida* до протигрибкових препаратів. Технологія протеоміки (ідентифікація та кількісний аналіз білків), яка стає дедалі більш доступною, може забезпечити швидку оцінку резистентності до протигрибкових препаратів. MALDI-TOF MS є стандартним методом ідентифікації грибкових ізолятів, і недавні дані свідчать про його здатність до оцінки чутливості до ехінокандинів [34].

На сьогодні для диференційної діагностики інвазивної грибової та бактеріальної інфекції рекомендовано використовувати традиційні сироваткові біомаркери — С-реактивний протеїн та прокальцитонін. Встановлено, що у дітей з ослабленим імунітетом та гематологічними порушеннями значне підвищення рівня С-реактивного протеїну та низькі показники прокальцитоніну допомагають диференціювати кандидозну інфекцію від бактеріальної, що дає педіатрам можливість ранньої діагностики грибової інфекції [23].

Відомо, що дисемінації процесу сприяє персистенція кандидемії протягом 3 і більше днів при нейтропенії, що зберігається в період проведення імуносупресивної та/або хіміотерапії, а також невидалення центрального венозного катетера. Найчастіше уражаються легені, печінка та селезінка (гепатолієнальний кандидоз), нирки та трохи рідше — ЦНС, органи зору та інші органи [35]. У новонароджених, які народилися з низькою масою тіла, частіше, ніж у старших дітей, відбувається ураження ЦНС (15–20 %). Для новонароджених кандидурія є незалежним несприятливим фактором [36].

Через високий ризик органних уражень в результаті гематогенної дисемінації всі пацієнти з кандидемією повинні бути обстежені з метою пошуку віддалених вогнищ інфекції. Це дуже важливо для визначення осередків інфекції, найефективнішої тактики терапії, оскільки фармакологічні особливості різних антимікотиків повинні визначити вибір препаратів при ураженні того чи іншого органа. Для діагностики дисемінованого ураження необхідне проведення візуалізації внутрішніх органів, ехокардіографії та дуплексного дослідження верхньої порожнистої вени, огляду очного дна, а за потреби — виконання інвазивної діагностики (біопсія шкіри, люмбальна пункція, бронхоальвеолярний лаваж). Найбільш простими до виконання методами є ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія із внутрішньовенним контрастуванням, проте найбільш чутливою є магнітно-резонансна томографія. Слід пам'ятати про необхідність виконання повторного дослідження після виходу пацієнта з агранулоцитозу, оскільки запальні вогнища з клінічною картиною формуються за наявності нейтрофілів [37].

Результати проведеного ретроспективного дослідження в Південній Індії показали, що будь-яка ди-

тина, яка знаходиться в критичному стані і потребує штучної вентиляції легень, інфузії амінокислот та центрального венозного катетера, призначення антибіотиків більше 5 днів, повинна бути обстежена на наявність інвазивного кандидозу, що може бути рентабельною стратегією його раннього виявлення. Авторами досліджень підтверджено, що прийом антибіотиків протягом 5 днів сам собою пов'язаний з імовірністю розвитку кандидозу [38]. На думку дослідників, перебування у відділенні інтенсивної терапії є значним фактором ризику кандидемії, потенційного кандидозу, але ризик визначається взаємодією схильності хазіяїна до впливу навколишнього середовища [39].

Згідно з національним стандартом медичної допомоги № 1513, до факторів розвитку інвазивного кандидозу у пацієнтів належать:

- попереднє виявлення грибової колонізації;
- призначення антибактеріального препарату широкого спектру дії;
- наявність внутрішньосудинних девайсів/пристроїв (наприклад, катетери, датчики, порти);
- наявність захворювань (хронічна ниркова недостатність зі швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв, цукровий діабет у стадії декомпенсації, панкреонекроз), проведення абдомінальних втручань;
- нейтропенія;
- проведення променевої терапії [40].

Розроблено різні моделі прогнозування інвазивного кандидозу серед госпіталізованих пацієнтів. Потенційно модифіковані фактори ризику включають наявність ендотрахеальної трубки, центрального венозного катетера, парентерального харчування, хірургічне втручання, мультифокальну колонізацію. Таке прогнозування ризику інвазивного кандидозу можна використовувати як орієнтир біля ліжка для виявлення пацієнтів групи високого ризику та раннього початку протигрибової терапії [41].

Оскільки більшість досліджень у всьому світі включала дітей, знання про ці важливі інфекції обмежені. Щоб заповнити цю прогалину, був організований багатонаціональний консорціум, відомий як Міжнародна педіатрична мережа (IPFN). Наразі ця мережа складається з 53 сайтів у всьому світі та включає провідних фахівців з інвазивних грибкових інфекцій у дітей. Незважаючи на незначні відмінності між запропонованими рекомендаціями для дітей, усі вони пропонують:

- негайний початок емпіричної протигрибової терапії;
- відповідний вибір протикандидозного препарату чи комбінованої протигрибової терапії;
- клінічну оцінку глибини ураження тканин;
- контроль несприятливих станів;
- видалення ЦВК, якщо такий є, а також інших вірогідно інфікованих приладів життєзабезпечення [42, 43].

При прийнятті рішення про необхідність протигрибової терапії необхідно враховувати стан регіональної епідеміології [44].

Кандидоз — це не одне захворювання, а кожен вид кандиди має свої унікальні характеристики щодо тро-

пізму тканин, схильності викликати інвазивні захворювання, вірулентності та чутливості до протигрибкових препаратів. Рекомендації IDSA зосереджені на дорослих, але водночас пропонується використовувати однаковий підхід щодо лікування дітей.

Системні протигрибкові препарати, які показали свою ефективність при лікуванні інвазивної кандидозної інфекції:

- триазоли — флюконазол, інтраконазол, позаконазол, варіконазол, клотримазол, ізавуконазол;

- ехінокандини — анідулафунгін, каспофунгін, мікафунгін;

- полієни — дезоксихолат амфотерицину β (AmB), лізосомальний AmB (ABL), ліпідний комплекс AmB (ABLC), колоїдна дисперсія амфотерицину B.

Відповідно до чинних рекомендацій ESCMID, IDSA, ESCIL-6 лікування кандидемії/кандидозу слід проводити з урахуванням імунного стану: без нейтропенії або з імунокомпетентним станом і з нейтропенією чи ослабленим імунітетом.

Лікування кандидемії у дітей без нейтропенії:

- початкову протигрибкову терапію проводити з призначенням ехінокандину (каспофунгін, анідулафунгін, мікафунгін);

- флюконазол внутрішньовенно або перорально є прийнятною альтернативою ехінокандину як початкова терапія в окремих пацієнтів, включаючи тих, у яких немає критичного стану і у яких мало ймовірна наявність стійких до флюконазолу видів *Candida*;

- перехід з ехінокандину на флюконазол (зазвичай протягом 5–7 днів) рекомендується клінічно стабільним пацієнтам, які мають ізоляти, чутливі до флюконазолу (*C. albicans*) та негативні повторні посіви крові після початку протигрибкового лікування;

- амфотерицин (AmB) у ліпідній формі є альтернативою при непереносимості, обмеженій доступності або резистентності до інших протигрибкових препаратів;

- перехід з AmB на флюконазол пропонують через 5–7 днів для пацієнтів, у яких виявлені ізоляти, чутливі до флюконазолу, які клінічно стабільні і у яких повторні посіви на протигрибкову терапію негативні;

- пацієнтам з підозрою на азол- або ехінокандин-резистентну інфекцію *Candida* доцільно призначати ліпідну форму AmB;

- варіконазол ефективний при кандидемії, але дає мало переваг перед флюконазолом як початкова терапія (докази середньої якості);

- усі пацієнти з кандидемією без нейтропенії повинні пройти розширене офтальмологічне обстеження протягом першого тижня після встановлення діагнозу;

- наступні посіви крові слід проводити щодня чи через день, щоб встановити момент, коли кандидемія зникла;

- центральні венозні катетери слід видалити якомога раніше, коли передбачається, що джерелом є ЦВК і катетер можна безпечно видалити. Це рішення має прийматись індивідуально для кожного пацієнта.

Лікування кандидемії у пацієнтів з нейтропенією:

- як початкова терапія рекомендуються ехінокандини (каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін);

- ліпідна форма AmB є ефективною, але менш привабливою альтернативою через потенційну токсичність;

- флюконазол, ударна доза 12 мг/кг, потім 6 мг/кг на день, є альтернативою для пацієнтів, які не перебувають у критичному стані;

- при інфекціях, спричинених *C. krusei*, рекомендується використовувати ехінокандини, ліпідну форму AmB або вориконазол;

- мінімальна тривалість терапії кандидемії без метастатичних ускладнень становить 2 тижні після документально підтвердженого виведення *Candida* з кровотоку за умови зникнення нейтропенії та симптомів, пов'язаних із кандидемією;

- протягом першого тижня після одужання від нейтропенії слід проводити розширене дослідження очного дна;

- якщо у хворого з нейтропенією переважають джерела кандидозу, відмінні від ЦВК (наприклад, шлунково-кишковий тракт), видалення катетера слід розглядати в індивідуальному порядку.

Можливі дві стратегії лікування інвазивного кандидозу: емпіричне/превентивне/діагностичне лікування і цільова терапія.

У дітей без нейтропенії показанням до призначення емпіричної терапії протигрибковими препаратами у відділенні інтенсивної терапії є такі стани:

- підвищення температури тіла невідомої етіології більше чотирьох діб та відсутність ефекту від емпіричної антимікробної терапії;

- поширена колонізація *Candida* (три і більше локусів);

- наявність двох та більше факторів ризику розвитку інвазивного кандидозу.

Переважно емпіричною терапією при підозрі на кандидоз у дітей без нейтропенії у відділеннях інтенсивної терапії є ехінокандини (каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін), а також флюконазол у випадках, коли він не використовувався з профілактичною метою. Ліпідна форма AmB є альтернативою при непереносимості або резистентності до інших протигрибкових препаратів.

За наявності нейтропенії рекомендовано каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін. Ліпідна форма AmB є ефективною, але менш привабливою альтернативою через потенційну токсичність. Рекомендована тривалість емпіричної терапії у разі підозри на інвазивний кандидоз у пацієнтів з поліпшенням стану становить 2 тижні. Для пацієнтів, у яких немає подальших ознак інвазивного кандидозу після початку емпіричної терапії або наявні негативні результати некультурального діагностичного аналізу з високим прогностичним показником, слід розглянути можливість припинення протигрибкової терапії. При збереженні симптомів інвазивного кандидозу необхідно продовжити емпіричну терапію. Рекомендовані препарати — L-AmB, ехінокандини, флюконазол.

Відповідно до стандартів медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною

метою» № 1513, затверджених МОЗ України (23.08.2023 року), терапію протигрибковими лікарськими засобами для системного застосування слід призначати виключно за наявності у пацієнта лабораторно підтвердженої/обґрунтовано підозрюваної грибкової інфекції. Для прийняття рішення щодо доцільності початку емпіричної протигрибкової терапії необхідно використовувати методи пришвидшеної ідентифікації збудника інфекційної хвороби. Вище зазначений документ передбачає, що виявлення у пацієнта без ознак інфекційного запалення штамів грибів-коменсалів (за результатами мікробіологічного дослідження) не є показанням для призначення лікарських засобів (використання протигрибкових лікарських засобів з метою лікування такого пацієнта заборонено), за виключенням визначених галузевими стандартами медичної допомоги грибів, які підлягають обов'язковій еридикації. Персистенція грибів в кількості 10^2 – 10^3 КУО/мл в нестерильному локусі або виділення із нестерильного локусу нового штаму грибів без клінічних симптомів інфекційного захворювання у пацієнта не може слугувати обґрунтуванням для початку, продовження або корекції протигрибкової терапії. Виділення мікроорганізмів зі стерильного локусу за відсутності клінічних симптомів інфекційного захворювання у пацієнта може свідчити про контамінацію біологічного зразка та потребує додаткового отримання матеріалу для проведення мікробіологічних досліджень.

Австралійське товариство інфекційних хвороб у своїх практичних рекомендаціях у зв'язку з епідситуацією в світі пропонує для виключення *C. auris* повну верифікацію дріжджів із стерильних локусів. Виділення *Candida* spp. та/або інших збудників інвазивного кандидозу є показанням для обов'язкового призначення системних протигрибкових препаратів ехінокандинів або азолів. Азולי слід призначати виключно при стабільному стані пацієнта та наявності мікробіологічного підтвердженого інфікування *Candida*.

Отже, обґрунтуванням для емпіричного призначення протигрибкової терапії має бути встановлений або з високою ймовірністю підозрюваний діагноз грибкового захворювання та критерії, які враховувались для призначення протигрибкової терапії. При застосуванні протигрибкових засобів необхідно щоденно контролювати стан пацієнта для оцінки клінічної ефективності лікування, реєстрації можливих побічних реакцій і визначення оптимальної тривалості лікування.

Цілеспрямована терапія призначається на підставі виділення грибка із рідини/тканини, а також результатів обстеження (візуальні дослідження мозку, внутрішніх органів). При призначенні протигрибкових препаратів необхідно враховувати:

- вид і чутливість грибка до протигрибкових препаратів;
- спектр активності і фармакокінетику протигрибкового препарату;
- ефективність лікування в динаміці, робити корективи за потреби [45].

Визначення чутливості *Candida* проводиться у випадках:

- відсутності клінічної ефективності емпіричної терапії, призначеної з урахуванням клінічних проявів захворювання, результатів мікроскопії матеріалу, виявленого виду грибка *Candida*;

- вирішення питання про зміну парентерального препарату будь-якої групи на парентеральний флюконазол за необхідності тривалого лікування [46].

Зростання захворюваності на інвазивний кандидоз, який пов'язаний з *C. auris*, є проблемою в умовах обмежених ресурсів, оскільки збудники часто стійкі до азолів, що потребує лікування або ліпосомальним амфотерицином, або ехінокандинами. Ліпосомальний амфотерицин та ехінокандини занадто дорогі. Побічні ефекти звичайного ліпосомального амфотерицину, такі як лихоманка та реакція гіперчутливості, потребують введення великих доз калію. Останнім часом з'явилися нові ефективні пероральні препарати позаконазол та інтроконазол, але обмежувальним фактором є вік пацієнтів і вартість препаратів. Розробка нових азолів і їх комбінація з ліпідними складовими амфотерицину в сприяли покращенню ефективності лікування дітей у критичному стані [47].

Первинну профілактику слід розглядати як лікування дітей із високим ризиком розвитку інвазивного кандидозу. Група експертів ESCMID пропонує профілактичне введення флюконазолу у дозі 8–12 мг/кг (один раз на день внутрішньовенно або перорально) або 1 мг/кг/день мікафунгіну відповідно у алогенних або аутологічних реципієнтів ТТСК та дітей з лімфобластним мієлоїдним або рецидивуючим лейкозом. Група IDSA рекомендує призначення флюконазолу або ехінокандину пацієнтам високого ризику відділень інтенсивної терапії і наголошує на необхідності щоденного купання з хлоргексидином хворих дітей. Слід зазначити, що широке застосування ехінокандинів для первинної профілактики призвело до зниження найбільш поширених інвазивних мікозів та появи мікозів, зумовлених рідкісними збудниками, резистентними до ехінокандинів, особливо у імуноскомпрометованих пацієнтів [48]. Національний стандарт медичної допомоги № 1513 забороняє призначення протигрибкових лікарських засобів пацієнтам, які отримують антибіотикотерапію, за відсутності факторів розвитку інвазивного кандидозу.

Більш дієвими заходами профілактики інвазивного кандидозу на сучасному етапі експерти вважають:

- застосування максимальних запобіжних заходів при встановленні лінії лікування;
- сувору гігієну рук;
- асептичні зміни пов'язок;
- використання комбінації хлоргексидину з алкоголем для підготовки шкіри;
- вибір відповідного місця для встановлення катетера (за можливості уникати розміщення катетера на стегнових кістках);
- щоденну перевірку необхідності наявності катетера.

На сьогодні відсутня інформація щодо конкретного втручання, яке б зменшило або усунуло *C. auris*. Спалахи та передача *C. auris* спостерігаються в установах, де регулярно миються з хлоргексидином [49].

У зв'язку з наявністю воєнного стану в Україні необхідно забезпечити доступ до медичної допомоги, своєчасну діагностику та лікування респіраторних захворювань для запобігання розвитку кандидозної інфекції, обов'язкову вакцинацію проти хвороб, які можуть бути ускладнені грибовою інфекцією. Потрібно розширити діагностичний пошук щодо виявлення грибів роду *Candida auris* як в нестерильних, так і в стерильних локасах.

Висновки

Інвазивна кандидозна інфекція є частим станом у імунокомпрометованих дітей, що загрожує життю, незважаючи на сучасні можливості діагностики та терапії. Вона часто може не діагностуватись і навіть не підозрюватись лікарями, оскільки її клінічні симптоми в більшості випадків неспецифічні. Єдиними ефективними заходами, здатними запобігти розвитку інвазивного кандидозу, є раннє виявлення факторів ризику у дітей педіатричних відділень та відділень інтенсивної терапії, своєчасне проведення діагностики з включенням сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження та призначення протигрибкових препаратів. Повідомлення про методи діагностики інвазивного кандидозу у дітей рідкісні та потребують додаткових досліджень для розробки чітких рекомендацій у педіатрії. Грибкові біомаркери можуть стати точним і швидким інструментом для виявлення кандидозних захворювань у дітей з високим ризиком, сприяючи більш ранньому початку відповідної протигрибкової терапії та розумному використанню протигрибкових препаратів. Точна ідентифікація збудника є важливою для видово орієнтованого лікування. Хоча основним методом діагностики залишається культуральний, молекулярні технології дедалі частіше використовуються для отримання швидких результатів. Майбутні мікробіологічні технології повинні включати використання MALDI-TOF MS для ідентифікації грибів *Candida* та оцінки їх чутливості до ехінокандинів.

Згідно з представленими рекомендаціями основним принципом ефективною терапії інвазивного кандидозу є своєчасна діагностика та негайне призначення високоактивних протигрибкових препаратів. Ехінокандини і ліпосомальний амфотерицин В є препаратами першої лінії в лікуванні інвазивного кандидозу як в імунокомпрометованих, так і у дітей без ознак імунної недостатності. Флюконазол і варіконазол є потенційною альтернативою терапії першої лінії за умови гемодинамічної стабільності та відсутності попереднього впливу азолів.

Глибоке розуміння інноваційних методів діагностики та лікування інвазивного кандидозу забезпечить протидію як наявним, так і майбутнім загрозам.

Перспективи подальших досліджень. Дитячий інвазивний кандидоз змінюється щодо своєї епідеміології та складності діагностики у конкретних груп пацієнтів. Тільки за допомогою детальних багаточентрових досліджень можна найкраще визначити ризики та оптимальні стратегії ранньої діагностики у регіоні.

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

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

Список літератури

1. Eades CP, Armstrong-James DPH. Invasive fungal infections in the immunocompromised host: Mechanistic insights in an era of changing immunotherapeutics. *Med Mycol.* 2019;57:307-317. DOI: [org/10.1093/mmy/myy136](https://doi.org/10.1093/mmy/myy136).
2. Friedman DZ, Schwartz IS. Emerging fungal infections: New patients, new patterns, and new pathogens *J Fungi.* 2019;5:67-75. DOI: [10.3390/jof5030067](https://doi.org/10.3390/jof5030067).
3. Nucci M, Anaissie E. Fungal Infections in Immunocompromised Hosts. *Springer.* 2020;190-202. DOI: [10.1007/978-3-030-31861-9](https://doi.org/10.1007/978-3-030-31861-9).
4. Karadag M, Goksen C. EMDR therapy in children and adolescents who have post-traumatic stress disorder: a six-week follow-up study. *International journal of Psychiatry in Clinical Practice.* 2020;24(1):77-82. DOI: [10.1080/13651501.2019.1682171](https://doi.org/10.1080/13651501.2019.1682171).
5. Aslan N, Yildizdas D, Alabaz D, et al. Invasive candida infections in a pediatric intensive care unit in Turkey: evaluation of an 11-year period. *Pediatr Intensive Care.* 2020;19(1):21-26. DOI: [10.1055/s-0039-1695061](https://doi.org/10.1055/s-0039-1695061).
6. Mantadakis E. Invasive fungal infections in the pediatric intensive care unit *Journal of pediatric infectious diseases.* 2019;38(9):216-218. DOI: [10.1097/INF.0000000000002394](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002394).
7. Poissy J, Damonti L, Bignon A, et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care.* 2020;18:24(1):109. DOI: [10.1186/s13054-020-2766-1](https://doi.org/10.1186/s13054-020-2766-1).
8. Harrington R, Kinderman SL, Howe K, et al. Candidemia and invasive candidiasis in hospitalized neonates and pediatric patients. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(10):1803-1812. DOI: [10.1080/03007995.2017.1354824](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1354824).
9. Hlophe ST, Govender NP, Masekela R. Invasive fungal infections among critically ill children: epidemiology, risk factors and outcomes. *Afr J Thorax Crit Care Med.* 2018;24(1):11-14. DOI: [10.7196/AJTCCM.2018.v24i1.172](https://doi.org/10.7196/AJTCCM.2018.v24i1.172).
10. Alves AM, Lopes BO, et al. Characterization of Oral *Candida* spp. Biofilms in Children and Adults Carriers from Eastern Europe and South America. *Antibiotics.* 2023;12(5):797. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050797>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Identification of *Candida auris*. https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/identification.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Ffungal%2Fcandida-auris%2Frecommendations.html. Accessed 1st August 2020.
12. Chow NA, de Groot T, Badali H, et al. Potential fifth clade of *Candida auris*, Iran. 2018. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(9):1780-1781. DOI: [10.3201/eid2509.190686](https://doi.org/10.3201/eid2509.190686).
13. Ruiz-Gaitán A, Moret AM, Tasiás-Pitarch M, et al. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. 2018;61(7):498-505. DOI: [10.1111/myc.12781](https://doi.org/10.1111/myc.12781).
14. van Schalkwyk E, Mpembe RS, Thomas J, et al. For GERMS-SA Epidemiologic shift in Candidemia driven by *Candida auris*, South Africa,

- 2016–2017. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(9):1698-1707. DOI: 10.3201/eid2509.190040.
15. Ong CW, Chen SC, Clark JE, et al. Diagnosis, management and prevention of *Candida auris* in hospitals: position statement of the Australasian Society for Infectious Diseases. *Intern Med J.* 2019;49(10):1229-1243. DOI: 10.1111/imj.14612.
16. Sardi JDO, Silva DR, Mendes-Giannini MJS, et al. *Candida auris*: epidemiology, risk factors, virulence and therapeutic options. *Microb Pathog.* 2018;125:116-121. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.09.014
17. Forsberg K, Woodworth K, Walters M, et al. *Candida auris*: the recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Medical mycology.* 2019;57(1):1-12. DOI: 10.1093/mmy/myy054.
18. Silao F, Ryman K, Jiang T, et al. Glutamate dehydrogenase (Gdh2) — dependent alkalization is dispensable for escape from macrophages and virulence of *Candida albicans*. *Plos Pathog.* 2020 Sep 16;16(9):e1008328. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008328.
19. Klotz SA, Bradley N, Lipke PN. Blocking serum amyloid-P component from binding to macrophages and augmenting fungal functional amyloid increases macrophage phagocytosis of *Candida albicans*. *Pathogens.* 2022 Sep 1;11(9):1000. DOI: 10.3390/pathogens11091000.
20. Vila T, Romo JA, Pierce CG, et al. Targeting *Candida albicans* filamentation for antifungal drug development. *Virulence.* 2017;8(2):150-158. DOI: 10.1080/21505594.2016.1197444.
21. Rhodes J, Fisher MC. Global Epidemiology Of Emerging *Candida auris*. *Curr. Opin. Microbiol.* 2019;52:84-89. DOI: 10.1016/j.mib.2019.05.008.
22. Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence.* 2022;13:89-121. DOI: 10.1080/21505594.2021.2019950.
23. Li XV, Leonardi I, Putzel GG, et al. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease. *Nature.* 2022;603(7902):672-678. DOI: 10.1038/s41586-022-04502-w.
24. Worth LJ, Harrison SJ, Dickinson M, et al. *Candida auris* in an Australian health care facility: importance of screening high risk patients. *Med J Aust.* 2020;212(11):510-511.e1. DOI: 10.5694/mja.2.50612.
25. Tragiannidis A, Fegeler W, Rellensmann G, et al. *Candidaemia* in a european paediatric university hospital: a 10-years observational study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18(2):27-30. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03720.x.
26. Warris A, Lehrnbecher T. Progress in the diagnosis of invasive fungal disease in children. *Curr. Fungal. Infect. Rep.* 2017;11:35-44. DOI: 10.1007/s12281-017-0274-9.
27. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18(7):19-37. DOI: 10.1111/1469-0691.12038.
28. Chibabhai V, Fadana V, Bosman N, et al. Comparative sensitivity of 1,3 beta-D-glucan for common causes of candidaemia in South Africa. *Mycoses.* 2019;62(11):1023-1028. DOI: 10.1111/myc.12982.
29. López A, Rodríguez J. The role of biomarkers in the diagnosis of fungal pneumonia. *Medical Mycology.* 2021;59(2):160-171. DOI: 10.1093/mmy/myab015.
30. Sendid B, Poirrot JL, Tabouret M, et al. Combined detection of mannanaemia and anti-mannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J. Med. Microbiol.* 2002;51:433-442. DOI: 10.1099/0022-1317-51-5-433.
31. Pham D, Sivalingam V, Tang HM. Molecular Diagnostics for Invasive Fungal Diseases: Current and Future Approaches. *J. Fungi.* 2024;10(7):447. <https://doi.org/10.3390/jof10070447>.
32. Vatanshenassan M, Boekhout T, Meis JF, et al. *Candida auris* identification and rapid antifungal susceptibility testing against Echinocandins by MALDI-TOF MS. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:20. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00020.
33. Kordalewska M, Lee A, Park S, et al. Understanding echinocandin resistance in the emerging pathogen *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(6):e00238-18. DOI: 10.1128/AAC.00238-18.
34. Delavy M, Dos Santos AR, Heiman CM, et al. Coste Investigating antifungal susceptibility in *Candida* Species with MALDI-TOF MS-based assays. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:19. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00019>.
35. Dutta A, Palazzo DL. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011;30(8):664-668. DOI: 10.1097/INF.0b013e318213da0f.
36. Groll AH, Giri N, Petraitiene P, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* 2000;182(1):274-282. DOI: 10.1086/315643.
37. Fisher BT, Vendetti N, Bryan M, et al. Central venous catheter retention and mortality in children with candidemia: a retrospective cohort analysis. *J Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2016;5(4):403-408. DOI: 10.1093/jpids/piv048.
38. Rajeshwari R, Vyasam S, Chandryn J, et al. Risk factors for candidiasis among children admitted to the pediatric intensive care unit of a tertiary care center in southern India. 2022;26(6):717-722. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24203.
39. Vasyliub E, Apsimidub A, Timoleon-Achilleusu Byzantiadis, et al. Invasive candidiasis and candidemia in children and newborns: a review of current recommendations. 2018;4(3):28-33. DOI: 10.18502/cmm.4.3.173.
40. Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.08.2023 № 1513 “Pro zatverdzenhnia Standartu medychnoi dopomohy “Ratsionalne zastosuvannia antybakterialnykh i antyfunhalnykh preparativ z likuvalnoiu ta profilaktychnoiu metoioi”.
41. Baalaji M. Invasive Candidiasis in Children: Challenges Remain. *Indian J Crit Care Med.* 2022;26(6):667-668. DOI:10.1086/315643.
42. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Dec 18; Suppl 7:38-52. DOI: 10.1111/1469-0691.12040.
43. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases society of America. *Clin. Infect Dis.* 2016 Feb 15;62(4):e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
44. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Hematologica.* 2017;102(3):433-444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.
45. Nakaz MOZ Ukrainy vid 12.05.2022 № 800 “Pro zatverdzenhnia Standartiv medychnoi dopomohy “Invazyvnyi kandydoz u novonarodzhennykh ditei”.
46. Schoenenberger-Arnaiz JA, Aragones-Eroles A, Taberner-Bonastre P, et al. Therapeutic drug monitoring in fungal infections: The dawn of proactive monitoring. A narrative review. *Biomedical Research and Clinical Practice.* 2021;6:2-7. DOI: 10.15761/BRCP.1000223.
47. Ledoux MP, Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Fungi.* 2023;9(2):131. DOI: [org/10.3390/jof9020131](https://doi.org/10.3390/jof9020131).

48. Benjamin DK, Stoll BJ, Gants MG, et al. Neonatal candidiasis epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*. 2010;126(4):865-873. DOI: 10.1542/peds.2009-3412.

49. Pacilli M, Kerins JL, Clegg WJ, et al. Regional emergence of *Candida auris* in Chicago and lessons learned from intensive follow-up at one

ventilator-capable skilled nursing facility. *Clin Infect Dis*. 2020;71:718-725. DOI: 10.1093/cid/ciaa435.

Отримано/Received 02.12.2024

Рецензовано/Revised 08.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 19.01.2025 ■

Information about authors

Svitlana Mokia-Serbina, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mokia.s.v.@gmail.com, mokias.v.@gmail.com

Svitlana Sheyko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics of the Dnipro Medical University, Kryvyi Rih, Ukraine; e-mail: doctor.sheyko@gmail.com

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

Tetyana Lytvynova, MD, DSc, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics, Dnipro Medical University, Kryvyi Rih, Ukraine; e-mail: lytvynova_2008@ukr.net

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

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

Conflict of interest. The authors declare the absence of any conflicts of interest and their own financial interest in the preparation of this article.

Authors contribution. S.O. Mokia-Serbina — concept and design of the research, writing the text; S.O. Sheyko — analysis of received data; V.I. Fesenko, T.V. Lytvynova, N.I. Zabolotnya, V.A. Shelevytska — collection and processing of materials.

S.O. Mokia-Serbina, S.O. Sheyko, V.I. Fesenko, T.M. Lytvynova, N.I. Zabolotnya, V.A. Shelevytska
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Technologies of medical diagnosis and treatment of invasive candidiasis in children

Abstract. The advancement of intensive care and the widespread use of invasive procedures have led to an increase in candidiasis in both immunocompromised children and children without signs of immunodeficiency. Constant stress and psychological trauma associated with war lead to a weakening of the immune system and an increased risk of infections, including fungal ones. Invasive candidiasis in children does not have specific clinical signs. In turn, limited access to the necessary studies contributes to a delay in diagnosis and treatment. This work is a review of current recommendations and expert consensus from a number of associations on the diagnosis, treatment and prevention of invasive candidiasis in children. The resources under study contain guidelines from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the Infectious Diseases Society of America, the International Pediatric Network, the European Conference on Infections

in Leukemia-6, the Australian Society for Infectious Diseases, statement of the American Thoracic Society on the diagnosis of fungal infections. When analyzing the sources, Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science databases were used. The national standards of medical care “Rational use of antibacterial, antifungal drugs for therapeutic and prophylactic purposes”, “Standards of medical care. Invasive candidiasis in newborns” were also considered. The presented materials will increase the relevance of candidiasis problem in children in real modern conditions. Thorough monitoring of seriously ill children who are at risk of developing the disease will contribute to the early detection of candidiasis. A comprehensive approach to the diagnosis of candidiasis will provide convincing treatment results.

Keywords: children; candidemia; invasive candidiasis; treatment; 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» ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55