

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 16, № 2, 2021

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 16, № 2, 2021

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ





СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та гериатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.



Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health
Zdorov'e rebenka

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

Том 16, № 2, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних 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





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 16, № 2, 2021

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

Передплатний індекс 95264



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

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати

info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_ilijna@ukr.net

На обкладинці: Тая Абасова

Фото надане: Нагаєць В.В.

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 28.12.2019 р. № 1643. Категорія Б

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
від 25.02.2021 р., протокол № 3

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР.

Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 13,71

Зам. 2021-ч-112. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

E-mail: medredactor@i.ua

yulish.yevgeniy@gmail.com

alexabaturov@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Абатуров О.Є.

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)

Больбот Ю.К. (Дніпро)

Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ)

Гнатейко О.З. (Львів)

Дегтяр В.А. (Дніпро)

Іванов Д.Д. (Київ)

Карімджанов І.А. (Узбекистан)

Крамарьов С.О. (Київ)

Кривопустов С.П. (Київ)

Крючко Т.О. (Полтава)

Леженко Г.О. (Запоріжжя)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)

Омельченко Л.І. (Київ)

Сукало О.В. (Республіка Білорусь)

Хайтович М.В. (Київ)

Чернишова О.Є. (Лиман)

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)

Аряєв М.Л. (Одеса)

Бережний В.В. (Київ)

Бондаренко І.М. (Дніпро)

Відповідальний секретар

Борисова Т.П. (Дніпро)

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, 2021

© Донецький національний медичний університет, 2021

© Заславський О.Ю., 2021



Zdorov'e rebenka

Child's Health

Specialized Reviewed Practical Scientific Journal

Volume 16, № 2, 2021

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

Subscription index 95264 (in Ukraine)



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

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department info@mif-ua.com
Tel. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Cover: Taya Abasova
Provided by: V. Nagaets

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 28.12.2019 № 1643

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine» dated 25/02/2021, Protocol № 3

In Ukrainian and English

**Registration certificate KB № 21341-11141NP.
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 09/06/2015.**

**Folio 60x84/8. Printer's sheet 13.71.
Order 2021-ch-112. Circulation 12 000 copies.**

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107
E-mail: medredactor@i.ua
yulish.yevgeniy@gmail.com
alexabatur@i.ua
(Subject: Child's Health Journal)
www.mif-ua.com
http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskiykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Aleksandr Abatur

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv)
Bolbot Yu.K. (Dnipro)
Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief (Kyiv)
Gnateiko O.Z. (Lviv)
Digtyar V.A. (Dnipro)
Ivanov D.D. (Kyiv)
Karimdjanyov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)
Kramarov S.O. (Kyiv)
Krivopustov S.P. (Kyiv)
Kryuchko T.A. (Poltava)
Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia)
Omelchenko L.I. (Kyiv)
Sukalo O.V. (the Republic of Belarus)
Khaitovych M.V. (Kyiv)
Chernyshova O.Ye. (Lyman)
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)
Aryayev M.L. (Odesa)
Berezhny V.V. (Kyiv)
Bondarenko I.M. (Dnipro)

Executive Secretary
Borysova T.P. (Dnipro)

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, 2021
© Donetsk National Medical University, 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

-  **Хронічних нейроінфекцій**
-  **Епілепсій**
-  **Розсіяного склерозу**
-  **Панічних атак і депресій**
-  **Енцефалітів та енцефаломієлітів**
-  **Невритів та невралгій**
-  **Міастеній**
-  **Імунодефіцитів**
-  **Демієлінізуючих полінейропатій**
-  **Аутистичного спектра у дітей**



+38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33



www.vivereclinic.com

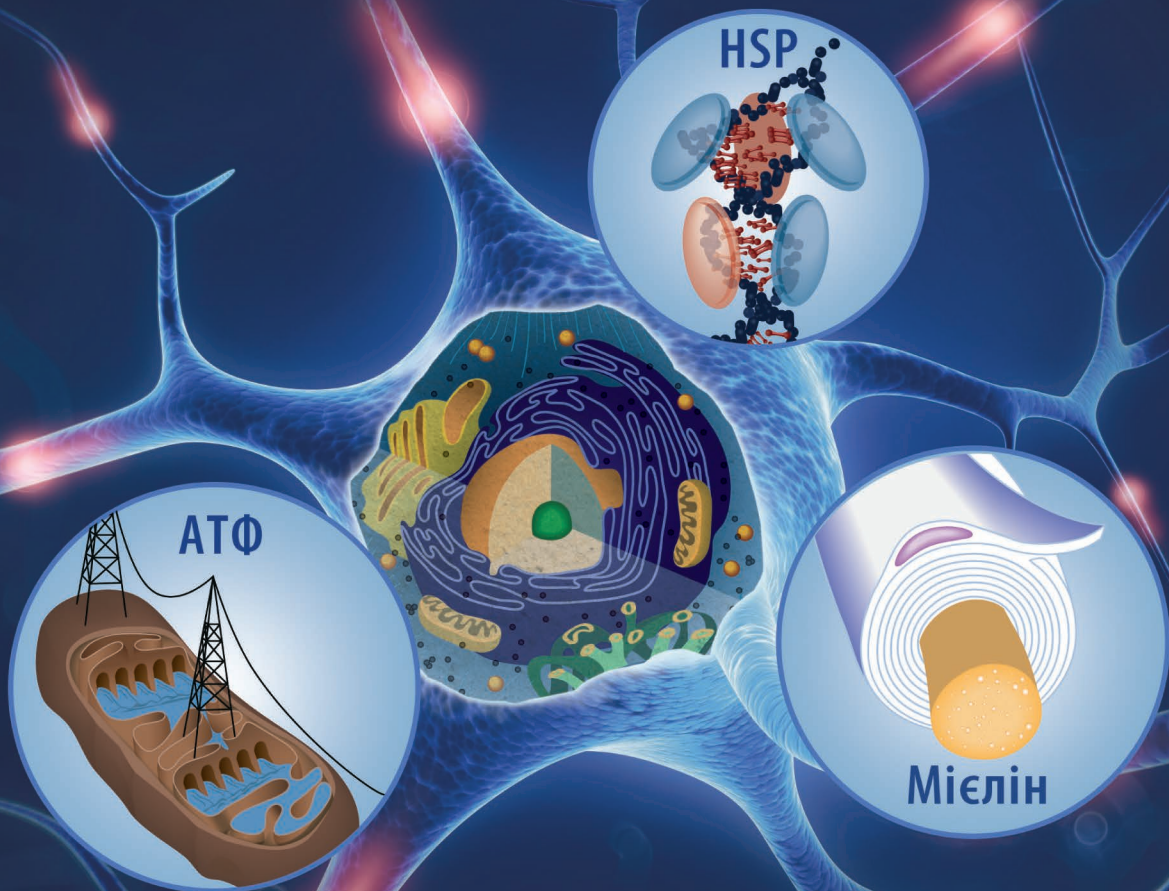


м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активізації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозаїчне руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромі Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралізі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, м'явих паралічів. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сімільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA75601/01 від 17.01.2018

Пашкова О.Є., Чудова Н.І.

Прогнозування розвитку діабетичної
міопатії в дітей, хворих на цукровий
діабет 1-го типу 49

O.Ye. Pashkova, N.I. Chudova

The prediction of the development
of diabetic myopathy in children
with type 1 diabetes mellitus 49

Бубир Л.М., Крючко Т.О., Несіна І.М.,
Филенко Б.М., Педченко Т.О.

Ендоскопічно-морфологічна
характеристика верхніх відділів
шлунково-кишкового тракту в дітей
із харчовою гіперчутливістю 56

*L.M. Bubyr, T.O. Kryuchko, I.M. Nesina,
B.M. Filenko, T.O. Pedchenko*

Endoscopic and morphological
characteristics of the upper
gastrointestinal tract in children
with food hypersensitivity 56

На допомогу педіатру

To Help the Pediatrician

Токарева Н.М., Агафонова О.О.,
Петренко Л.Л.

Фітотерапія при гострих
риносинуситах у дітей 63

*N.M. Tokareva, O.O. Ahafonova,
L.L. Petrenko*

Herbal medicine for acute
rhinosinusitis in children 63

Беш Л.В., Мацюра О.І.

Особливості розвитку, перебігу
й принципи діагностики харчової
анафілаксії у дітей раннього віку 69

L.V. Besh, O.I. Matsyura

Peculiarities of the development,
course and diagnostic principles
of food anaphylaxis in toddlers 69

Огляд літератури

Review of Literature

*Amanda Gomes de Sousa,
Etienne Farah Teixeira Carvalho,
João Marcos Feliciano de Souza,
Juliana Fernandes Barreto Mendonça,
Cristiane Aparecida Moran,
Évelim Leal de Freitas Dantas Gomes*

Використання гамака в недоношених
немовлят: систематичний огляд
і метааналіз 75

*Amanda Gomes de Sousa,
Etienne Farah Teixeira Carvalho,
João Marcos Feliciano de Souza,
Juliana Fernandes Barreto Mendonça,
Cristiane Aparecida Moran,
Évelim Leal de Freitas Dantas Gomes*

Effects of the hammock method
on preterm newborns: systematic
review and meta-analysis 75

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

Значення $\alpha\beta$ Т-клітин у розвитку
метазапалення жирової тканини
при ожирінні 84

A.E. Abaturov, A.O. Nikulina

The significance of $\alpha\beta$ T cells in the
development of metainflammation
of the adipose tissue in obesity 84

<i>Кривопустова М.В.</i>	<i>M.V. Kryvopustova</i>
Сенсибілізація до алергенів котів у дітей із бронхіальною астмою 104	Sensitization to cat allergens in children with bronchial asthma..... 104

Теоретична медицина

Theoretical Medicine

<i>Абатуров О.Є., Бабич В.Л.</i>	<i>A.E. Abaturov, V.L. Babych</i>
Біогенез мікроРНК. Частина 1. Матурація пре-мікроРНК. Матурація канонічних мікроРНК 111	MiRNA biogenesis. Part 1. Maturation of pre-miRNA. Maturation of canonical miRNAs..... 111

Особливості системи згортання крові у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Резюме. Актуальність. Відомо, що система гемостазу, запалення і вроджений імунітет мають загальне еволюційне походження, що пояснює патогенетичні аспекти взаємозв'язку запалення і порушень в системі гемостазу. При порушенні імунної відповіді (автоімунні захворювання) запалення набуває хронічного перебігу. На відміну від тромбозу, пов'язаного з пошкодженням, запальний процес може ініціювати тромбоз у непошкодженій судині. **Мета:** проведення оцінки стану системи гемостазу у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) у динаміці спостереження. **Матеріали та методи.** Обстежено 85 дітей віком 8–18 років, хворих на ЮІА, в процесі динамічного спостереження. Вивчали імунологічну активність захворювання, параметри коагулограми, функціональний стан нирок, ліпідний спектр крові. Статистична обробка матеріалу проведена за допомогою Statgraphics 16.0 Centurion. **Результати.** Аналіз коагулограми по групі в цілому показав підвищення рівня D-димеру в динаміці спостереження ($p < 0,03$), на тлі постійного прийому базисної терапії. Оскільки для атеросклерозу та тромбоутворення запалення є основним зв'язуючим фактором, проаналізовано параметри системи гемостазу в групі з підвищеним рівнем загального холестерину. Виявлено, що за наявності атерогенних змін у ліпідному спектрі крові також існують ознаки підвищеного тромбоутворення. Параметри коагулограми були вивчені в групі хворих з ознаками ураження нирок. Встановлено вірогідне підвищення протромбінового часу ($p < 0,05$) та значний рівень D-димеру як при першому, так і при другому дослідженні, що свідчить про схильність до тромбоутворення у цих дітей. За даними низки авторів, метотрексат, який найчастіше використовується при лікуванні РА, призводить до помітного зниження числа випадків атеросклеротичного ураження судин та загальної кількості серцево-судинних захворювань. Встановлено, що на тлі терапії метотрексоматом відбувалось деяке зростання протромбінового індексу та збереження високого рівня D-димеру. Лікування інгібіторами фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α) сприяє зменшенню рівня автоімунного запалення. Виявлено, що лише у дітей, які перебували на комбінованій терапії метотрексоматом та блокатором ФНП- α адалімумабом, відбувалось вірогідне зниження рівня основного фактора тромбоутворення D-димеру ($p < 0,05$). **Висновки.** У дітей, хворих на ЮІА, в процесі довготривалого перебігу захворювання формуються ранні доклінічні ознаки тромбоутворюючого процесу. Монотерапія метотрексоматом сприяє зменшенню автоімунного запалення, однак тільки включення до лікувальних комплексів біологічно активних препаратів запобігає розвитку в подальшому таких життєзагрозливих станів, як атеро- та венотромбоз.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит; діти; система гемостазу; базисна терапія; імунобіологічна терапія

Вступ

Існує безліч захворювань, що супроводжуються розвитком тромбозу: атеросклеротичне ураження судин, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, злоякісні новоутворення, ожиріння, куріння, малорухливий спосіб життя [1]. Крім того, ризик розвитку тромбозу

супроводжує хронічне запалення. Відомо, що запалення є основним фізіологічним процесом, що виникає у відповідь на пошкодження або дію патогенного фактора. При порушенні імунної відповіді (автоімунні захворювання) запалення набуває хронічного перебігу. Система гемостазу, запалення і вроджений імунітет мають

загальне еволюційне походження, що пояснює патогенетичні аспекти взаємозв'язку запалення і порушень в системі гемостазу [2–4]. Безперервна активація ендотелію при хронічному запаленні призводить до патологічних наслідків [5]. Зв'язок між запаленням і згортанням крові відомий з давніх часів і підтверджується новими даними [6]. Обидва процеси відбуваються з активацією тромбоцитів і утворенням фібрину, що призводить до утворення тромбів. Механізм формування венозних і артеріальних тромбозів різниться. Венозні тромбози пов'язані з наявністю «червоних згустків», багатих на фібрин, тоді як артеріальний тромб, зазвичай, накладається на атеросклеротичну бляшку або пошкоджену ділянку ендотелію і складається з тромбоцитів, які надають вид білої тканини [7–9]. Саме запальний компонент об'єднує ці різні за локалізацією види тромбозу. На відміну від тромбозу, пов'язаного з пошкодженням, запальний процес може ініціювати тромбоз у непошкодженій судині. Кілька захворювань відображають зв'язок між запаленням і тромбозом. В одному з великих досліджень (Швеція) була проаналізована частота автоімунних порушень у пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку з тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) з 1964 по 2008 рік [10, 11]. Автори виявили зв'язок між автоімунною патологією (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, неспецифічний виразковий коліт) і високим ризиком ТЕЛА в перший рік захворювання [12–14].

Внаслідок цього **метою** даного дослідження було проведення оцінки стану системи гемостазу в дітей із ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) у динаміці спостереження.

Матеріали та методи

Обстежено 85 дітей віком 8–18 років, хворих на ЮІА, з oligo- (61,5 %) та поліартикулярним (38,5 %) варіантами захворювання, в процесі динамічного спостереження з інтервалом в 1 рік. Серед пацієнтів переважали особи жіночої статі — 66,2 %, чоловіків було 33,8 %. Антропометричні показники відповідали 50–75-му перцентилу (табл. 1). Дітей з надмірною масою тіла в дослідження не включали.

Середня тривалість захворювання на момент обстеження становила $87,22 \pm 5,39$ місяця. При першому дослідженні РФ-позитивний поліартикулярний варіант ЮІА реєструвався в 9,4 % випадків (у 8 осіб); серопозитивний за ANA варіант ЮІА — у 28 (32,9 %) пацієнтів; підвищений рівень С-реактивного протеїну (СРП) ви-

явлено у 6 дітей (7,1 %). Переважав І ступінь активності патологічного процесу (JADAS 2/3 та 3,8/4,0) (78,6 %); II ступінь (JADAS 4/5, 6/8) траплявся відповідно в 9,4 % випадків (8 осіб); III ступінь (JADAS 7/8, 10/12) був виявлений лише в 1 хворого (1,2 %).

Через рік, при другому обстеженні, РФ-позитивний поліартикулярний варіант ЮІА було зареєстровано в 9,4 % випадків (у 8 осіб). Серопозитивний за ANA варіант ЮІА виявлено у 34 осіб (40,0 %). Підвищений рівень СРП встановлено в 1 дитини (1,2 %). I ступінь активності патологічного процесу (JADAS 2/3 та 3,8/4,0) був переважаючим і при другому (83,9 %) дослідженні; II ступінь (JADAS 4/5, 6/8) зустрічався в 5,9 % випадків (у 5 осіб); III ступеня (JADAS 7/8, 10/12) виявлено не було.

Терапію метотрексатом отримували всі 85 хворих (100 %), серед них комбіновану терапію метотрексатом у поєднанні з імунобіологічним препаратом (блокатор ФНП- α — адалімумаб) — 10 осіб (11,8 %). Аналіз активності ревматологічного процесу показав, що більшість пацієнтів, включених у наше дослідження, мали низьку активність захворювання за шкалою JADAS27, показниками СРП та швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ).

Дослідження стану системи згортання крові проводили коагулометричним методом на оптичному коагулометрі. Визначали рівні протромбінового індексу (ПТИ), фібриногену, активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Рівень D-димеру визначали методом мікролатексної аглютинації з фотометричною реєстрацією реакції (імунотурбидиметрія). Ліпідний спектр крові визначали за рівнем загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів високої щільності фотометричним методом на фотометрі загального призначення CORMAY MULTI (Польща). Стан нирок вивчали за допомогою загального аналізу сечі, аналізу сечі за Зимницьким, геморенальними пробами з визначенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Статистична обробка матеріалу проведена з використанням пакета прикладних програм (Statgrafics 16.0 Centurion). Для визначення вірогідності відмінностей показників використовувалися параметричні й непараметричні критерії Стюдента, Фішера, Вілкоксона — Манна — Уїтні, проводився кореляційний та регресійний аналіз. Критичний рівень значимості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймали за 0,05. Дослідження проводили з урахуванням вимог Європейської конвен-

Таблиця 1. Антропометричні показники дітей із ЮІА при динамічному спостереженні з інтервалом в 1 рік, $M \pm m$

Показник	1-ше дослідження, n = 85			2-ге дослідження, n = 85		
	6–10 років, n = 39	11–13 років, n = 24	14–17 років, n = 22	6–10 років, n = 41	11–13 років, n = 23	14–17 років, n = 21
Зріст, см	$127,24 \pm 1,97$	$156,41 \pm 2,32$	$164,06 \pm 2,17$	$129,03 \pm 1,74$	$156,44 \pm 2,79$	$165,85 \pm 1,59$
Маса тіла, кг	$25,13 \pm 1,15$	$48,91 \pm 3,68$	$58,53 \pm 2,65$	$26,66 \pm 1,27$	$46,83 \pm 4,28$	$57,20 \pm 2,13$
Індекс маси тіла, кг/м ²	$15,36 \pm 0,39$	$19,19 \pm 1,27$	$19,79 \pm 0,63$	$15,84 \pm 0,48$	$18,70 \pm 1,26$	$20,14 \pm 0,65$

ції (Страсбург, 1986), Закону України «Про лікарські засоби» (1996, с. 7, 8, 12), положень ICH GCP (2008), GLP (2002). Використання біологічного матеріалу людини затверджено етичною комісією ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» (м. Харків, Україна), а письмову інформовану згоду отримували відповідно до Гельсінської декларації.

Результати та обговорення

При оцінці групи в цілому привертало увагу вірогідне підвищення рівня D-димеру в динаміці дослідження ($p < 0,03$), проведеного на тлі постійного прийому базисної терапії (табл. 2).

При оцінці параметрів коагулограми в групі хворих з ознаками ураження нирок встановлено вірогідне підвищення протромбінового часу ($p < 0,05$) та значний

рівень D-димеру як при першому, так і при другому дослідженні, що свідчить про схильність до тромбоутворення в цієї когорти дітей (табл. 3).

Оскільки для атеросклерозу та тромбоутворення запалення є основним зв'язуючим фактором, то проаналізовано параметри системи гемостазу в групі хворих із підвищеним рівнем загального холестерину. Виявлено, що у дітей з ЮІА за наявності атерогенних змін у ліпідному спектрі крові виявлено ознаки підвищеного тромбоутворення за рівнем фібриногену та D-димеру — головних маркерів тромботичної готовності (табл. 4).

За даними низки авторів [15, 16], метотрексат, який найчастіше використовується при лікуванні РА, призводить до помітного зниження числа випадків атеросклеротичного ураження судин та загальної кількості

Таблиця 2. Параметри коагулограми у хворих із ЮІА в динаміці спостереження (12 місяців), $M \pm m$

Показники	1-ше дослідження, $n = 85$	2-ге дослідження, $n = 85$
ПТІ, %	$89,12 \pm 1,85$	$91,68 \pm 1,90$
АЧТЧ, с	$31,52 \pm 0,65$	$30,04 \pm 0,84$
Фібриноген, г/л	$3,43 \pm 0,13$	$3,36 \pm 0,11$
ТЧ, с	$16,09 \pm 0,69$	$17,41 \pm 0,59$
МНВ, Од	$1,07 \pm 0,013$	$1,05 \pm 0,013$
D-димер, Од	$0,98 \pm 0,70$	$1,27 \pm 0,48^*$

Примітка: * — $p < 0,03$ порівняно з 1-ю групою.

Таблиця 3. Параметри коагулограми в групі хворих із ЮІА з ознаками ураження нирок (зниження ШКФ + протеїнурія) в динаміці спостереження (12 місяців), $M \pm m$

Показники	1-ше дослідження, $n = 14$	2-ге дослідження, $n = 14$
ПТІ, %	$86,91 \pm 2,76$	$90,67 \pm 2,34$
АЧТЧ, с	$31,05 \pm 0,92$	$29,72 \pm 0,79$
Фібриноген, г/л	$3,51 \pm 0,23$	$3,28 \pm 0,17$
ТЧ, с	$15,85 \pm 1,13$	$18,42 \pm 0,61^*$
МНВ, Од	$1,10 \pm 0,02$	$1,11 \pm 0,02$
D-димер, Од	$2,29 \pm 1,98$	$2,99 \pm 1,24$

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою.

Таблиця 4. Параметри коагулограми в групі хворих із ЮІА з підвищеним рівнем загального холестерину в динаміці спостереження (12 місяців), $M \pm m$

Показники	1-ше дослідження, $n = 15$	2-ге дослідження, $n = 17$
ПТІ, %	$93,37 \pm 3,15$	$95,21 \pm 3,64$
АЧТЧ, с	$30,46 \pm 0,90$	$29,68 \pm 0,87$
Фібриноген, г/л	$3,63 \pm 0,22$	$4,20 \pm 0,20$
ТЧ, с	$16,09 \pm 1,46$	$17,85 \pm 1,06$
МНВ, Од	$1,05 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,03$
D-димер, Од	$1,85 \pm 1,72$	$1,25 \pm 0,90$

Отже, регресійний аналіз дозволив виділити компоненти, що є найбільш значущими у формуванні окремих патологічних взаємовідносин у дітей з ЮІА. Найбільш тісний взаємозв'язок існує між атерогенними дисліпіпротеїнеміями та компонентами гіперкоагуляції, а запалення є фактором, який підтримує процеси атеротромбозу у дітей, хворих на ЮІА.

Висновки

1. Найважливішим фактором, який підтримує загрозу розвитку атеротромбозу у дітей, хворих на ЮІА, є запалення.

2. Призначення комплексів базисної терапії метотрексатом, особливо у поєднанні з імунобіологічними препаратами (адалімумабом), призводить до зниження явищ запалення та нормалізації показників коагулограми та ліпідного спектра крові у дітей з ЮІА.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Aksu K., Donmez A., Keser G. Inflammation-Induced Thrombosis: Mechanisms, Disease Associations and Management. *Curr. Pharm. Des.* 2012. 18(11). 1478-93.
2. Levi M., van der Poll T., Buller H.R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation.* 2004. 109(22). 2698-2704. doi: 10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A.
3. Margeit S. Inflammation and haemostasis. *Biochem. Med. (Zagreb).* 2012. 22(1). 49-62. doi: 10.11613/BM.2012.006.
4. Aisina R.B., Mukhametova L.I., Ostrikova E.V. et al. Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor type 1 gene, plasminogen level and thromboses in patients with the antiphospholipid syndrome. *Biomed. Khim.* 2014. 60(1). 72-93. doi: 10.1134/S1990750813010010.
5. Westerweel P.E., Verhaar M.C. Endothelial progenitor cell dysfunction in rheumatic disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009. 5(6). 332-340. doi: 10.1038/nrrheum.2009.81.
6. Katz O.B., Brenner B., Horowitz N.A. Thrombosis in vasculitis disorders — clinical manifestations, pathogenesis and management. *Thromb. Res.* 2015. 136(3). 504-512. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.016.
7. Zoller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immunemediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol.* 2012. 18. 12-41. doi: 10.1186/1471-2377-12-41.
8. Ramagopalan S.V., Wotton C.J., Handel A.E., Yeates D., Goldacre M.J. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med.* 2011. 10. 9-10. doi: 10.1186/1741-7015-9-1.
9. Van den Oever I.A., Sattar N., Nurmohamed M.T. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the hemostatic system. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. 73(6). 954-957. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204767.
10. Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015. 41(6). 572-581. doi: 10.1055/s-0035-1556589.
11. Zoller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Risk of venous thromboembolism in first- and second-generation immigrants in Sweden. *Eur. J. Intern. Med.* 2012. 23(1). 40-47. doi: 10.1016/j.ejim.2011.07.015.
12. Borensztajn K.S., von der Thüsen J.H., Spek C.A. The role of coagulation in chronic inflammatory disorders: A jack of all trades. *Curr. Pharm. Des.* 2011. 17(1). 9-16. doi: 10.2174/138161211795049813.
13. Edwards C.J., Arden N.K., Fisher D., Saperia J.C., Reading I., Van Staa T.P., Cooper C. The changing use of disease-modifying antirheumatic drugs in individuals with rheumatoid arthritis from the United Kingdom General Practice Research Database. *Rheumatology (Oxford).* 2005. 44(11). 1394-1398. doi: 10.1093/rheumatology/kei024.
14. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001. 103(13). 1813-1818. doi: 10.1161/01.CIR.103.13.1813.
15. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M., Solomon D.H., Hernán M.A., Ridker P.M., Mozaffarian D. Systematic review and metaanalysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2011. 108(9). 1362-7130. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
16. Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J. et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2010. 49(2). 295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.
17. Macias I., Garcia-Perez S., Ruiz-Tudela M., Medina F., Chozas N., Girón-González J. Modification of pro- and antiinflammatory cytokines and vascular-related molecules by tumor necrosis factor- α blockade in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2005. 32(11). 2102-2108.
18. Shenoi S., Wallace C.A. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. *Pediatr. Drugs.* 2010. 12(6). 367-77. doi: 10.2165/11532610-000000000-00000.
19. Verstegen R.H.J., McMillan R., Feldman B.M., Ito S., Laxer R.M. Towards therapeutic drug monitoring of TNF inhibitors for children with juvenile idiopathic arthritis: a scoping review. *Rheumatology (Oxford).* 2020. 59(2). 386-397. doi: 10.1093/rheumatology/kez285.

Отримано/Received 14.01.2021

Рецензовано/Revised 01.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 08.02.2021 ■

Information about authors

Lyudmila Bogmat, MD, PhD, Professor, Head of the Department of cardiorheumatology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>

Viktoriiia Nikonova, PhD, Senior Research Fellow at the Department of cardiorheumatology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8269-6176>

Natalia Shevchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Department of Pediatrics 2, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>

Iryna Bessonova, PhD, Senior Research Fellow at the of cardiorheumatology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8473-8365>

L.F. Bogmat¹, V.V. Nikonova¹, N.S. Shevchenko^{1,2}, I.M. Bessonova^{1,2}

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

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

Features of coagulation system in children with juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. It is known that the hemostasis system, inflammation and innate immunity have a common evolutionary origin, which explains the pathogenetic aspects of the relationship between inflammation and disorders in the hemostasis system. When the immune response is disturbed (autoimmune diseases), the inflammation becomes chronic. Unlike thrombosis associated with injury, the inflammatory process can initiate thrombosis in an intact vessel. Therefore, the purpose of this study was to assess the state of the hemostasis system in children with juvenile idiopathic arthritis in the dynamics of observation. **Materials and methods.** Eighty-five children aged 8–18 years with juvenile idiopathic arthritis were examined in the dynamics of observation. The immunological activity of the disease, coagulogram parameters, functional state of the kidneys, blood lipids were studied. Statistical processing of the material was performed using Statgraphics 16.0 Centurion. **Results.** Analysis of the coagulogram in the group as a whole showed an increase in the level of D-dimer in the dynamics of observation ($p < 0.03$) against the background of constant use of basic therapy. As inflammation is the main connecting factor for atherosclerosis and thrombosis, the parameters of the hemostasis system were analyzed in the group with high total cholesterol. It was found that in the presence of atherogenic changes in the blood lipids, there were also signs of increased clot formation. The parameters of the coagulogram were studied in the group of patients

with signs of kidney damage. A probable increase in prothrombin time ($p < 0.05$) and a significant level of D-dimer in both the first and second studies were detected indicating a tendency to thrombosis in these children. According to some authors, methotrexate, which is most often used in the treatment of rheumatoid arthritis, leads to a significant reduction in the incidence of atherosclerosis and the total number of cardiovascular diseases. It was found that on the background of methotrexate therapy, there was an increase in the prothrombin index and the preservation of high levels of D-dimer. Treatment with tumor necrosis factor α inhibitors helps reduce the level of autoimmune inflammation. It was found that only in children who received combination therapy with methotrexate and tumor necrosis factor α blocker adalimumab, there was a probable decrease in the level of the main factor in thrombus formation, D-dimer ($p < 0.05$). **Conclusions.** In children with juvenile idiopathic arthritis, with the long-term course of the disease, there are early preclinical signs of thrombus formation. Monotherapy with methotrexate helps reduce autoimmune inflammation, but only the inclusion in the treatment measures of biologically active compounds prevents the further development of such life-threatening conditions as athero- and venous thrombosis.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; children; hemostasis system; basic therapy; immunobiological therapy

The role of vitamin D₃ and interleukin-6 in the pathogenesis of anemia of inflammation in children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract

Abstract. Background. The purpose was to study the pathophysiological relationship of vitamin D and interleukin-6 (IL-6) and its role in the development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract. **Materials and methods.** The content of 25(OH)D₃, IL-6, and ferritin was analyzed in 40 young children (average age 1.6 ± 0.4 years) by enzyme immunoassay. The basic group consisted of 20 children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract: 14 patients were diagnosed with acute bacterial bronchitis, and 6 children were diagnosed with pneumonia. Patients of the basic group were divided into two subgroups: the first group consisted of 10 children with anemia of inflammation, the second — 10 children with acute bacterial diseases of the respiratory tract without manifestations of anemia. The comparison group consisted of 10 children with iron deficiency anemia without manifestations of inflammatory respiratory diseases. Ten apparently healthy children represented the control group. **Results.** In the first subgroup of children, the level of 25(OH)D₃ was borderline (29.99 (28.1; 36.5) ng/ml), in the second subgroup, its insufficiency was observed (27.4 (26.1; 31.2) ng/ml). The level of 25(OH)D₃ was 1.3–1.6 times lower than the indicators of patients in the control group (43.0 (38.2; 47.0) ng/ml) ($p < 0.05$). The level of 25(OH)D₃ in the blood serum of children from the comparison group (38.0 (34.0; 41.0) ng/ml) did not differ from the data in the control group ($p > 0.05$), but compared to the basic group, it was significantly higher ($p < 0.05$). The analysis of the IL-6 content in the blood serum of children showed that in the first subgroup its level exceeded the values of the control group (5.63 (4.52; 5.74) pg/ml) ($p < 0.05$) but was statistically lower than the indices obtained in the second subgroup (6.63 (4.82; 8.93) pg/ml) ($p < 0.05$). At the same time, we did not find a statistically significant difference between the indices of the comparison and control groups ($p > 0.05$). When the level of vitamin D supply is below 30 ng/ml, the established relationships are violated and the deposition of iron worsens, which in turn creates conditions for the further vital activity of the pathogen. **Conclusions.** The course of acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory system in young children is characterized by a decrease in the level of vitamin D₃ in the blood serum whereby the content of pro-inflammatory cytokines negatively correlates with the level of vitamin D. The development of anemia of inflammation indicates a certain balance of pro- and anti-inflammatory factors in the pathogenesis of acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract in young children.

Keywords: young children; anemia of inflammation; vitamin D; interleukin-6

Introduction

Anemia of inflammation (AI) is a disease similar to iron deficiency anemia, which is characterized by a decrease in the level of iron in the blood serum, but it is distinct in a protective iron redistribution character [1]. Pro-inflammatory cytokines play the leading role in the pathogenesis of

the AI, which implement the immune defense mechanism to reduce the availability of iron for extracellular pathogens since the presence of iron creates favorable conditions for their growth and reproduction. Pro- and anti-inflammatory cytokines interfere with the iron uptake by erythroid precursors. At the same time, it promotes iron storage in

macrophages by stimulating the expression of ferritin [2]. Meanwhile, the literature data indicate that vitamin D promotes erythropoiesis by increasing the proliferation of erythroid precursors and reducing pro-inflammatory cytokines. Vitamin D can suppress hepcidin expression due to decreasing the level of pro-inflammatory cytokines through direct regulation of HAMP gene transcription. The decrease in pro-inflammatory cytokines and hepcidin can elevate the bioavailability of iron for erythropoiesis and hemoglobin synthesis by restoring iron recirculation, preventing iron sequestration in macrophages, and eliminating impaired iron absorption, thereby protecting against AI [3–5]. In addition to lowering pro-inflammatory cytokines, vitamin D supports erythropoiesis by increasing the proliferation of erythroid units (BFU-E) and synergizes with erythropoietin to further enhance the proliferation of erythroid progenitor cells [6, 7].

The purpose: to study the pathophysiological relationship of vitamin D and interleukin-6 (IL-6), and its role in the development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract.

Materials and methods

The study included 40 children aged 1 month to 3 years (the average age of patients was 1.6 ± 0.4 years). The basic group consisted of 20 children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory tract: 14 patients (70 %) were diagnosed with acute bronchitis, 6 (30 %) — with pneumonia. Taking into account the hematological picture, the basic group was divided into two subgroups. The first subgroup included 10 children with anemia of inflammation, which was determined 4–5 days after the onset of the disease. The second subgroup consisted of 10 children without anemia. Ten children with iron deficiency anemia without inflammatory manifestations represented the comparison group. The control group included 10 apparently healthy children. The observation groups were matched by the age and sex of the children. All patients who were enrolled in the study routinely received a vitamin D₃ supplement according to clinical protocols.

The content of IL-6, 25(OH)D₃, ferritin in blood serum was determined by enzyme immunoassay using commercial kits Human Interleukin 6 ELISA Kit (Elabscience Biotechnology Inc., USA), 25OH Vitamin D Total ELISA (DIAsource ImmunoAssays S.A., Belgium), Ferritin ELISA (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Germany).

The normality test was carried out by the Shapiro-Wilk test. We used the method of correlation analysis with the calculation of the Spearman's correlation coefficient. With uneven distribution of characters and a non-linear dependence, the median and quartiles were used (Me (Q25; Q75)). To assess the differences in indicators, the non-parametric Mann-Whitney U-test was calculated as a non-parametric analogue of the Student's criterion. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

All procedures performed in studies involving human participants were under the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or compa-

table ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants enrolled in the study. The full data set by children, their parents, and physician that support the findings of this study are not publicly available due to the restrictions of the ethics approval originally obtained.

Results and discussion

Based on the literature data indicating the important role of vitamin D and IL-6 in the pathogenesis of AI, we studied their content in children under observation. The results are shown in Fig. 1 and 2.

As can be seen from the data presented, the acute bacterial diseases of the respiratory system in young children occurred against the background of insufficient vitamin D supply, the content of which was 28.6 (26.6; 31.7) ng/ml. Taking into account the fact that the aforementioned vitamin is categorically necessary for the normal functioning of the immune system and given the anamnesis data, which indicated that all children included in the study were routinely administered prophylactic doses of the vitamin, a possible increased consumption of 25(OH)D₃ is likely to result from an infectious process. When further analyzing the data obtained, we drew attention to the different degree of vitamin D provision in two comparison subgroups. So, in the first subgroup of children the level of 25(OH)D₃ was borderline (29.99 (28.1; 36.5) ng/ml), while in the second subgroup, we registered its insufficiency (27.4 (26.1; 31.2) ng/ml). At the same time, the level of provision of 25(OH)D₃ was 1.3–1.6 times lower than the indicators of patients in the control group (43.0 (38.2; 47.0) ng/ml) ($p < 0.05$).

Comparing the results obtained in the comparison group, it was noted that the level of 25(OH)D₃ in blood se-

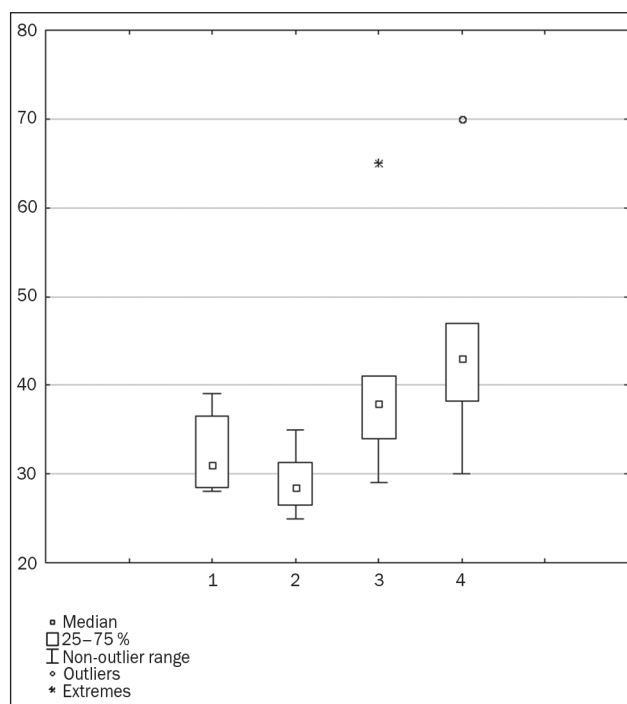


Figure 1. The content of 25(OH)D₃ in the blood serum in the study groups, ng/ml
Notes: 1 — the first subgroup; 2 — the second subgroup; 3 — comparison group; 4 — control group

rum (38.0 (34.0; 41.0) ng/ml) did not differ from the data in the control group ($p > 0.05$), but compared to the basic group it was significantly higher ($p < 0.05$).

Taking into account the numerous data on the role of IL-6 in the development of inflammation, we studied its content in the study groups.

The next stage of our work was to study the content of IL-6 in the blood serum, which has a pro-inflammatory orientation. As can be seen from the data in Fig. 2, the development of the inflammatory process in the respiratory tract was accompanied by an almost threefold increase in the content of IL-6 in the blood serum (6.13 (4.52; 8.93) pg/ml) ($p < 0.05$). The analysis of the IL-6 content in the blood serum of children from the observation groups, taking into account the characteristics of the subgroups, showed that in the first subgroup its level exceeded the indicators of the control group (5.63 (4.52; 5.74) pg/ml) ($p < 0.05$) but was statistically lower than the data obtained in the second subgroup (6.63 (4.82; 8.93) pg/ml) ($p < 0.05$).

At the same time, we did not find a statistically significant difference between the indices of the comparison and control groups ($p > 0.05$). Pro-inflammatory cytokines, among which IL-6 plays a central role, disrupt iron uptake by erythroid precursors and promote iron storage in macrophages by stimulating ferritin expression [2]. Our results are consistent with literature data, which established that IL-6 is a mediator responsible for increasing ferritin levels [9]. Decreased iron levels, accompanied by increased plasma ferritin and hepcidin levels, are characteristic of inflammatory anemia, while iron deficiency anemia is characterized by iron deficiency accompanied by low plasma ferritin and

hepcidin levels [1]. Iron deficiency and increased production and activation of leukocytes realize a protective function due to the production of erythrocytes and an increase in their survival. Leukocytosis and a decrease in iron content reduce the number of erythroid precursors, and the activation of macrophages shortens the life span of erythrocytes. The long life expectancy of erythrocytes mitigates the effects of decreased erythropoiesis during most acute infections [1].

Zittermann A. et al. described the vitamin D-induced enhancement of the destruction of pathogens by mediators of antibacterial activity — neutrophils and α -defensins [10]. Probably, the level of vitamin D determined by us allows ensuring the implementation of its physiological functions in the body, however, presumably, its content is insufficient for the implementation of an immune response at the local level in the fight against pathogens. These results are consistent with the proposed mechanisms underlying the relationship between the concentration of vitamin D and the development of AI, the main pathogenetic link of which is the dysregulation of iron due to the sequestration of iron in the cells of the reticuloendothelial system as a result of the action of pro-inflammatory markers [8].

Previously, we studied the data concerning the level of ferritin in patients of the study groups, and observed its increase in the first subgroup by 1.6 times compared with the control group ($p < 0.05$) (56.51 (48.0; 63.0) and 29.0 (16.0; 50.0) ng/ml, respectively) and 1.5 times versus the comparison group (43.51 (23.0; 48.0) ng/ml) ($p < 0.05$) [11].

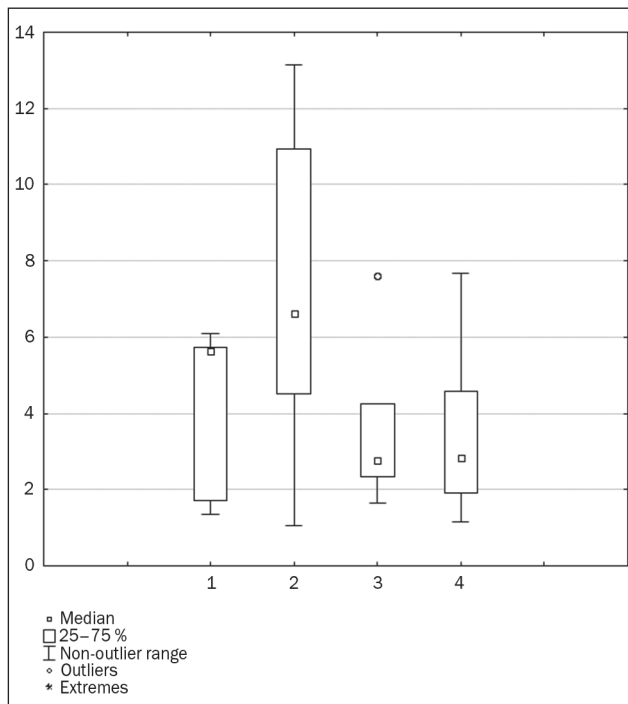


Figure 2. The content of IL-6 in the blood serum in the study groups, pg/ml

Notes: 1 — the first subgroup; 2 — the second subgroup; 3 — comparison group; 4 — control group

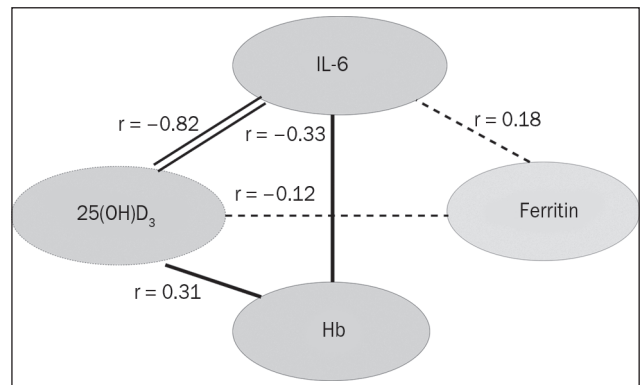


Figure 3. Correlation at the level of 25(OH)D₃ ≤ 30 ng/ml

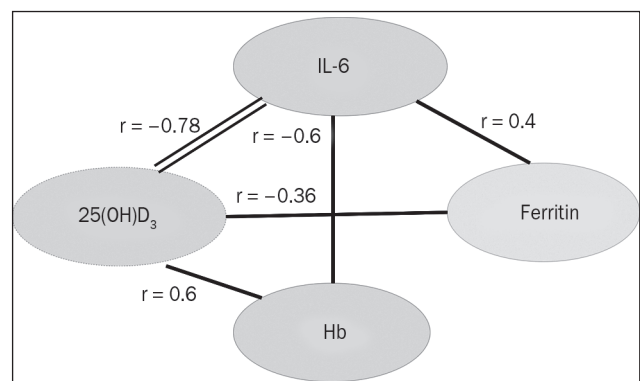


Figure 4. Correlation at the level of 25(OH)D₃ ≥ 30 ng/ml

Taking into account the fact that AI is protective and based on the above literature data, we studied the relationship of vitamin D (depending on its level), interleukin-6, ferritin, and hemoglobin.

These data make it clear that when the level of vitamin D supply is below 30 ng/ml, the established relationships are violated and the deposition of iron worsens, which in turn creates conditions for the further vital activity of the pathogen. It should be noted that the studies by Bacchetta J. et al. demonstrated that *in vivo* vitamin D supplementation was predominantly accompanied by a decrease in serum ferritin levels [3]. The ultimate significance of this is not well understood but may reflect a generalized anti-inflammatory response due to an increased vitamin D concentration in the body. In turn, Bacchetta J. et al. showed that an increase in the concentration of vitamin D in the body affects the expression of hepcidin by reducing the circulation of the pro-inflammatory cytokine IL-6 [3].

Conclusions

1. The course of acute bacterial respiratory diseases in young children is characterized by a decrease in the level of vitamin D₃ in the blood serum, in which the level of pro-inflammatory cytokines negatively correlates with the level of vitamin D.

2. The development of anemia of inflammation indicates a certain balance of pro- and anti-inflammatory factors in the pathogenesis of acute bacterial respiratory diseases in young children.

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

References

1. Ganz T. Anemia of Inflammation. *The New England Journal of Medicine*. 2019. 381. 1148-1157. doi: 10.1056/nejmra1804281.
2. Arezes J., Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2015. 37(1). 92-98. doi: 10.1111/ijlh.12358.

3. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L., Chun R.F., Lisse T.S. et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014. 25. 564-572. doi: 10.1681/asn.2013040355.

4. Zughaier S.M., Alvarez J.A., Sloan J.H., Konrad R.J., Tangpricha V. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. 2014. 1. 19-25. doi: 10.1016/j.jcte.2014.01.003.

5. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2014. 28. 671-681. doi: 10.1371/journal.pone.0093283.

6. Alon D.B., Chaimovitz C., Dvilansky A. Novel role of 1,25(OH)₂D₃ in induction of erythroid progenitor cell proliferation. *Experimental Hematology*. 2002. 30. 403-409. doi: 10.1016/s0301-472x(02)00789-0.

7. Aucella F., Scalzulli R.P., Gatta G. Calcitriol increases burst-forming unit-erythroid proliferation in chronic renal failure. A synergistic effect with r-HuEpo. *Nephron Clinical Practice*. 2003. 95. 121-127. doi: 10.1159/000074837.

8. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019. 133(1). 40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.

9. Teke H.U., Cansu D.U., Yildiz P., Temiz G., Bal C. Clinical significance of serum IL-6, TNF-α, Hepcidin, and EPO levels in anaemia of chronic disease and iron deficiency anaemia: The laboratory indicators for anaemia. *Biomedical Research*. 2017. 28(6). 2704-2710.

10. Zittermann A., Pilz S., Hoffmann H., Marz W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *European Journal of Medical Research*. 2016. 21. 14. doi: 10.1186/s40001-016-0208-y.

11. Lezhenko H.O., Pogribna A.O. The role of hepcidin in the pathogenetic mechanisms of anemia of inflammation development in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory system. *Zaporozhye Medical Journal*. 2020. 22(4). 473-478. doi: 10.14739/2310-1210.2020.4.208356.

12. Wang F.D., Zhou D.B., Li S.L., Wang X., Zhang J.P., Duan M.H. Effect of recombinant human erythropoietin on hepcidin mRNA expression in patients with multiple myeloma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2011. 19(2). 390-394.

Received 08.01.2021

Revised 26.01.2021

Accepted 01.02.2021 ■

Information about authors

Lezhenko H.O., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: genalezh@gmail.com
Pogribna A.O., PhD-student, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: a.pogrebnaia@gmail.com

Леженко Г.О., Погрибна А.О.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Роль вітаміну D₃ й інтерлейкіну-6 в патогенезі анемії запалення в дітей із гострими запальними бактеріальними захворюваннями респіраторного тракту

Резюме. Мета: вивчити патофізіологічний взаємозв'язок вітаміну D та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), а також їх роль у розвитку анемії запалення в дітей раннього віку із гострими запальними бактеріальними захворюваннями органів дихання. **Матеріали та методи.** Визначили вміст 25(OH)D₃, ІЛ-6 та феритину в 40 дітей раннього віку (середній вік 1,6 ± 0,4 року) методом імуноферментного аналізу. Основну групу

становили 20 дітей із гострими запальними бактеріальними захворюваннями респіраторного тракту, серед яких у 14 пацієнтів був діагностований гострий бактеріальний бронхіт, а у 6 дітей — пневмонія. Пацієнти основної групи були розділені на дві підгрупи: перша включала 10 дітей з анемією запалення, друга — 10 дітей з гострими бактеріальними захворюваннями респіраторного тракту без проявів анемії. Групу порів-

няння становили 10 дітей із залізодефіцитною анемією без проявів запальних захворювань органів дихання. Контрольна група представлена 10 умовно здоровими дітьми. **Результати.** У першій підгрупі дітей виявлено рівень 25(OH)D₃ на нижній межі норми (29,99 (28,1; 36,5) нг/мл), у другій підгрупі спостерігалася його недостатність (27,4 (26,1; 31,2) нг/мл). Рівень забезпеченості 25(OH)D₃ був нижчим в 1,3–1,6 раза порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи (43,0 (38,2; 47,0) нг/мл) ($p < 0,05$). Рівень 25(OH)D₃ в сироватці крові дітей з групи порівняння (38,0 (34,0; 41,0) нг/мл) не відрізнявся від даних контрольної групи ($p > 0,05$), але щодо основної групи був вірогідно вищим ($p < 0,05$). Аналіз умісту ІЛ-6 в сироватці крові дітей показав, що в першій підгрупі його рівень перевищував показники контрольної групи (5,63 (4,52; 5,74) пг/мл) ($p < 0,05$), але був статистично нижчим за дані, отримані в другій підгрупі (6,63 (4,82; 8,93) пг/мл) ($p < 0,05$).

У той же час ми не виявили статистично значущої різниці між показниками груп порівняння і контролю ($p > 0,05$). При рівні забезпеченості вітаміном D нижче 30 нг/мл спостерігалася порушення встановлених взаємозв'язків та погіршення депонування заліза, що, у свою чергу, формує умови для подальшої життєдіяльності патогена. **Висновки.** Перебіг гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання в дітей раннього віку характеризується зниженням рівня вітаміну D у сироватці крові, при якому вміст прозапальних цитокінів негативно корелює з рівнем вітаміну D. Розвиток анемії запалення свідчить про певний баланс протапротизапальних факторів у патогенезі гострих запальних бактеріальних захворювань органів дихання в дітей раннього віку.

Ключові слова: діти раннього віку; анемія запалення; вітамін D; інтерлейкін-6

ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ

стимулює пам'ять і навчання,
підвищує фізичну працездатність¹

ЗАСПОКОЮЄ

усуває психоемоційне
напруження,
тривожність, страх¹

НЕ БУДЬ «ОВОЧЕМ»!



Біфрен® – ПРАЦЮЙ СПОКІЙНО ТА ЕФЕКТИВНО

Тривожно-невротичні стани, хронічна втома²:
1–2 капс. 3 р/день 2–3 тижні¹

Запаморочення³:
1 капс. 3 р/день 12 днів¹

1. Інструкція із застосування ЛЗ Біфрен, Р.П. № UA/12087/01/01.

2. В якості клінічного прояву астеничного розладу.
3. Запаморочення при дисфункціях вестибулярного апарату судинного та травматичного генезу.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату БІФРЕН.

Склад. Діюча речовина: фенібут. 1 капсула містить фенібуту 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори та ноотропні засоби. Код АТС N06B X. **Фармакологічні властивості.** Біфрен® є похідним γ-аміномасляної кислоти та фенілетиламіну. Домінуючою є його антигіпоксична та антиамнестична дія. Має транквілізуючі властивості, стимулює пам'ять і навчання, підвищує фізичну працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон; подовжує та посилює дію снодійних, наркотичних, нейролептичних і протисудомних

засобів. **Показання.** Астеничні та тривожно-невротичні стани (емоційна лабільність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги), неспокій, страх, тривожність, невроз нав'язливих станів; у дітей – заїкання, енурез, тики; у людей літнього віку – безсоння, нічний неспокій. Профілактика стресових станів, перед операціями або болічними діагностичними дослідженнями. Як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому при алкоголізмі. Призначати також при хворобі Мен'єра, запамороченнях, пов'язаних із дисфункцією вестибулярного апарату, для профілактики захитування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гостра ниркова недостатність. Дитячий вік до 11 років.

Побічні реакції. З боку нервової системи: сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози вираженість побічної дії зменшується). З боку шлунково-кишкового тракту: нудота

(на початку лікування), блювання, діарея, біль в епігастральній ділянці. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ТОВ «Фарма Старт». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції до лікарського засобу. Р.П. № UA/12087/01/01
UA-BIFR-PUB-092020-025

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

УДК 616.89-008.441.1-07-08

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Берегела О.В.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,
м. Київ, Україна

Тривожно-невротичні розлади в дитячому віці: класифікація, діагностика й можливості терапії

Резюме. У даній роботі розглядаються патогенез і причини зростання поширеності тривожних розладів і невротичних станів у дітей, підходи до менеджменту пацієнтів, роль фармакологічних і нефармакологічних методів корекції таких розладів. Окрема увага приділена визначенню й діагностиці окремих нозологічних форм тривожних розладів у дітей. Також наведені результати власного клінічного спостереження дітей з невротичними станами, тривожними розладами й порушеннями сну й використання сучасної фармакотерапії в корекції цих порушень.

Ключові слова: тривожний розлад і невротичний стан; obsесивно-компульсивний розлад; конверсійний розлад; соціальна фобія; панічний розлад; заїкання; синаптична пластичність; фенібут; шкала PAS

Вступ

Протягом останніх десятиліть значну увагу наукової спільноти привертають стрімко зростаючі в дитячій популяції тривожні розлади й невротичні стани [1]. Дана патологія вийшла на провідне місце у 2020 році через підвищений рівень стресу в суспільстві, що розвинувся у зв'язку з глобальною пандемією інфекції, викликаній коронавірусом, — COVID-19, і значною кількістю спровокованих нею суспільних обмежень. Оскільки діти є однією з найбільш вразливих до дії стресових факторів верств населення, такі явища, як вимушена тривала ізоляція під час локдауну, перехід на дистанційне навчання, дистанційна робота батьків, вимушене носіння захисних масок і дотримання соціальної ізоляції в громадських місцях, страх захворіти на коронавірусну інфекцію і страх хвороби близьких, стали провідними чинниками формування низки тривожних і невротичних розладів у дітей [2, 3].

Якщо порівняно нещодавно ці стани вважалися малопоширеними й порівняно легкими в дитячому віці, то на сьогодні їх небезпека і вплив на якість життя дітей і їх родин виявилися недооціненими. На даний час тривожні й невротичні розлади залишаються однією з найменш вивчених і найбільш складних проблем

сучасної дитячої неврології, що обумовлено як зростанням їх поширеності в усіх країнах світу, складністю диференціальної діагностики, так і неоднозначністю стратегій лікування.

Тривога є емоційним станом, що супроводжується очікуванням небезпечної або негативної події. Тому при бесіді з тривожною дитиною важливо переконати в тому, що її емоційний стан і поведінка пов'язані з очікуванням якоїсь загрози. Наприклад, дитина може відмовлятися виходити на вулицю або ходити до школи, що може бути пов'язане зі страхом зараження інфекційною хворобою. У даному випадку стан дитини обумовлений неадекватним сприйняттям конкретної загрози. При тривожних розладах буде спостерігатися постійне передчуття загрози, що може набувати форм неспокою, нав'язливих роздумів, тривожного уникнення певних ситуацій або негативних думок. Крім емоційних і поведінкових симптомів, тривожні діти часто скаржаться на цілу низку фізичних проявів, які є наслідком підвищеного збудження вегетативної нервової системи: головний біль, болі в животі, нудоту, блювання, діарею, запори, м'язові болі й спазми. Характерними є порушення нічного сну у вигляді труднощів із засинанням або частих пробуджень (інсомнії),

жахливі сновидіння, парасомнії (сноходіння, сноговоріння, нічні терори), рухові розлади під час сну [4–6].

У рамках тривожних розладів у дітей можна виділити декілька окремих нозологічних форм [4]:

- тривожний розлад, викликаний страхом перед розлукою, — страх або неспокій з приводу того, що з людиною, до якої дитина прив'язана, станеться щось погане;

- генералізований тривожний розлад — схильність до неспокою через широкий діапазон страхів, що станеться щось негативне;

- соціальна фобія — страх та уникання соціальних контактів через очікувану негативну оцінку оточуючих;

- специфічні фобії — страхи щодо тварин, комах, темряви, клоунів, голосних звуків (грози), чужих людей, злодіїв, крові, шприців, ін'єкцій тощо;

- панічний розлад — страх раптових панічних атак, що супроводжуються соматичними симптомами (нестача повітря, серцебиття, пітливість) і страхом смерті або втрати свідомості;

- агорафобія — страх та уникання ситуацій і місць, з яких неможливо швидко вибратися (натопт, громадські заклади й транспорт, кінотеатри тощо).

Справжній панічний розлад та агорафобія рідко зустрічаються в дітей дошкільного й молодшого шкільного віку й характерні переважно для підлітків [4].

Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) є одним з найбільш частих у спектрі неврологічних захворювань у дітей і підлітків. За різними даними, його поширеність становить 1–4 % усієї популяції [7]. У даний час ОКР визначається Діагностичним і статистичним керівництвом психічних розладів Американської психіатричної асоціації 5-го видання (DSM-5) як стан, що проявляється нав'язливими ірраціональними думками, потягами чи ідеями (обсесії) в поєднанні з нав'язливою поведінкою, ритуалами (компульсії), які дитина змушена повторювати з метою зменшення тривоги. Зазначені симптоми обов'язково мають негативний вплив на якість життя й часто поєднуються з іншими нервово-психічними розладами [8]. Психологічні переживання при цьому сфокусовані на очікуванні певної загрози чи небезпеки (наприклад, зараження інфекційною хворобою), а ритуальна поведінка дозволяє сконцентруватися на відчутті запобігання цій загрозі або її відвернення (наприклад, миття рук, обробка речей антисептиком) [9].

Інші симптоми ОКР можуть включати імпульсивність, епізоди люті, агресивну поведінку й нав'язливі звички, пов'язані з вживанням їжі при розладах харчування. Часто виникають різноманітні страхи, що стосуються гігієни, забруднення, чистоти, дотримання одноманітності в розміщенні побутових речей у певному порядку, ритуали при вдяганні й виконанні повсякденних справ [4, 8, 9].

ОКР — це хронічний стан, який вражає людей з раннього дитинства і до дорослого віку й має властивості спектра розладів, до яких належать як певні обсесивно-компульсивні риси, так і явний ОКР. ОКР часто залишається недіагностованим тривалий час, і нерідко діти нашоувуються на нерозуміння їх патологічної поведінки з боку батьків, членів родини й однолітків [10].

З тривогою у дітей пов'язана ціла низка властивостей темпераменту, у тому числі: поведінкова загальмованість, замкнутість, сором'язливість і боязливість. У дітей з вираженою загальмованістю в ранньому віці в подальшому відзначається високий ризик виникнення тривожних розладів [11].

До найбільш частих ознак загальмованості у віці 2–5 років належать [4]:

- занурення в себе в нових ситуаціях;

- нерішучість при встановленні контактів з новими людьми або однолітками;

- непривітність;

- труднощі з сепарацією від об'єкта прив'язаності;

- мовчазність;

- уникнення зорового контакту, погляд у сторону;

- небажання досліджувати нові ситуації.

Стиль виховання тривожних дітей зазвичай характеризується надмірною опікою, нав'язливістю з боку батьків, рідше — негативізмом. На думку дослідників, загальмовані діти здатні провокувати своїх батьків на гіперопіку, що, у свою чергу, викликає в дітей надмірну тривогу. Висловлювалися припущення, що тривожні батьки підвищують ризик тривоги у своїх дітей шляхом моделювання своїх власних страхів і стратегій вирішення проблем [4].

Одним із специфічних стресових факторів, що можуть відігравати значну роль у розвитку невротичних станів, є булінг (цькування) й глузування. Тривожні діти частіше піддаються знущанням і глузуванню з боку однолітків, ними часто нехтують, і вони рідше приймаються в колектив однолітками. У даному випадку також складно встановити напрям причинно-наслідкового зв'язку, але існує висока ймовірність, що тривожні діти більш часто піддаються цькуванню з боку однолітків [12].

Розлади адаптації формуються, коли психогенний чинник має підгострий, але пролонгований характер (зміна місця проживання, садочка, школи, розлучення батьків тощо). У клінічній структурі переважає депресивний синдром на астенічному фоні. Зниження настрою, емоційна лабільність, туга й плаксивість, як правило, нетривалі й неглибокі, слабо виражені соматовегетативні симптоми. На відміну від тяжкої ендогенної депресії стан дітей погіршується у вечірні години. Характерними є дифузні іпохондричні й астенічні скарги, сльозливість, порушення сну із частим прокиданням. У ці проміжки з'являється тривога, виникають серцебиття, страхи, побоювання за своє життя або суїцидальні думки з тенденцією до самоушкоджуючої поведінки [13].

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) являє собою сукупність симптомів, таких як підвищене збудження (нервозність), нав'язливі думки й флешбеки (наприклад, відчуття напруги при нагадуванні про травму), відчуженість (наприклад, неможливість згадати важливі аспекти психотравмуючої події, апатія і втрата інтересу до життя), реакції уникнення, що виникли після важкої (такої, що загрожувала життю) події [14, 13]. Незважаючи на те, що багато дітей в нашій державі переживали небезпечні для життя події, окре-

ма пов'язані з бойовими діями на Донбасі, ПТСР у дітей діагностується відносно рідко.

Дисоціативний (конверсійний) розлад є найтяжчою реакцією на гостру психотравмуючу подію. У клінічній картині виділяють три головні симптомокомплекси: рухові, сенсорні й вегетативні порушення. Рухові розлади представлені гіперкінезією або акінезією. Гіперкінези бувають різноманітними: грубий ритмічний тремор голови й кінцівок, тики, хореоформні посипування, блефароспазм, глосолабільний спазм тощо. Акінезії спостерігаються у вигляді істеричного парезу й паралічу. Їх перебіг відбувається за типом моно-, парепарезу, рідко — геміпарезу й плегії. Вони можуть імітувати центральні спастичні й периферичні м'язові паралічі. Класичними є порушення ходи — абазія або неможливість стояти — астазія. При цьому тонує м'язів, сила й об'єм рухів у кінцівках зберігаються в положенні лежачи. Відносно рідко спостерігаються втрата голосу — афонія, параліч язика, м'язів шиї, кінцівок, істеричні контрактури. Локалізація істеричних паралічів не збігається з топографією нервів; не буває патологічних рефлексів. Одним з характерних істеричних проявів є напади занепокоєння. Хворий кидається, кричить, благає про допомогу, іноді намагається бігти без будь-якої мети. У рідкісних випадках у відповідь на раптові й сильні психотравмуючі дії настає так званий емоційний параліч: тривала апатія з байдужим ставленням до загрозливої ситуації та індіферентна реєстрація того, що відбувається навколо [13].

Особливою формою конверсійного розладу є так званий синдром Мюнхгаузена (імітуючий розлад), що належить до межової психічної патології, являючи собою одну з форм розладу особистості і її поведінки, коли індивід звертається до лікаря з приводу соматичних симптомів — або уявних, або викликаних навмисно, і стверджує, що вони є ознаками реального патологічного стану. Однак суть полягає не в тому, щоб отримати матеріальну вигоду. Основною метою життя таких пацієнтів є госпіталізація, причому процес лікування й перебування в лікарні для них важливіший, ніж результат. Відзначено, що подібні стани можуть виникати після реального соматичного захворювання, втрати близької людини, унаслідок самотності. Таким особистостям властиві порушення самооцінки, управління собою, у них сильна потреба в залежності, а при серйозному розчаруванні можливий відхід у світ фантазій [15].

Заїкання, що також має назву логоневрозу або розладу плавності мовлення дитячого віку, — це порушення мовлення, при якому дитина може повторювати або подовжувати слово, склад, приголосний або голосний звук. Діти, які заїкаються, знають, що хочуть сказати, але не можуть швидко й плавно це зробити. Під час розмови можуть з'являтися паузи, коли дитина доходить до проблемного слова або звука [16].

Заїкання в дітей раннього віку буває нормальним етапом розвитку мовлення, коли мовленнєві навички недостатньо розвинені, щоб встигати за тим, що дитина хоче сказати. Від заїкання страждають приблизно 5 % дітей, більшість з яких переростають це пору-

шення, і 1 % дорослих. Іноді заїкання стає хронічним і зберігається в старшому віці. Тоді це може впливати на самооцінку й спілкування з оточуючими.

Серед великих людей, які заїкалися, були Мойсей, Демосфен, Льюїс Керролл, Сомерсет Моєм, Вінстон Черчілль, Георг VI, Брюс Вільліс, актриса Емілі Блант.

Симптоми заїкання можуть включати:

- труднощі з початком слова, фрази або речення;
- подовження слів або звуків у слові;
- повторення слів або звуків у слові;
- паузи при вимові слів (розірвані слова) або речень;

— вставляння додаткових слів, таких як «м-м-м», при переході до наступного слова;

- напруження або гримаси перед вимовою слова;
- тривога перед спілкуванням;
- проблеми зі спілкуванням.

Заїкання може супроводжуватися:

- кліпанням очима;
- тремором губ або щелепи;
- тиками м'язів обличчя;
- посмикуванням головою;
- стисканням кулаків.

Заїкання може посилюватися, коли дитина збуджена, втомлена або перебуває в стані стресу або коли вона почуває себе ніяково, поспішає або знаходиться під впливом соціального тиску. Такі ситуації, як відповідь на уроці або спілкування з незнайомими людьми, можуть бути особливо стресовими для дітей із заїканням. Зазвичай заїкання минає, коли діти розмовляють самі із собою, співають або спілкуються в спокійних умовах.

Раніше розвиток заїкання помилково пов'язували з дефектами мовлення й голосового апарату, тривогою, психічною травмою, «переляком» або дефектами виховання. Протягом останніх двох десятиліть дослідження показали, що основні причини заїкання пов'язані з порушеннями нейромедіаторних систем і рецепторів у мозку.

Основні дослідження сконцентровані на вивченні ролі дофаміну — нейромедіатора, що регулює емоції і точні рухи, необхідні для розбірливого мовлення. Оскільки високі рівні дофаміну в мозку пов'язані з появою заїкання, ліки, що повинні лікувати це порушення, націлені на рецептори дофаміну. Відомо, що люди з певною версією гена рецептора D2, який збільшує активність дофаміну, з більшою імовірністю страждають від заїкання [17].

Стандартне МРТ-обстеження зазвичай не виявляє змін у мозку дітей із заїканням. Припускають, що порушення лежать на рівні зв'язків між різними частинами мозку. Наприклад, у лівій півкулі мозку люди, які заїкаються, часто мають більш слабкі зв'язки між центрами слуху й експресивного мовлення (Брока). Також виявлені структурні відмінності в мозолистому тілі, що вказує на порушення міжпівкульної взаємодії [16, 17].

Ці дані вказують на те, що заїкання може бути результатом невеликих затримок у комунікації між частинами мозку. Процес мовлення особливо страждає від таких затримок, тому що його потрібно координувати з

блискавичною швидкістю. У дітей, які припиняють заїкатися, зв'язки між ділянками слуху й мовленнєвими рухами із часом посилюються. Але цього не відбувається з дітьми, які продовжують заїкатися.

Також виявлений зв'язок між заїканням і роботою складних нейронних мереж. У мозку є так звана мережа пасивного режиму роботи мозку (default mode network) — це кілька взаємодіючих ділянок головного мозку, активних у стані, коли людина не зайнята виконанням будь-якого завдання. При заїканні ця мережа починає втручатися в роботу мереж, відповідальних за увагу й точні рухи, і тим самим уповільнює мовлення.

Ці зміни в розвитку й структурі мозку можуть бути генетично детермінованими. Згідно з даними статистики, у чоловіків із заїканням ймовірність появи сина з мовленнєвими порушеннями становить 22 %, тоді як для жінок така ймовірність становить 36 %. Мутації в чотирьох генах — GNPTAB, GNPTG і NAGPA і AP4E1 — лежать в основі кожного п'ятого випадку заїкання [18].

GNPTAB, GNPTG і NAGPA є генами, відповідальними за правильну роботу лізосом — структур, що виконують функцію внутрішньоклітинного перетравлювання великих молекул. В осіб з мутаціями цих генів відзначається зменшення кількості астроцитів у мозолистому тілі. Обмеження кількості астроцитів незначно уповільнює комунікацію між півкулями мозку, що помітно не тільки щодо мовлення, але й щодо розвитку моторики.

Поглиблене медичне обстеження показане у випадках, якщо заїкання:

- триває понад 6 міс.;
- поєднується з іншими порушеннями мовлення, поведінки, загальної моторики або тиками;
- посилюється зі зростанням дитини;
- супроводжується м'язовими спазмами обличчя;
- впливає на навчання або спілкування в школі;
- викликає тривогу, страх і уникнення спілкування.

Лікування заїкання має бути комплексним і передбачає логопедичну корекцію, когнітивно-поведінкову психотерапію і, у тяжких випадках, медикаментозну терапію або застосування електронних пристроїв для покращання швидкості мовлення. Зокрема, розроблений препарат екопіпам, який вибірково блокує дію дофаміну на рецепторах D1, не зачіпаючи рецептори D2, отже, викликаючи менше побічних ефектів, ніж антипсихотичні препарати, такі як оланзапін або рисперидон [17].

В основі розвитку тривожних, невротичних і тикозних розладів у дітей лежать порушення синаптичної пластичності, що викликаються дисбалансом збудження й гальмування в незрілому мозку, який розвивається. Відомо, що зміни в гальмівній трансмісії впливають на пізнавальні процеси й навчання, порушуючи їх нормальний розвиток. Для нормального функціонування мозку важливе значення має баланс між збудливими й гальмівними нейромедіаторами. Порушення співвідношення між гальмуючим нейротрансмітером — гамма-аміномасляною кислотою (ГАМК) і збуджуючими — глутаматом і аспартатом є одним з механізмів

розвитку тривожних розладів. Пригнічення ГАМКергічних синапсів призводить до порушення контролю ГАМК над іонно-електролітною рівновагою з подальшим формуванням стійкого синаптичного потенціалу деполаризації. Формування стійкої деполаризації призводить до наростання процесу збудження нейронів. Порушення балансу між системами збудження й гальмування, зокрема у вигляді зменшення концентрації ГАМК, призводить до розвитку серйозних патологічних зрушень у центральній нервовій системі (ЦНС) [19, 20].

Тому одним з кардинальних напрямків лікування тривожно-невротичних розладів у дітей є застосування ГАМКергічних препаратів, що сприяють відновленню балансу в системі збудження-гальмування в ЦНС і нормалізації концентрації ГАМК [20–22].

Лікування невротичних і тривожних розладів у дітей передбачає в більшості випадків поєднання психотерапії і психоосвіти родини з призначенням фармакологічної терапії. Альтернативою антидепресантам із групи селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну в амбулаторній практиці є призначення препаратів ГАМКергічної дії, що потенціюють дію ГАМК у мозку й нормалізують баланс нейромедіаторів. Як відомо, ГАМК у чистому вигляді не розчиняється у жирах, що знижує її надходження до мозку. Для кращого проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр, а відповідно, для кращого проникнення в речовину мозку необхідно було приєднати до молекули ГАМК розчинний у жирах радикал.

Таку формулу ГАМК має молекула фенібут, що являє собою бета-феніл-гамма-аміномасляну кислоту. Ця сполука полегшує передачу імпульсів у ЦНС шляхом безпосереднього впливу на ГАМКергічні рецептори й використовується як антигіпоксанти та антиамнестичний засіб; має властивості денного транквілізатора, зменшує вираженість когнітивних розладів, тривоги, страху, нормалізує сон, покращує фізичну й розумову діяльність, має властивості потенціювати дію антиконвульсантів.

З огляду на широту спектру клінічної дії, а також високу безпечність фенібуту у багатьох випадках є засобом вибору в дитячій психоневрології. Препарат застосовують при логоневрозах, тиках функціонального й органічного походження в дітей, тривожних та астеничних станах при неврозах і психопатіях, порушеннях сну, розладах поведінки у дітей з РАС.

Метою дослідження було визначення ефективності молекули фенібуту (бета-феніл-гамма-аміномасляна кислота) у капсулах по 250 мг щодо зменшення вираженості клінічних проявів у дітей з неврозоподібними станами, тривожними розладами й порушеннями сну.

Матеріали та методи

Під час дослідження було обстежено 35 дітей віком від 6 до 12 років. Серед них були 21 хлопчик і 14 дівчат, які перебували на обстеженні й лікуванні у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені

академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Усім дітям було встановлено діагноз неврозоподібного стану на підставі клінічного огляду й консультації психолога, результатів шкали SCAS (Spence Children's Anxiety Scale), що застосовується для діагностики дитячої тривожності.

Дослідження проводилося згідно з принципами біоетики й деонтології і було узгоджене з локальною етичною комісією.

Усім дітям було проведено комплексне обстеження, яке включало збір анамнезу з уточненням особливостей перебігу пре- і перинатального періоду, клініко-неврологічне обстеження, оцінювання за шкалою тривожності для дітей дошкільного віку PAS (The Preschool Anxiety Scale), електроенцефалографію.

Усі діти були розділені на 2 групи залежно від методу лікування, що застосовувався. Дітям 1-ї групи (20 дітей) призначався фенібут у капсулах у дозі 250 мг 1 раз на день протягом 1 місяця в поєднанні з когнітивно-поведінковою психотерапією (10 сеансів). Групу порівняння становили 15 дітей, які отримували лише когнітивно-поведінкову психотерапію.

Результати лікування оцінювалися за допомогою шкали тривожності PAS після закінчення курсу лікування. Шкала PAS складається з 28 тверджень, кожне з яких вимагає від батьків відповіді про те, наскільки ситуація, описана в ньому, справедлива для їх дитини. Те, як часто вони стикаються з подібними ситуаціями, батьки оцінюють за 5-бальною шкалою в діапазоні від 0 (немає, ніколи не буває) до 4 балів (так, майже завжди). За підсумками оцінки батьками 28 тверджень підраховується загальний бал, що відображає ступінь тривожності дитини в цілому, а також бали за 5 субшкалами, кожна з яких репрезентує конкретний аспект тривожності: генералізована тривога, соціальна тривожність, obsесивно-компульсивний розлад, страх перед тілесними ушкодженнями і сепараційна тривога.

Результати

Для оцінки ефективності лікування використовувалася шкала тривожності для дітей дошкільного віку PAS (The Preschool Anxiety Scale), що складається з 5 субшквал:

- 1) генералізована тривога;
- 2) соціальна тривожність;

- 3) obsесивно-компульсивний розлад;
- 4) страх перед тілесними ушкодженнями;
- 5) сепараційна тривога.

Оцінювання проводилося двічі — до початку лікування та після.

Клінічні результати проведеного лікування наведені в табл. 1.

У табл. 1 наочно подані середні показники балів за окремими субшкалами.

Помітно, що суттєвих відмінностей за окремими субшкалами тривожності й за загальним балом між основною групою і групою спостереження в середніх показниках до початку лікування не відмічалось. У дітей основної групи, які отримували фенібут протягом 1 місяця в поєднанні з психотерапією, відмічалось зниження загального рівня тривожності після курсу лікування на 40,4 %. У той же час у групі порівняння, у якій діти отримували лише психотерапію, загальний рівень тривожності знизився на 19,3 %. У дітей першої групи ми відмічали виражене зменшення тривоги, дратівливості, емоційної лабільності, гіперактивності й стереотипної поведінки, нормалізацію засинання й нічного сну. Також у дітей даної групи відмічалось покращення мовлення й комунікативних функцій, збільшення інтересу до занять, покращення пам'яті й концентрації уваги, мовних і когнітивних функцій.

Висновки

Призначення препарату ГАМКергічної дії фенібут (бета-феніл-гамма-аміномасляна кислота) у капсулах по 250 мг у дітей з тривожними й невротичними станами призводить до покращення якості життя завдяки швидкій нормалізації емоційної і поведінкової сфери. Дітям з переважанням у симптомокомплексі тривоги, дратівливості, гіперактивності, стереотипної поведінки, порушень нічного сну рекомендоване застосування фенібуту в складі комплексної терапії з включенням психотерапевтичних методів. У дітей даної групи відмічається виражене зменшення тривоги, дратівливості, емоційної лабільності й гіперактивності, препарат сприяє покращенню життєвого тону, збільшенню інтересу до занять, покращенню пам'яті й концентрації уваги, мовних і когнітивних функцій. Нормалізація засинання й покращення нічного сну відмічається протягом 1 місяця прийому фенібуту.

Таблиця 1. Результати лікування обстежених дітей, Mean (SD)

Субшкала	До лікування		Після лікування	
	Основна група (n = 20)	Група порівняння (n = 15)	Основна група (n = 20)	Група порівняння (n = 15)
Генералізована тривога	4,24 (1,25)	4,26 (1,24)	2,04 (2,51)	3,15 (2,57)
Соціальна тривожність	5,27 (1,65)	5,42 (1,47)	2,29 (4,02)	4,66 (3,74)
Obsесивно-компульсивний розлад	3,03 (1,74)	3,28 (1,15)	1,09 (1,75)	2,83 (2,08)
Страх перед тілесними ушкодженнями	4,46 (1,26)	4,54 (1,81)	3,92 (4,60)	3,51 (4,37)
Сепараційна тривога	4,77 (1,17)	4,12 (1,48)	2,29 (2,58)	3,73 (2,85)
Загальний бал	26,27 (7,87)	25,12 (8,79)	15,65 (11,94)	20,28 (11,83)

Отже, після проведення клінічних спостережень у групах дітей, включно з пацієнтами раннього шкільного віку, можемо вважати фенібут (бета-феніл-гамма-аміномасляна кислота) у капсулах по 250 мг безпечним і максимально зручним для використання у вказаних вікових категоріях.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Data and Statistics on Children's Mental Health | CDC (2020, June 15). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/childrensmentalhealth/data.html>.
2. Nissen J.B., Højgaard D., Thomsen P.H. The immediate effect of COVID-19 pandemic on children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *BMC Psychiatry*. 2020. 20. 511. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02905-5>.
3. Duan L., Shao X., Wang Y. et al. An investigation of mental health status of children and adolescents in china during the outbreak of COVID-19. *J. Affect. Disord.* 2020. 275. 112-118. doi:10.1016/j.jad.2020.06.029.
4. Rey J.M., Martin A. (eds). *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2019.
5. Bhatia M.S., Goyal A. Anxiety disorders in children and adolescents: Need for early detection. *J. Postgrad. Med.* 2018. 64(2). 75-76. doi:10.4103/jpgm.JPGM_65_18.
6. Wehry A.M., Beesdo-Baum K., Hennelly M.M., Connolly S.D., Strawn J.R. Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Curr. Psychiatry Rep.* 2015. 17(7). 52. doi:10.1007/s11920-015-0591-z.
7. Krebs G., Heyman I. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Arch. Dis. Child.* 2015. 100(5). 495-499. doi:10.1136/archdischild-2014-306934.
8. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health [Internet]*. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2016 Jun. Table 3.13, DSM-IV to DSM-5 Obsessive-Compulsive Disorder Comparison. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519704/table/ch3.t13>.
9. Nazeer A., Latif F., Mondal A., Azeem M.W., Greydanus D.E. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and management. *Transl. Pediatr.* 2020. 9 (Suppl. 1). S76-S93. doi:10.21037/tp.2019.10.02.
10. Alvarenga P.G., do Rosario M.C., Cesar R.C. et al. Obsessive-compulsive symptoms are associated with psychiatric comorbidities, behavioral and clinical problems: a population-based study of Brazilian school children. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2016. 25(2). 175-182. doi:10.1007/s00787-015-0723-3.
11. Luis-Joaquin G.L., Lourdes E.F., José A.M.M. Behavioral Inhibition in Childhood as A Risk Factor for Development of Social Anxiety Disorder: A Longitudinal Study. *Int. J. Environ. Res Public Health*. 2020 Jun 2. 17(11). 3941. doi: 10.3390/ijerph17113941. PMID: 32498359; PMCID: PMC7312477.
12. Pontillo M., Tata M.C., Aversa R., Demaria F., Gargiullo P., Guerrera S., Pucciarini M.L., Santonastaso O., Vicari S. Peer Victimization and Onset of Social Anxiety Disorder in Children and Adolescents. *Brainsciences*. 2019. 9(6). 132. <https://doi.org/10.3390/brainsci9060132>.
13. Михайлов Б.В. Розлади психіки і поведінки екстремально-психогенного походження. *Психічне здоров'я*. 2015. 2. 9-18. http://nbuv.gov.ua/UJRN/PsZd_2015_2_3.
14. Fariba K., Gupta V. Posttraumatic Stress Disorder In Children. [Updated 2020 Oct 5]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559140/>
15. Gehlawat P., Gehlawat V.K., Singh P., Gupta R. Munchausen syndrome by proxy: an alarming face of child abuse. *Indian J. Psychol. Med.* 2015. 37(1). 90-92. doi:10.4103/0253-7176.150850.
16. Smith A., Weber C. Childhood Stuttering: Where Are We and Where Are We Going? *Seminars in speech and language*. 2016. Vol. 37. 4. 291-297. doi:10.1055/s-0036-1587703.
17. Donaghy M.A., Smith K.A. Management options for pediatric patients who stutter: current challenges and future directions. *Pediatric Health Med. Ther.* 2016. 7. 71-77. Published 2016 Jul 7. doi:10.2147/PHMT.S77568.
18. Frigerio-Domingues C., Drayna D. Genetic contributions to stuttering: the current evidence. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2017. 5(2). 95-102. Published 2017 Feb 19. doi:10.1002/mgg3.276.
19. Brooks-Kayal A. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. *Epilepsia*. 2011. 52 (Suppl. 1). 13-20. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02906.x.
20. Кирилова Л.Г. Порушення метаболізму нейромедіаторів у дітей із розладами аутистичного спектра (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017. 4. 7-14. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2017_4_3.
21. Прокопів М.М., Соколова Л.І. ГАМК-ергічна корекція в психоневрології: ретроспектива та сучасність. *Український неврологічний журнал*. 2013. № 2. С. 118-122. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNJ_2013_2_20.

Отримано/Received 03.02.2021

Рецензовано/Revised 15.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2021 ■

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov, O.O. Yuzva, O.V. Berehela

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

Anxiety and neurotic disorders in childhood: classification, diagnosis and treatment options

Abstract. This paper considers the pathogenesis and causes of increasing the prevalence of anxiety disorders and neuroticism in children, approaches to patient management, the role of pharmacological and non-pharmacological methods of correction for such disorders. Particular attention is paid to the definition and diagnosis of certain nosological forms of anxiety disorders in children. The results of own clinical observation of children with neurosis-

like conditions, anxiety disorders and sleep disorders and the use of modern pharmacotherapy in the correction of these disorders are also presented.

Keywords: anxiety disorder and neuroticism; obsessive-compulsive disorder; conversion disorder; social phobia; panic disorder; stuttering; synaptic plasticity; phenibut; Preschool Anxiety Scale



Стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактерасоційовану виразку дванадцятипалої кишки

Резюме. Актуальність. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХДПК) у дітей становить серйозну проблему клінічної медицини. На сьогодні основною причиною виникнення ВХДПК вважається інфікування слизової оболонки *H. pylori*. Дані наукової літератури про кількісні і якісні зміни мікрофлори кишечника різняться між собою. **Мета:** проаналізувати стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактерасоційовану виразку дванадцятипалої кишки. **Матеріали та методи.** Проведено комплексне клінічне й інструментально-лабораторне обстеження 90 дітей віком 7–18 років, хворих на ВХДПК, асоційовану з *H. pylori*. Використовувався класичний метод посіву фекалій. **Результати.** Серед дітей із ВХДПК інфіковані *H. pylori* 90 зі 110 хворих, що становить 81,8 %. У хворих на ВХДПК, асоційовану з *H. pylori*, суттєво знижується виявлення біфідобактерій, лактобактерій, ентеробактерій роду *Pantotaea* на фоні підвищення умовно-патогенних анаеробних бактерій роду *Clostridium*, *P. niger*, факультативних анаеробних й аеробних ентеротоксигенних та ентеропатогенних ешерихій й умовно-патогенних протеїв і стафілококів. Найбільш часто виявляються відхилення в бік зростання дріжджоподібних грибів роду *Candida*. **Висновки.** Поширеність *H. pylori* у дітей із ВХДПК становить 81,8 %. У більшості дітей із цієї патологією реєструються різноманітні порушення кишкової мікрофлори, які можуть ускладнювати перебіг захворювання, посилювати хронізацію процесу, знижувати ефективність антигелікобактерної терапії.

Ключові слова: діти; виразкова хвороба; *Helicobacter pylori*; мікробіоценоз

Вступ

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХДПК) у дітей становить серйозну проблему клінічної медицини [1]. Упродовж останніх трьох десятиліть погляди на етіологію і патогенез даного захворювання істотно змінилися [2]. На сьогодні основною причиною виникнення ВХДПК вважається інфікування слизової оболонки *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [3–5]. *H. pylori* — один із найбільш поширених збудників хронічних інфекцій людини: приблизно 60 % населення нашої планети інфіковані ним, зокрема загальна поширеність у дитячій популяції становить в економічно нерозвинених країнах від 33 % у віці 10–15 місяців до 84 % у віці від 5 до 8 років [6] і в економічно розвинених від 8,9, 36,4 і 31,9 % у 1-, 2- і 4-річних дітей у Німеччині

[7] та 1,9, 7,1 і 6,7 % у Японії [8]. Поєднання несприятливих чинників, наприклад вплив гіперпродукції хлористоводневої кислоти, пепсину, дуоденогастрального рефлюксу, інфекції *H. pylori*, призводить до порушення мікрофлори кишечника. Кишковий мікробіоценоз становить собою високоорганізовану систему з регуляцією якісного і кількісного складу мікрофлори в різних динамічних станах організму людини (рис. 1) [9].

Нормальна мікрофлора кишечника виконує важливу роль в організмі людини, особливо в дітей, впливаючи на імунітет і стійкість до патогенів, бере участь в усіх видах обміну макро- та мікронутрієнтів, активує ферменти кишечника, беручи участь у перетравленні харчових речовин і печінково-кишковій циркуляції компонентів жовчі, регуляції диференціювання та ре-

генерації тканин, насамперед епітеліальних, підтримці іонного гомеостазу організму, має дезінтоксикаційну функцію [10–13]. Дисбактеріоз кишечника характеризується зміною якісного і/або кількісного складу мікробіоти, метаболічними та іншими порушеннями, що в деяких хворих супроводжується клінічними симптомами ураження кишечника. Проблема порушення кишечного мікробіоценозу обговорюється відомими експертами з питань гастроентерології, педіатрії, алергології, імунології, мікробіології, медичної генетики [14–16].

Застосування останнім часом молекулярно-генетичних методів дослідження в рамках глобального міжнародного проекту «Мікробіом людини» дозволило ідентифікувати численні види мікроорганізмів, які знаходяться в різних екологічних нішах людини. Найчисленнішим мікробним угрупованням у людини є кишкова мікробіота, кількість якої в 10 та 150 разів більша від загальної кількості клітин і генів в організмі людини відповідно. Як колонізація *H. pylori* впливає на склад мікробіоти кишечника в людини, невідомо. F. Frost et al. [17] досліджували зв'язок інфекції *H. pylori* зі складом мікробіоти кишечника в популяційному когортному дослідженні Study-of-Health-in-Pomerania (SHIP)-TREND та встановили глибокі зміни в мікробіотах осіб, інфікованих *H. pylori*. Зміни в мікробіоценозі порожнини товстої кишки, як правило, є передвісниками відхилень у мікробіоценозі в інших відкритих порожнинах, а також у фізіологічному статусі організму людини загалом [18]. Однак дані наукової літератури про кількісні і якісні зміни мікрофлори травного тракту як у нормі, так і при патології різняться між собою [19–21]. Тому вивчення мікробіологічних аспектів роз-

витку захворювань, зокрема асоційованих із *H. pylori*, потребує всестороннього аналізу.

Мета: проаналізувати стан мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хелікобактерасоційовану виразку дванадцятипалої кишки.

Матеріали та методи

Проведено комплексне клінічне й інструментально-лабораторне обстеження 90 дітей, хворих на ВХДПК, асоційовану з *H. pylori*, віком 7–18 років (середній вік — $12,3 \pm 2,6$ року), які проживали в м. Чернівці та Чернівецькій області. Дослідження проводились у два етапи. Перший етап — ретроспективне дослідження за період 2010–2017 рр. із метою вивчення поширеності *H. pylori*-інфекції серед дитячого населення. Із цією метою проаналізовано архівні історії хвороби дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічних відділеннях дитячих лікарень. Другий етап — проспективне дослідження. Для формування вибірки обрано описовий тип дослідження з одномоментним зрізом. Репрезентативність вибірки досягалася завдяки випадковому відбору дітей, які хворіли на ВХДПК, асоційовану з *H. pylori*. Критерії включення в дослідження: місце проживання (м. Чернівці та Чернівецька область), вік (7–18 років), стать (кількість хлопчиків та дівчаток), однотипність клінічного діагнозу, однотипний характер порушень функції шлунка, єдина діагностична програма, позитивний тест на *H. pylori*. Критерії виключення з дослідження: наявність декомпенсованої супутньої патології, вік до 7 років, обстеження в інших лікувально-профілактичних закладах, проживання за межами Чернівецької області, вживання антибактеріальної терапії, біопрепаратів,

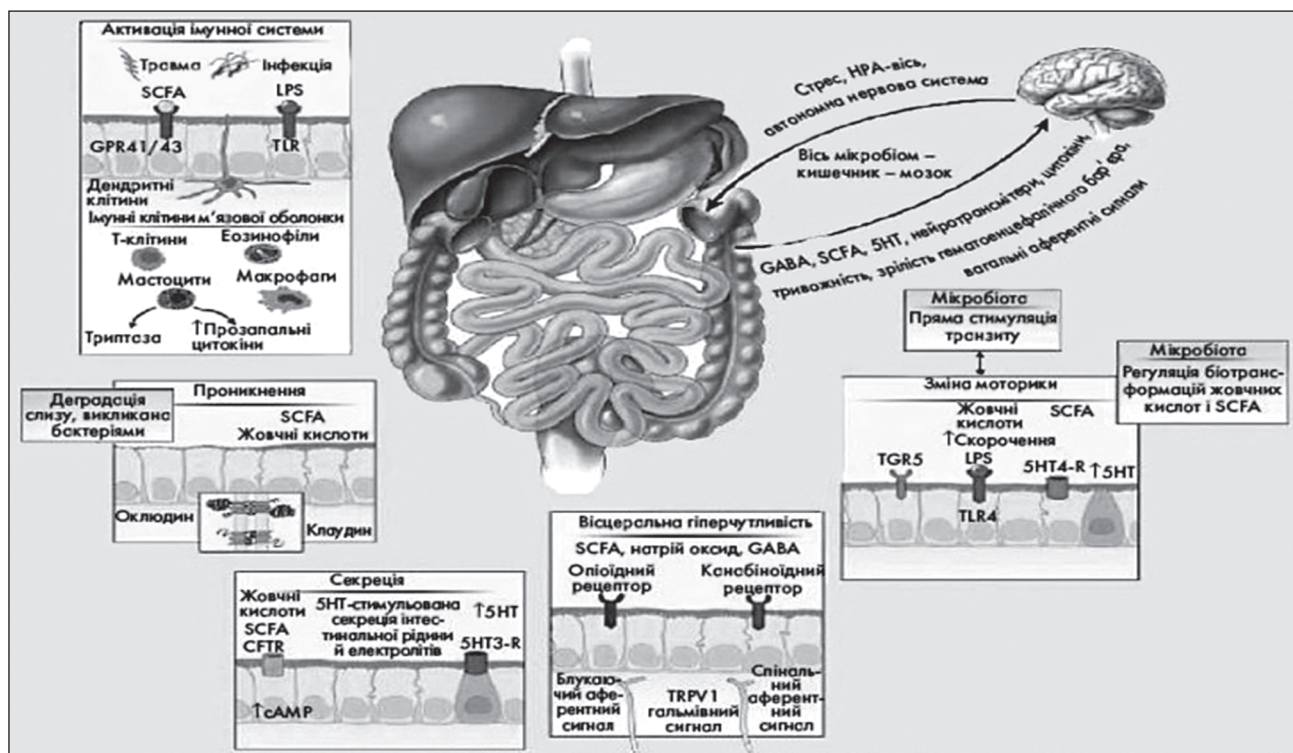


Рисунок 1. Зв'язки кишкової мікробіоти з фізіологічними ланками людського організму (Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019. 17. 256-274 [9])

пробіотиків упродовж одного місяця та антисекреторних препаратів за 4 доби до дослідження. Дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації з біомедичних досліджень. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості дитини й інших етичних принципів стосовно осіб, які виступають суб'єктами дослідження.

Верифікація клінічного діагнозу проводилася відповідно до протоколів лікування дітей за спеціальністю «дитяча гастроентерологія» (наказ МОЗ України № 59, 2013 рік). Верифікація *H. pylori* здійснювалася безпосередньо під час ендоскопічного дослідження (забір біоптатів із тіла, антрального відділу шлунка та цибулини ДПК). У сироватці крові дітей, хворих на ВХДПК, методом імуноферментного аналізу виявляли сумарні антитіла до антигена CagA *H. pylori*, використовуючи тест-систему «ХелікоБест-антитіла» («Вектор-Бест», Росія). Дослідження мікрофлори товстої кишки проводилося відповідно до рекомендацій Р.В. Епштейн-Литвак і Ф.Л. Вільшанської (1977). Використовувався класичний метод посіву фекалій [22], розведених в ізотонічному розчині натрію хлориду (10^2 – 10^9), на диференційно-діагностичні середовища (референтні штами *Escherichia coli* ATCC25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853-(F51); *Bacillus subtilis* ATCC6633; *Staphylococcus aureus* ATCC25923-(F-49); *Klebsiella pneumoniae* № 43; *Proteus mirabilis* № 50; *Proteus vulgaris* № 52; *Citrobacter koseri* ATCC 27156). Для оцінки ступеня тяжкості дисбактеріозу використовували класифікацію І.В. Куваєвої і К.С. Ладодо (1991). Індекс зустрічання (*P*) визначали числом штамів певного виду відносно загальної кількості штамів мікроорганізмів, виділених в обстежених хворих, у вигляді такої формули: $P = A/B$, де *A* — число штамів певного виду; *B* — загальна кількість штамів. Індекс постійності (*C*) характеризує відсоток виділення того чи іншого виду мікроорганізмів у патологічному матеріалі (випорожненнях тощо) обстежених пацієнтів і вираховується за формулою: $C = p/P \times 100\%$, де *p* — кількість зразків, що містять досліджуваний вид; *P* — кількість взятих зразків.

Нормальність розподілу ознаки у варіаційному ряду оцінювали за допомогою критерію Колмогорова — Смирнова. Дані, що відповідають закону нормального розподілу, наведені у вигляді середнього значення і стандартного відхилення. При порівнянні кількісних ознак двох сукупностей, що відповідають закону нормального розподілу, використовували критерій Стюдента. Критерій Манна — Уїтні застосовували, якщо порівнювані сукупності не відповідали закону нормального розподілу. Для оцінки зв'язку між ознаками застосовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Рівень статистичної значущості — $p < 0,05$. Результати дослідження статистично оброблені за допомогою пакетів комп'ютерних програм STATISTICA for Windows 8.0.0. (SPSS1.N.C.; 1989–1997), STATISTICA V.6.0 (StatSoft Inc.; 1984–1996), табличного редактора Microsoft Excel 2003.

Результати

Ретроспективно проаналізовано 368 медичних карт стаціонарного хворого дітей віком 7–18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні впродовж 2015–2019 рр. Аналіз показав, що серед дітей із ВХДПК інфіковані *H. pylori* 90 зі 110 хворих, що становить 81,8 %. Динаміка частоти *H. pylori*(+) ВХДПК за п'ятирічний період показала коливання показника: зниження у 2017 (з 83,5 % у 2015 році до 78,1 % у 2017 році) із подальшим зростанням у 2019 році до 85,3 % (рис. 2). Виявлено різницю в частоті інфікування *H. pylori* серед дітей із ВХДПК залежно від місця проживання (рис. 3).

У хворих на ВХДПК, асоційовану з *H. pylori*, суттєво знижується виявлення біфідобактерій та виділення з порожнини товстої кишки пептострептококів — у 3,87 рази, ентерококів — у 7,45 рази. У біотопі дітей, хворих на ВХДПК, асоційовану з *H. pylori*, спостерігається тенденція до зниження виявлених лактобактерій та зниження у 2,5 рази ентеробактерій роду *Pantotea* на фоні підвищення умовно-патогенних анаеробних бактерій роду *Clostridium* у 10 разів, *P. niger* — у 6 разів, факультативних анаеробних та аеробних ентеро-

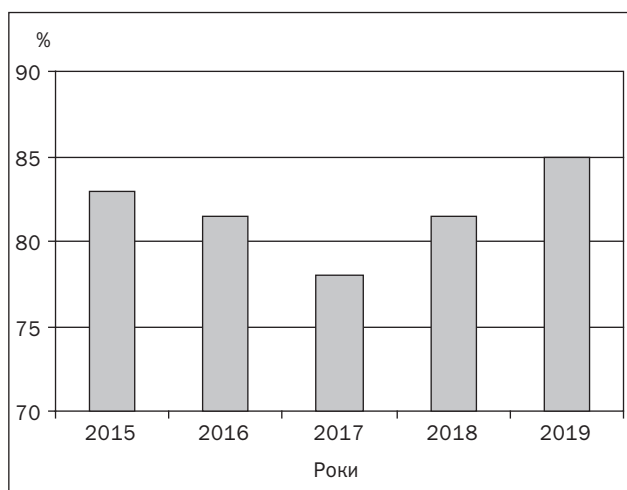


Рисунок 2. Динаміка поширеності *H. pylori* серед дітей із ВХДПК

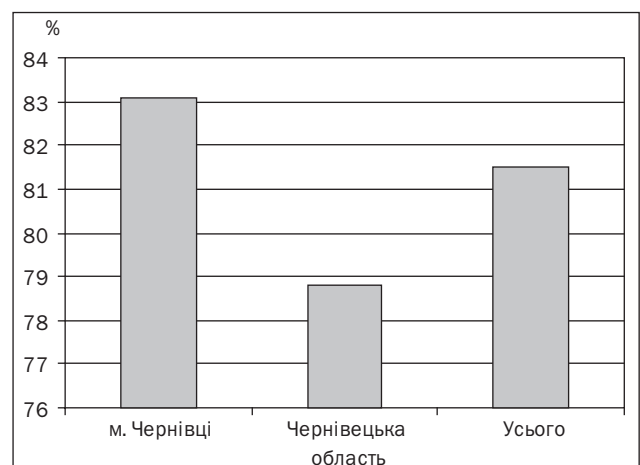


Рисунок 3. Поширеність *H. pylori* серед популяції дітей Чернівецької області залежно від району проживання

токсигенних та ентеропатогенних ешерихій, а також більше ніж у 3 рази умовно-патогенних протеїв і стафілококів. Найбільш часто виявляються відхилення в бік зростання дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Такі різноспрямовані виявлення таксонів мікроорганізмів призводять до змін ролі різних груп у мікробіоценозі. Розглядаючи таксономічний склад виділеної мікробіоти з вмісту порожнини товстої кишки хворих на ВХДПК, асоційовану з *H. pylori*, можна стверджувати, що до головної мікробіоти порожнини товстої кишки даної когорти хворих входять бактерії роду *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Escherichia*, *E. coli* Hly⁺, *Proteus*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *P. niger* та *Enterococcus*. Додаткова мікробіота біотопу представлена бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, ентеротоксигенними ешерихіями і стафілококами, а випадкова — пептококом, клостридіями, ентеропатогенними ешерихіями, протеями, пантогеями і дріжджоподібними грибами роду *Candida* (табл. 1, 2).

Порівнюючи показники дітей із неструктурними і деструктивними ураженнями, ми отримали такі результати. У дітей із неструктурними ураженнями частіше виявлялося зниження кількості біфідобактерій на відміну від пацієнтів із деструктивними ураженнями (27,2 і 8,8 % відповідно), а також молочнокислих мікроорганізмів (22,4 і 8,8 % відповідно). Кількість ентерококів частіше змінювалася в пацієнтів із деструктивними ураженнями (72,1 %) на відміну від пацієнтів із неструктурними ураженнями (52,7 %). Зменшен-

ня кількості ешерихій із нормальною ферментативною активністю виявлялося в 46,9 % дітей при неструктурних ураженнях і в 24,6 % при деструктивних ураженнях. Різноманітна умовно-патогенна флора частіше висівалася в дітей із деструктивними ураженнями.

Обговорення

Оскільки нормальне функціонування травного каналу передбачає участь симбіотичних мікроорганізмів, особливого значення набуває вивчення мікроекологічних аспектів цієї проблеми [23]. Дослідження мікробіоценозу товстої кишки необхідне для вивчення механізмів хронізації запальних захворювань, їх подальшого прогресування і реалізації запальної реакції по шляху ульцерогенезу [24]. Мікробіота, виявляючи генотоксичну активність, задіюється до пошкодження механізмів клітинної репарації [25].

Гелікобактеріоз супроводжується порушенням імунореактивності, антимікробної резистентності, метаболічними відхиленнями, дисбіотичними змінами в складі мікрофлори [17]. При цьому складні процеси, що відбуваються в організмі, не дозволяють вірогідно судити про первинність або вторинність дисбактеріозу в генезі гелікобактерасоційованих хронічних запальних захворювань верхніх відділів травного тракту. Оскільки гелікобактерна інфекція зазвичай пов'язана з певним колом захворювань органів травлення, то в таких хворих слід очікувати розвитку системного дисбіозу, включаючи порушення мікробіоценозу товстої

Таблиця 1. Склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на ВХДПК

Мікроорганізми	Діти, хворі на ВХДПК <i>H. pylori</i> (+) (n = 78)			Діти, хворі на ВХДПК <i>H. pylori</i> (-) (n = 20)		
	п	Р	С	п	Р	С
I. Облігатні анаеробні бактерії						
<i>Bifidobacterium</i> spp.	23	47,00	0,06	26	90,00	0,14
<i>Lactobacillus</i> spp.	38	75,00	0,08	28	96,34	0,15
<i>Bacteroides</i> spp.	51	99,00	0,11	30	100,00	0,16
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	8	15,00	0,02	17	53,87	0,08
<i>Peptococcus niger</i>	40	81,00	0,08	6*	13,33	0,02
<i>Clostridium</i> spp.	23	43,00	0,06	2*	3,00	0,01
II. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми						
<i>Escherichia coli</i>	48	99,00	0,11	32	100,00	0,15
<i>E. coli</i> Hly ⁺	25	53,00	0,06	9	33,01	0,05
<i>E. coli</i> Lac ⁻	5	11,00	0,01	0	–	–
Ентеротоксигенні ешерихії	45	87,00	0,10	4**	6,96	0,01
<i>Proteus</i> spp.	28	54,00	0,07	4*	13,33	0,02
<i>Enterobacter</i> spp.	10	23,00	0,03	0	–	–
<i>Citrobacter</i> spp.	12	24,00	0,03	0	–	–
<i>Klebsiella</i> spp.	9	15,00	0,02	0	–	–
<i>Enterococcus</i> spp.	6	11,00	0,01	27*	74,21	0,11
<i>Staphylococcus</i> spp.	35	74,00	0,09	10*	76,00	0,09
<i>Candida</i> spp.	25	52,00	0,06	2*	54,00	0,07
<i>Pantotaea</i> spp.	2	4,00	0,05	3	10,00	0,02

Примітки: * — P < 0,05; ** — P < 0,01; Р — індекс постійності; С — індекс зустрічання.

Таблиця 2. Порушення мікробіоценозу кишечника в дітей із *H. pylori*-асоційованою ВХДПК

Мікроорганізми	Норма	Відхилення від норми, п	
		Діти, хворі на ВХДПК <i>H. pylori</i> (+)	Діти, хворі на ВХДПК <i>H. pylori</i> (-)
Лактобактерії	10 ⁸	62 (< 10 ⁶)	8 (< 10 ⁶)
УП мікроорганізми	До 10 ⁴	57 (> 10 ⁴)	7 (> 10 ⁴)
Біфідобактерії	10 ⁸ і більше	51 (< 10 ⁸)	10 (< 10 ⁸)
Кишкова паличка	10 ⁶ –2 × 10 ⁸	54 (< 10 ⁶ –2 × 10 ⁸)	4 (< 10 ⁶ –2 × 10 ⁸)
Стафілококи	До 10 ⁴	12 (> 10 ⁴)	4 (> 10 ⁴)
Гриби роду <i>Candida</i>	До 10 ³	21 (> 10 ³)	1 (> 10 ³)

кишки [18]. Так, наприклад, інфікування макроорганізму *H. pylori* і тривале його персистування в організмі людини як чужорідного агента порушує ендеоекологію травної трубки і може розглядатися як фактор, який ініціює та посилює порушення мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту, що сприяє пригніченню росту симбіотичної мікрофлори (біфідобактерії, лактобацили, бактероїди, кишкова паличка тощо) і подальшої колонізації слизової оболонки патогенними й умовно-патогенними мікроорганізмами. З іншого боку, гелікобактеріоз можна розглядати як окремий випадок дисбіозу слизової оболонки шлунка. Масивна антигелікобактерна терапія, призначення нерациональних схем лікування, порушення режиму і вкорочення термінів прийому препаратів сприяють появі антибіотикостійких штамів *H. pylori* і супроводжуються розвитком виражених дисбіотичних явищ, які потребують корекції [26, 27].

Висновки

Поширеність *H. pylori* в дітей із ВХДПК становить 81,8 %. У більшості дітей із цією патологією реєструються різноманітні порушення кишкової мікрофлори, які можуть ускладнювати перебіг захворювання, посилювати хронізацію процесу, знижувати ефективність антигелікобактерної терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті та дотримання принципів конфіденційності, концепції інформованої згоди та урахування основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації з біомедичних досліджень.

Список літератури

1. Ихсанов С.Д., Сергиенко Д.Ф. Язвенная болезнь у детей: современный взгляд на проблему. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26286> (дата звернення: 17.12.2020).
2. Белоусова О.Ю., Павленко Н.В., Волошин К.В. та ін. Сучасні проблеми лікування хелікобактер-асоційованих захворювань у дітей: можливості ад'ювантної терапії. *Здоров'я дитини*. 2017. 12(1). 239-248.
3. Kuna L., Jakab J., Smolic R. et al. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *J. Clin. Med.* 2019. 8(2). 179. doi: 10.3390/jcm8020179.
4. UEG Week 2018 Poster Presentations. *United European Gastroenterol. J.* 2018. 6(8). 135-747. doi: 10.1177/2050640618792819.

5. Gold B.D., Gilger M.A., Czinn S.J. New Diagnostic Strategies for Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Pediatric Patients. *Gastroenterol. Hepatol.* 2014. 10(12). 1-19.
6. Kienesberger S., Perez-Perez G., Olivares A.Z. et al. When is *Helicobacter pylori* acquired in populations in developing countries? A birth-cohort study in Bangladeshi children. *Gut Microbes*. 2018. 9(3). 252-263. doi: 10.1080/19490976.2017.1421887.
7. Rothenbacher D., Inceoglu J., Bode G., Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. *J. Pediatr.* 2000. 136(6). 744-748. doi: 10.3164/jcgn.19-47.
8. Okuda M., Miyashiro E., Booka M., Tsuji T., Nakazawa T. *Helicobacter pylori* colonization in the first 3 years of life in Japanese children. *Helicobacter*. 2007 Aug. 12(4). 324-327. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00510.x.
9. Shin A., Preidis G.A., Shulman R., Kashyap P.C. The Gut Microbiome in Adult and Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. 17(20). 256-274. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.054Get rights and content.
10. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med.* 2016. 22(10). 1187-1191. doi: 10.1038/nm.4176.
11. Human Microbiome Project Consortium (2012a). A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012. 486(7402). 215-221.
12. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012. 486(7402). 207-202.
13. Yatsunenkeno T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012. 486(7402). 222-227.
14. The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. *Nature*. 2019. 569. 641-648.
15. Lloyd-Price J., Arze C., Huttenhower C. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019. 569. 655-662. doi: 10.1038/s41586-019-1237-9.
16. Huttenhower C., Gevers D., Knight R. The Human Microbiome Project (HMP) Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012. 486. 207-214. doi: 10.1038/nature11234.
17. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M. et al. *Helicobacter pylori* infection associates with fecal microbiota composition and diversity. *Sci. Rep.* 2019. 9. 20100. doi: 10.1038/s41598-019-56631-4.
18. Faten A.S., Alsulaimany, Zuhier A.A. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Diagnostic Methods in the Middle East and North Africa Region. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Apr. 56(4). 169. doi: 10.3390/medicina56040169.
19. Schulz C., Schütte K., Koch N. et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection. *Gut*. 2018. 67(2). 216-225. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312904.

20. Heimesaat M.M., Fischer A., Plickert R. et al. *Helicobacter pylori* induced gastric immunopathology is associated with distinct microbiota changes in the large intestines of long-term infected Mongolian gerbils. *PLoS One*. 2014. 9(6). e100362.
21. Yap T.W., Gan H.M., Lee Y.P. et al. *Helicobacter pylori* Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PLoS One*. 2016. 11(3). e0151893. doi: 10.1371/journal.pone.0151893.
22. Волянський Ю.Л., Мироненко Л.Г., Калініченко С.В. Стандартизація приготування мікробних суспензій: інформаційний лист № 163. Київ: МОЗ України: Укрмедпатентінформ, 2006.
23. Гріднєв О.Є., Губська О.Ю. Роль кишкової мікрофлори у підтриманні здоров'я або формуванні певних захворювань та трансплантація фекальної мікробіоти як перспективний метод корекції серйозних патологічних станів. *Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*. 2019. 4(54). 15-17.
24. Clair V.O., Emeran V., Mayer A. *The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. 17(2). 322-332. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.002.
25. Friedrich M.J. *Genomes of microbes inhabiting the body offer clues to human health and disease*. *JAMA*. 2013. 309(14). 1447-1449. doi: 10.1001/jama.2013.2824.
26. Quigley E.M.M. *Prebiotics and Probiotics in Digestive Health*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. 17(2). 333-344. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.028.
27. Jeong S.J., Lee K.H., Kim J.H. et al. *Efficacy and Gut Dysbiosis of Gentamicin-Intercalated Smectite as a New Therapeutic Agent against Helicobacter pylori in a Mouse Model*. *Antibiotics*. 2020. 9(8). 502. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080502>.

Отримано/Received 20.12.2020

Рецензовано/Revised 11.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.01.2021 ■

Information about authors

T. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.
 P. Moldovan, PhD-student at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
 N. Cherney, PhD-student at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
 N. Popelyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3961-7529>.

T.V. Sorokman, P.M. Moldovan, N.Ya. Chernei, N.O. Popelyuk
 Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The state of intestinal microbiocenosis in children with *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer

Abstract. Background. Duodenal ulcer (DU) in children is a serious problem in clinical medicine. At present, the main cause of DU is considered to be infection of the mucous membrane with *H.pylori*. Data from the scientific literature on quantitative and qualitative changes in the intestinal microflora differ. The purpose was to analyze the state of intestinal microbiocenosis in children with *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer. **Materials and methods.** A comprehensive clinical and instrumental-laboratory examination of 90 children aged 7–18 years with DU associated with *H.pylori* was conducted. The classical method of seeding faeces was used. **Results.** Among children with DU, 90 out of 110 patients were infected with *H.pylori*, which is 81.8 %. In patients with DU associated with *H.pylori*, the detection of bifidobacteria,

lactobacilli, enterobacteria of the genus *Pantoea* is significantly reduced against the background of increased opportunistic anaerobic bacteria of the genus *Clostridium*, *P.niger*, facultative anaerobic and aerobic enterotoxigenic and enteropathogenic escherichia and opportunistic proteas and staphylococci. The most common deviations are those towards growth of yeast-like fungi of the genus *Candida*. **Conclusions.** The prevalence of *H.pylori* in children with DU is 81.8 %. In most children with this pathology, various disorders of the intestinal microflora are registered, which can complicate the course, aggravate the chronicity of the process, reduce the effectiveness of antihelicobacter therapy.

Keywords: children; peptic ulcer disease; *Helicobacter pylori*; microbiocenosis

УДК 616.516-07-053.2:612.438

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876>Дитятковський В.О.¹, Абатуров О.Є.¹, Аліфіренко О.О.², Філатова І.А.³, Таран С.М.³¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна²Алергоцентр МНПП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», дитяче стаціонарне відділення, м. Дніпро, Україна³Алергоцентр МНПП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради», консультативно-діагностичне відділення, м. Дніпро, Україна

Значення тимусом та активацією регульованого хемотіну в діагностиці atopічного дерматиту в дітей

Резюме. Актуальність. На сьогодні загальний імуноглобулін Е, що протягом декількох десятиліть використовувється як базовий біомаркер atopії, у більшості випадків не відображає ступінь тяжкості алергічного запалення шкіри в дітей, хворих на atopічний дерматит (АД). Тому існує потреба в нових сироваткових біомаркерах, які б дозволяли точно діагностувати ступінь тяжкості, контролювати перебіг АД та попередити його трансформацію в фенотипи в поєднанні з іншими atopічними захворюваннями (АЗ). Протягом останніх двох десятиліть активно вивчається новий, асоційований з Т-лімфоцитами-хелперами 2-го типу біомаркер ступеня тяжкості запалення шкіри при atopічному дерматиті — тимусом та активацією регульований хемотін (TARC/CCL17). **Мета дослідження:** визначити асоціації сироваткового TARC/CCL17 з АД у дітей: віком, ступенем тяжкості та фенотипами АД — ізольованим і в поєднанні з коморбідними АЗ. **Матеріали та методи.** До основної групи увійшли 39 дітей, хворих на atopічний дерматит, віком 3–6, 7–11 та 12–18 років. Фенотипами основної групи були ізольований АД і поєднаний з коморбідними АЗ — сезонним алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом, та/або цілорічним алергічним ринітом, та/або бронхіальною астмою. До контрольної групи увійшли 47 дітей, хворих на патологію травної системи, без клінічних ознак atopії. Ступінь тяжкості АД у дітей основної групи визначався за допомогою індексу SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD). В усіх дітей було проведено визначення сироваткових концентрацій TARC. **Результати.** Визначені вірогідні прямі асоціації TARC/CCL17 зі ступенем тяжкості АД та індексом SCORAD, який є клінічним маркером тяжкості АД. Обернена вірогідна асоціація була визначена між TARC/CCL17 та віком пацієнтів як основної, так і контрольної групи. Також були визначені вірогідні асоціації зі збільшенням віку пацієнтів: з розвитком фенотипу АД, поєднаного з коморбідними АЗ, та чоловічою статтю (обернена вірогідна асоціація між віком та жіночою статтю). **Висновки.** TARC/CCL17 вірогідно асоційований зі збільшенням ступеня тяжкості в пацієнтів, хворих на АД усіх фенотипів — ізольований та поєднаний із коморбідними АЗ. Зі збільшенням віку рівень TARC/CCL17 знижується, АД має схильність до прогресії у фенотип, поєднаний з іншим АЗ, і захворюваність зростає серед пацієнтів чоловічої статі. Використання TARC/CCL17 у діагностичному процесі atopічного дерматиту в дітей дозволить забезпечити більш персоналізований контроль і попередження трансформації хвороби у фенотипи, поєднані з іншими atopічними захворюваннями.

Ключові слова: atopічний дерматит; діти; фенотипи; асоціації; тимусом та активацією регульований хемотін

Вступ

Атопія у дітей є складним захворюванням мультифакторного патогенезу, в якому задіяні десятки молекул-агентів алергічного запалення. Базовим маркером наявності та інтенсивності даного запалення довго вважався відкритий у 60-х роках XX століття загальний імуноглобулін Е (IgE), якій є універсальним маркером алергічного запалення атопічного генезу в різних нозологічних формах — атопічного дерматиту (АД), алергічного риніту/ринокон'юнктивіту та/або бронхіальної астми (БА), що є наслідком переключення балансу Т-лімфоцитів-хелперів у бік Т-хелперів 2-го типу (Th2) на тлі пригнічення імуносупресивної функції Т-регуляторних лімфоцитів [1]. Відповідно до даних Європейської академії алергології та клінічної імунології (2020), рівні сироваткового загального імуноглобуліну Е підвищуються тільки в 30 % випадків, тому він самостійно не може бути сенситивним маркером підтвердження АД як захворювання або ступеня його тяжкості та ризику прогресування. З огляду на це у сучасній клінічній практиці існує потреба в сучасних специфічних і сенситивних сироваткових біомаркерах (СБМ), які б давали змогу визначати ступінь активності запалення при різних алергічних захворюваннях, зокрема АД, та персоніфіковано прогнозувати ризик його виникнення в окремої дитини.

В даному дослідженні був відібраний клінічно новий СБМ, який активно вивчається протягом двох останніх десятиліть, — тимусом та активацією регульований хемокін (thymus and activation-regulated chemokine — TARC/CCL17). TARC був відкритий у 1996 році Imai et al. [2] і кодується відповідним геном, який знаходиться на хромосомі 16q13, він служить хемоатрактором для Th2-клітин. В ураженій шкірі при АД кератиноцити та дендритні клітини продукують TARC. Рецепція TARC здійснюється ХК-рецепторами R4 (CCR4), які розташовані на CCR4-позитивних Th2 (CCR4+ Th2). Як наслідок, підвищення рівня TARC призводить до підвищення міграції клітин CCR4+ Th2 у шкірі, ураженій АД. Аналогічні дані були отримані на моделях мишей, що вказує на центральну роль у рівні тканинного та сироваткового TARC дендроцитів і кератиноцитів дерми [3]. Уведення TARC викликає вироблення інтерлейкіну-4, але не спричиняє безпосередньо повний каскад алергічного запалення у шкірі, що пояснюється складним хемокіновим фоном АД. Головний результат дії TARC, за даними вищезгаданого метааналізу, — забезпечення рівня тяжкості запалення шкіри при АД.

Метааналіз, в якому були систематизовані дані 222 досліджень, що вивчали 115 різних біомаркерів, загалом у 30 063 пацієнтів з АД виявили ключову роль TARC у клінічному патогенезі цієї хвороби; він був визначений як СБМ, що визначає тяжкість перебігу АД [4]. Рівень даного СБМ у сироватці крові пов'язаний з інтенсивністю клінічних проявів АД [5].

Підвищені рівні TARC/CCL17, за даними багатьох джерел, є маркером тяжкості АД у дітей і можуть виступати як СБМ інтенсивності запалення у шкірі та ефективності лікування АД у дітей [6–8]. Інші автори

вказують на вірогідну асоціацію між TARC/CCL17 як Th2-ХК та рівнем специфічного IgE до компонента Gal d1 (овомукоїду) в дітей, хворих на АД, з коморбідною сенсibiliзацією до даного алергена курячого яйця [9].

У. Kataoka вказує на можливість контролювати ефективність початкового лікування тяжкого АД у дітей за допомогою даного хемокіну. Це дає змогу попередити прогресією хвороби та розвиток подальшої харчової сенсibiliзації [2].

Протягом двох останніх десятиліть накопичені дані про підвищення рівня TARC у пацієнтів з АД порівняно з хворими на псоріаз і здоровими пацієнтами груп контролю [10]. Зокрема, в вищезазначеному дослідженні підтверджена гіпотеза про асоціацію сироваткового рівня TARC та ступеня тяжкості АД.

TARC може слугувати специфічним і сенситивним предиктором розвитку АД у дітей. Так, Miyahara та ін. у своєму дослідженні його рівня в пуповинній крові довели високу специфічність, сенситивність такого варіанта TARC для ризику виникнення АД у ранньому віці навіть у дітей, народжених від матерів без клінічної симптоматики АД [11].

Проте деякі джерела вказують на відсутність релевантного зв'язку з підвищенням базового сироваткового рівня TARC/CCL17 у пацієнтів, хворих на АД [12].

В останнє десятиліття з'явилась гіпотеза про АД як базове атопічне захворювання, що індукує індивідуальні профілі розвитку атопії як такої [13, 14]. Дане дослідження вказує на те, що атопічний марш як траєкторія розвитку атопії трапляється лише у 7 % пацієнтів в дослідженій популяції. У всіх інших мають місце індивідуальні фенотипові комбінації поєднання АД з іншими атопічними захворюваннями (АЗ), зокрема сезонним алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом (САРК), цілорічним алергічним ринітом/ринокон'юнктивітом (ЦАР) та бронхіальною астмою (БА).

Дослідження, проведені на українських педіатричних когортах, вказують на вірогідне підвищення TARC/CCL17 у дітей, які мають харчову сенсibiliзацію з клінічною маніфестацією у вигляді АД та захворювань гастродуоденальної зони [15]. Це підтверджує гіпотезу про одну з провідних ролей TARC у запаленні шкіри зокрема та АЗ взагалі.

Втім, на сьогодні немає достатнього масиву даних щодо досліджень сироваткового TARC/CCL17 при АД у дітей залежно від фенотипу хвороби — ізольованого або в поєднанні з іншим АЗ.

З огляду на це **метою даного дослідження** було визначення асоціації сироваткових концентрацій TARC/CCL17 з АД у дітей: віком, ступенем тяжкості та фенотипами АД — ізольованим та в поєднанні з іншими коморбідними АЗ.

Матеріали та методи

В дослідження були залучені 86 дітей: 39 — в основну групу та 47 — у контрольну. Основну групу становили 39 дітей, хворих на АД у різних фенотипах — ізольований та в поєднанні з іншими АЗ (САРК, та/або ЦАР, та/або БА). Контрольну групу становили 47 дітей,

хворих на патологію травної системи (ТС) без клінічних ознак atopії — функціональну диспепсію (ФД), хронічний гастрит (ХГ), гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), функціональні розлади біліарної системи (ФРБС).

Критеріями включення в основну групу були: вік від 3 до 18 років, встановлений діагноз АД, ізольований або з коморбідними АЗ (САРК, та/або ЦАР, та/або БА). Критеріями виключення були: вік менше 3 або понад 18 років, відсутність клінічних ознак atopії та/або встановлений діагноз захворювань ТС (ФД, ХГ, ГЕРХ, ФРБС). Діти з цієї групи були залучені до дослідження на базі кафедри педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та консультативно-діагностичного і стаціонарного відділень Алергоцентру МНПП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради».

Критеріями включення до контрольної групи були: вік від 3 до 18 років, встановлений діагноз захворювань ТС (ФД, ХГ, ГЕРХ, ФРБС), відсутність клінічних проявів atopії та/або встановленого діагнозу будь-яких АЗ. Критеріями виключення з набору до контрольної групи були: вік менше 3 або понад 18 років, клінічні прояви atopії або встановлений діагноз будь-якого АЗ. Дані пацієнти були залучені до дослідження на базі відділення гастроентерології КНП «Міська клінічна лікарня № 1 Дніпровської міської ради».

Дане дослідження було проведене з додержанням прав пацієнтів згідно з Гельсінською декларацією (в останній редакції, прийнятій на 64-й Генеральній асамблеї у м. Форталеза, Бразилія, у жовтні 2013 р.). Всі методи дослідження були схвалені комісією з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 7 від 28.10.2020). Перед початком дослідження законні представники пацієнтів основної та контрольної груп підписали інформовану згоду на діагностичні процедури та обробку персональних даних згідно з чинним законодавством України.

Оцінка ступеня тяжкості АД проводилася шляхом обчислення індексу SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) згідно з Наказом МОЗ України № 670 від 04.07.2016 р. Пацієнтам основної та контрольної груп було проведене вимірювання сироваткових концентрацій TARC шляхом забору венозної крові в лабораторії діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» за допомогою сертифікованих діагностичних реактивів Human TARC ELISA Kit (ELH-TARC, серійний номер 013018 0236).

Статистичний аналіз відносних величин отриманих результатів був проведений за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона (χ^2) (для когорт > 5 пацієнтів) та точ-

ного критерію Фішера (подвійного, для когорт < 5 пацієнтів). Середні значення викладені у вигляді середніх арифметичних показників (з 95% довірчим інтервалом (ДІ)) та медіан (з нижнім квантилем (НК) та верхнім квантилем (ВК)). Напрямок та сила асоціацій були виміряні за допомогою рангового коефіцієнту кореляції Спірмена (r). Перевірка закону нормальності розподілення даних проводилася за допомогою критеріїв Колмогорова — Смирнова (з поправкою Лілієфорса) та Шапіро — Вілка.

Всі статистичні обчислення проводилися на ліцензованому програмному забезпеченні Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., USA, ліцензійний номер AGAR909E415822FA).

Результати та обговорення

При гендерному розподіленні були отримані дані, що свідчать про переважання хлопчиків серед хворих на АЗ (табл. 1). У групі контролю картина була протилежною: серед дітей, хворих на патологію ТС, переважали дівчатка. Однак ці дані не були підтверджені статистичною вірогідністю.

Групи відрізнялись за віком: найбільша зустрічальність АЗ була зафіксована серед дітей віком 4–6 та 7–11 років, а патології ТС — серед дітей вікової групи 12–18 років (рис. 1). Це підтверджує гіпотезу, що пік активності АЗ припадає на дошкільний (4–6 років) та ранній шкільний вік (7–11 років), а пік патології захворювань ТС — на пубертатний вік (12–18 років).

При цьому вірогідна різниця між групами була зафіксована лише у віковій групі 12–18 років.

При визначенні середніх значень загального віку та TARC були отримані результати, що свідчать про вірогідно вищий вік дітей, хворих на патологію ТС, порівняно з дітьми, хворими на АЗ. Це підтверджує дані рис. 1 про вірогідно частішу зустрічальність захворю-

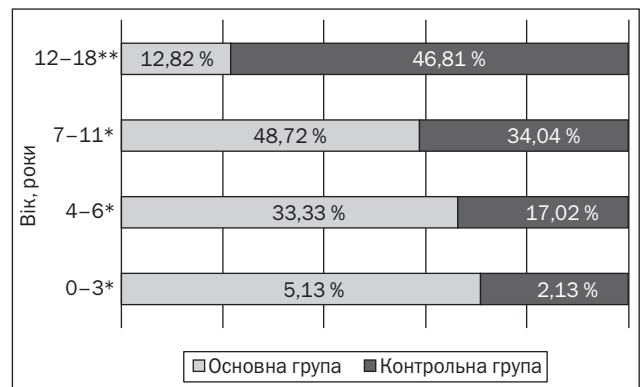


Рисунок 1. Розподіл за віком дітей основної та контрольної груп

Примітки: * — $p > 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблиця 1. Гендерний склад основної та контрольної груп

Групи/показники	Хлопчики		Дівчатка		Усього	
	n	%	n	%	n	%
Основна група*	21	53,9	18	46,1	39	100
Контрольна група*	21	44,7	26	55,3	47	100

Примітка: * — $p > 0,05$ за критерієм χ^2 .

вань ТС у віковій групі 12–18 років серед дітей контрольної групи порівняно з дітьми основної групи, хворими на АЗ. Різниця між середніми значеннями TARC пацієнтів основної та контрольної груп не перевищувала 1 %, окрім того, не було встановлено статистично значущої різниці даних значень (табл. 2).

Під час даного дослідження були визначені вірогідні асоціації між TARC і параметрами фенотипів АД — ізольованого та в поєднанні з іншими коморбідними АЗ (табл. 3). Зокрема, була підтверджена гіпотеза, що з віком до АД вірогідно приєднуються коморбідні АЗ ($r = 0,354$). Також була підтверджена гіпотеза власного дослідження та клінічного досвіду, що з віком на АД вірогідно частіше хворіють хлопчики, ніж дівчатка ($r = -0,347$). Встановлено вірогідне зменшення продукції TARC з віком, що є більш вираженим у дітей без АЗ, ніж з різними фенотипами АД ($r = -0,507$ та $-0,437$ відповідно).

При вивченні асоціацій клінічного (SCORAD) та біохімічного (TARC) маркерів з клінічними проявами АД виявилось, що у дітей основної групи були зафіксовані вірогідні асоціації TARC зі SCORAD — як з показником тяжкості АД загалом, так і з тяжким ступенем АД зокрема ($r = 0,630$ та $0,290$ відповідно (табл. 4)).

Окрім того, була встановлена вірогідна сильна обернена асоціація фази ремісії АД і значень індексу

SCORAD, що підтверджує релевантність даного інструмента у визначенні клінічної ремісії АД у дітей.

Отримані результати вказують на амбівалентність TARC як маркера активності АД у дітей. З одного боку, відсутність вірогідної різниці між основною та контрольною групами вказує на необхідність подальших досліджень на більших когортах пацієнтів для отримання вірогідних показників TARC у хворих на АЗ, зокрема різні фенотипи АД, та у дітей, здорових щодо atopії. З іншого боку, отримані вірогідні асоціації TARC з фенотипом АД, поєданого з іншими АЗ (CAPK/ЦАР та/або БА), та з індексом SCORAD свідчать про можливість використання даного ХК як вірогідного біомаркера тяжкості перебігу та фази ремісії АД у дітей незалежно від його фенотипу (в поєднанні з коморбідними АЗ або незалежно від них). Також була встановлена вірогідна асоціація зменшення сироваткових рівнів TARC у дітей, хворих на АЗ, та дітей без atopії (хворих на патологію ТС); це дає змогу прогнозувати вікову регресію АД у пацієнтів з atopією та зниження ризику виникнення вперше АД різних фенотипів у дітей, які не мають клінічних ознак atopії з досягненням шкільного та підліткового віку.

Т.О. Крючко та співавт. [15] у своєму дослідженні дітей з харчовою алергією у формі АД та патології гастроуденальної зони виявили вірогідне підвищення

Таблиця 2. Середні показники віку та TARC у пацієнтів основної та контрольної груп

Групи/показники	Середній вік, роки (95% ДІ)	TARC, пг/мл (95% ДІ)
Основна група	7,8 (6,7; 8,9)	615,8 (523,4; 708,2)
Контрольна група	10,9 (9,7; 12,10)	608,4 (543,8; 673,0)
Статистична значущість, <i>p</i>	< 0,01*	> 0,05*

Примітка: * — за критерієм Стьюдента.

Таблиця 3. Асоціації віку зі статтю, фенотипом хвороби та TARC у дітей основної та контрольної груп

Основна група	Кількість спостережень	Ранговий коефіцієнт Спірмена, <i>r</i>	Вірогідність, <i>p</i>
Вік до фенотипу «АД + коморбідні АЗ»	39	0,354	< 0,05
Вік до TARC (пг/мл)	39	-0,437	< 0,01
Вік до жіночої статі	39	-0,347	< 0,05
Контрольна група	Кількість спостережень	Ранговий коефіцієнт Спірмена, <i>r</i>	Вірогідність, <i>p</i>
Вік до TARC (пг/мл)	47	-0,507	< 0,01

Таблиця 4. Асоціації SCORAD і TARC з клінічними проявами АД у дітей досліджуваних груп

Основна група	Кількість спостережень	Ранговий коефіцієнт Спірмена, <i>r</i>	Вірогідність, <i>p</i>
TARC до АД тяжкого ступеня (пг/мл)	39	0,290	0,073
TARC до SCORAD (пг/мл)	16	0,630	< 0,01
SCORAD до ремісії АД (загальна група)	16	-0,802	< 0,01

рівнів сироваткового TARC у даних когорт пацієнтів. У власному дослідженні такого підвищення зафіксовано не було, причиною чого може бути різний дизайн досліджень: у власному вивчалися 2 групи (основна та контрольна, 39 та 47 пацієнтів відповідно), у порівнюваному — 3 групи (2 основні (56 та 64 пацієнти) та контрольна (22 повністю здорових пацієнти)). При цьому у власній роботі були визначені вірогідні асоціації TARC зі ступенем тяжкості АД та SCORAD як інструментом його визначення, що дає змогу використовувати його як вірогідний біомаркер тяжкості запалення та клінічного перебігу АД.

Е. Machura та співавт. [5] у своєму дослідженні показали вірогідне підвищення рівнів сироваткового TARC у дітей, хворих на АД, що не узгоджується з результатами власного дослідження. Водночас, аналогічно вищезгаданому, були встановлені вірогідні прямі асоціації TARC зі ступенем тяжкості АД у дітей. Принципова різниця дизайну двох даних досліджень полягає в нозологічному профілі основної групи: у власному це діти, хворі на АД у різних поєднаннях з коморбідними АЗ (БА, ЦАР/САРК), а у порівнюваному основна група була поділена на когорти мононозологій (АД, БА та кропив'янка). Це частково пояснює відмінність результатів вимірювання концентрацій сироваткового TARC від основної групи у власному дослідженні.

У роботі Н. Esaki та співавт. [9] були встановлені вірогідно підвищені рівні біомаркерів АД, асоційованих з Th2, зокрема TARC. Також була встановлена помірна вірогідна кореляція IgE, специфічного до алергенів яйця, та тих же Th2-біомаркерів тяжкості перебігу АД. Дослідження, наведене у даній статті, продемонструвало відмінні результати: отримані вірогідні асоціації TARC з фенотипами АД, поєданого з коморбідними АЗ, та з тяжкістю перебігу АД відповідно. Головна відмінність двох зазначених досліджень — відсутність вірогідного підвищення TARC у поточному — обумовлена різним дизайном досліджень: у роботі Н. Esaki брали участь діти віком до 6 років, у наведеному дослідженні — діти вікових груп 3–6, 7–11 та 12–18 років. Це дозволило встановити вірогідно обернені асоціації TARC із віком: як у пацієнтів з atopією, так і без неї цей показник знижується зі збільшенням віку в дітей.

Вищенаведене підтверджує необхідність використання TARC як Th2-асоційованого хемокіну для персоналізованої діагностики, більш ефективного клінічного контролю та попередження прогресії АД у фенотипи з іншими коморбідними АЗ.

Висновки

Зі збільшенням віку дітей atopічний дерматит має вірогідну тенденцію до прогресії у фенотип, поєднаний з іншими atopічними захворюваннями. При збільшенні віку на АД частіше хворіють хлопчики, ніж дівчатка. Збільшення сироваткової концентрації TARC/CCL17 є вірогідним маркером тяжкості запалення у шкірі при atopічному дерматиті в дітей. Застосування TARC/CCL17 у діагностиці atopічного дерматиту в дітей до-

зволить забезпечити більш персоналізований контроль перебігу хвороби та попередити її прогресію у фенотипи, поєднані з іншими atopічними захворюваннями. Для визначення асоціацій TARC/CCL17 з фенотипами АД (ізолюваним та поєднаним з коморбідними АЗ) потрібні подальші дослідження на більших групах пацієнтів.

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

Інформація про внесок кожного автора: Дитятковський В.О. — концепція та дизайн дослідження, збір матеріалу та аналіз отриманих даних, складання тексту; Абатуров О.Є. — концепція та дизайн дослідження, оцінка проведеного аналізу, внутрішня критична рецензія; Аліфіренко О.О. — залучення пацієнтів до дослідження, корекція тексту; Філатова І.А. — залучення пацієнтів до дослідження, корекція тексту; Таран С.М. — залучення пацієнтів до дослідження, корекція тексту.

Список літератури

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010 May. 22(2). 125-37. doi: 10.5021/ad.2010.22.2.125. Epub 2010 May 17. PMID: 20548901. PMCID: PMC2883413.
2. Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J. Dermatol.* 2014 Mar. 41(3). 221-9. doi: 10.1111/1346-8138.12440.
3. Vestergaard C. TARC and CTACK; Two Pivotal Chemokines in Atopic Dermatitis. *Forum Nordic Derm-Venear.* 2007. Vol. 12. 37(suppl. 14).
4. Thijs J., Krastev T., Weidinger S., Buckens C.F., de Bruin-Weller M., Bruijnzeel-Koomen C. et al. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015 Oct. 15(5). 453-60. doi: 10.1097/ACI.0000000000000198.
5. Machura E., Rusek-Zychma M., Jachimowicz M., Wrzask M., Mazur B., Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2012 May. 23(3). 278-84. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22017510.
6. Fujisawa T., Nagao M., Hiraguchi Y., Katsumata H., Nishimori H., Iguchi K. et al. Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009 Nov. 20(7). 633-41. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00851.x. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19236603.
7. Umeda M., Origuchi T., Kawashiri S.Y., Koga T., Ichinose K., Furukawa K. et al. Thymus and Activation-regulated Chemokine as a Biomarker for IgG4-related Disease. *Sci Rep.* 2020 Apr 7. 10(1). 6010. doi: 10.1038/s41598-020-62941-9. PMID: 32265499. PMCID: PMC7138842.
8. Nakazato J., Kishida M., Kuroiwa R., Fujiwara J., Shimoda M., Shinomiya N. Serum levels of Th2 chemokines, CCL17, CCL22, and CCL27, were the important markers of severity in infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Nov. 19(7). 605-13. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00692.x. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18266834.
9. Esaki H., Takeuchi S., Furusyo N., Yamamura K., Hayashida S., Tsuji G. et al. Levels of immunoglobulin E specific to the major food al-

lergen and chemokine (C-C motif) ligand (CCL)17/thymus and activation regulated chemokine and CCL22/macrophage-derived chemokine in infantile atopic dermatitis on Ishigaki Island. *J. Dermatol.* 2016 Nov. 43(11). 1278-1282. doi: 10.1111/1346-8138.13360. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27028543.

10. Kakinuma T., Nakamura K., Wakugawa M., Mitsui H., Tada Y., Saeki H. et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. 107. 535-41.

11. Miyahara H., Okazaki N., Nagakura T., Korematsu S., Izumi T. Elevated umbilical cord serum TARC/CCL17 levels predict the development of atopic dermatitis in infancy. *Clin. Exp. Allergy.* 2011 Feb. 41(2). 186-91. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03634.x. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21054588/

12. Uchida H., Kamata M., Nagata M., Fukaya S., Hayashi K., Fukuyasu A. et al. Conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab is associated with higher baseline serum levels of immunoglobulin E and thymus and activation-regulated chemokine but not clinical severity in a real-world setting. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020 May. 82(5).

1247-1249. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.039. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31884090.

13. Belgrave D.C., Granell R., Simpson A., Guiver J., Bishop C., Buchan I. et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014 Oct 21. 11(10). e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748. PMID: 25335105. PMCID: PMC4204810.

14. Clark H., Granell R., Curtin J.A., Belgrave D., Simpson A., Murray C. et al. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis. *Clin. Exp. Allergy.* 2019 Nov. 49(11). 1475-1486. doi: 10.1111/cea.13485. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31441980. PMCID: PMC6899469.

15. Kryuchko T.O., Bubyry L.M., Nesina I.M., Tkachenko O.Y., Izmailova O.V., Poda O.A. et al. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children based on the clinical and immunological criteria. *Wiad Lek.* 2020. 73(10). 2255-2260. PMID: 33310959.

Отримано/Received 23.01.2021

Рецензовано/Revised 04.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.02.2021 ■

Information about authors

V.O. Dytiatkovskiy, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dytiatkovskyvo@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8508-5562>

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

O.O. Alifirenko, Pediatric allergologist at Pediatric in-patient Department, Allergy Centre of MNCE "The emergency medicine hospital of the Dnipro City Council", Dnipro, Ukraine; e-mail: oksana.alifirenko@i.ua

I.A. Filatova, Pediatric allergologist at Counseling-diagnostic Department, Allergy Centre MNCE "The emergency medicine hospital of the Dnipro City Council", Dnipro, Ukraine; e-mail: fia-allergol@ukr.net

S.M. Taran, Pediatric allergologist at Counseling-diagnostic Department, Allergy Centre MNCE "The emergency medicine hospital of the Dnipro City Council", Dnipro, Ukraine; e-mail: stefanitaran@gmail.com

V.O. Dytiatkovskiy¹, O.E. Abaturov¹, O.O. Alifirenko², I.A. Filatova³, S.M. Taran³

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Allergy Centre of MNCE "The Emergency Medicine Hospital of the Dnipro City Council", Pediatric In-patient Department, Dnipro, Ukraine

³Allergy Centre of MNCE "The Emergency Medicine Hospital of the Dnipro City Council", Counseling-Diagnostic Department, Dnipro, Ukraine

The role of thymus and activation-regulated chemokine in diagnostics of atopic dermatitis at children

Abstract. Background. At present, total immunoglobulin E, which has been used as a basic biomarker of atopy for several decades, in most cases does not reflect the severity of allergic inflammation in the skin in children suffering from atopic dermatitis (AD). Therefore, there is a need for new serum biomarkers that would allow to accurately diagnose the severity degree, control the course of AD and prevent its transformation into phenotypes in combination with other atopic diseases (AtD). In the past two decades, a new biomarker of the inflammation severity degree in the skin within AD — thymus- and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17), associated with T-lymphocytes type 2 has been actively studied. The purpose of the study was to determine the associations of serum concentrations of TARC/CCL17 with the AD in children: age, severity, and AD phenotypes — isolated and combined with comorbid AtD. **Materials and methods.** The basic group comprised 39 children with atopic dermatitis aged 3–6, 7–11, and 12–18 years old. The phenotypes of the basic group were AD isolated and combined with comorbid AtD — seasonal allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis, and/or perennial allergic rhinitis, and/or bronchial asthma. The control group comprised 47 children with gastrointestinal pathology without clinical signs of atopy. The

severity of AD in children of the basic group was determined using the scoring atopic dermatitis index (SCORAD). **Results.** Significant direct associations of TARC/CCL17 with the AD severity and the SCORAD index, which is a clinical marker of AD severity, were determined. A reverse association was found between TARC/CCL17 and the age of patients in both the basic and control groups. Also, significant associations were found with the patients' age increase, with the development of the AD phenotype combined with comorbid AtD and male gender (reverse significant association between age and female gender). **Conclusions.** TARC/CCL17 is significantly associated with the severity degree increase in patients with AD of all the phenotypes — isolated and combined with comorbid AtD. With the age increase, the level of TARC/CCL17 decreases, AD has a trend to progress into phenotype combined with other AtDs, and the incidence increases among male patients. The use of TARC/CCL17 in the diagnostic process of atopic dermatitis in children will provide more personalized control and prevention of progression of the disease into phenotypes combined with other atopic diseases.

Keywords: atopic dermatitis; children; phenotypes; associations; thymus- and activation-regulated chemokine

Харчова поведінка та нутрієнтне забезпечення учнів у початковій школі

Резюме. Актуальність. Здоров'я дитини, яка росте і розвивається, посідає важливе місце у системі загальних цінностей родини та держави. Останнім часом все більшу увагу приділяють харчуванню дітей з огляду на його програмуєчий характер як щодо здоров'я дитини, так і щодо особливостей її розвитку. **Мета дослідження:** визначити харчову поведінку та харчове забезпечення учнів у початковій школі. **Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебували 190 учнів 1–4-го класів двох шкіл м. Львова. Серед них були 109 (57,4 %) дівчаток та 81 (42,6 %) хлопчик. Усі діти були із соціально забезпечених повних родин. Для визначення харчової цінності раціону батьки ретельно записували харчування дитини протягом 3 днів з подальшою обробкою результатів у програмі Dietplan 7. **Результати.** Нормальний апетит дитини є ознакою її здоров'я та відсутності симптомів шкільної дезадаптації. У нашому дослідженні порушення апетиту мали 28,9 % учнів початкової школи, при цьому знижений або поганий апетит мали 23,6 %, надмірний — 5,3 % дітей. Нормальний індекс маси тіла був визначений у 73,7 % школярів, знижений — у 9 %, збільшений — у 17,3 %. Для більшості школярів було характерним збільшене щоденне споживання білків, вуглеводів, калорій, насичених жирів і холестерину, а також недостатнє щоденне споживання поліненасичених жирів, вітамінів (А, Е, С, D, В₁, В₆, В₁₂) та мінералів (Са, Mg, Fe, Cu, Zn, P, J, Se). **Висновки.** Сучасний раціон харчування учнів початкових класів в Україні є незбалансованим. Він містить надмірну кількість енергії, вуглеводів, білків з одночасним дефіцитом жирів, поліненасичених жирних кислот, мікро- та макроелементів, вітамінів, що може вплинути на здоров'я дітей, їх фізичний та інтелектуальний розвиток, спричинити проблеми з вивчення шкільної програми. У значної кількості школярів виявлений поєднаний дефіцит вітамінів і мінералів. Формування харчового дефіциту в школярів є досить різноманітним і потребує індивідуального підходу до корекції харчування дитини, в деяких випадках також необхідна консультація дієтолога та вживання низки дієтичних добавок.

Ключові слова: школярі; діти; здоров'я; мікроелементи; макроелементи; вітаміни

Вступ

Здоров'ю дитини відводиться важливе місце у системі загальних цінностей. З народження дитина має значний біологічний потенціал здоров'я, на який протягом її життя впливають різноманітні чинники, зокрема соціальний стан, економічна нестабільність у державі, екологічні проблеми, місце проживання, епігенетичні фактори, відсутність мотивації до ведення здорового способу життя та недосконала структура національної системи охорони здоров'я. Велике навантаження на дитячий організм та нерве та психологічне напруження — все це зумовлює необхідність визначення факторів ризику та напряду їх впливу на

формування здоров'я дітей [1]. Орієнтовну, але доволі ґрунтовну функціонально-структурну модель факторів, що впливають на здоров'я людини, запропонував у 1993 році Б.А. Кобринський, який об'єднав у ній дію значної кількості спадкових і неспадкових біологічних факторів [2].

Під час росту і розвитку дитини вплив цих факторів постійно змінюється, в певних випадках може переважати спадкова складова, в інших — вплив оточуючого середовища, родини, шкільних установ. Якщо у ранньому віці на здоров'я дитини впливають переважно соціально-гігієнічні та біологічні фактори на рівні родини, то в подальшому все більший вплив

чинять дошкільні та шкільні навчальні заклади [3, 4]. Хороший стан здоров'я та узгодженість із зовнішнім середовищем забезпечують оптимальний розвиток дитини, можливість доброго систематичного навчання, розвитку когнітивних функцій без виникнення ознак дезадаптації, появи функціональних розладів або стійкої соматичної патології [5–7].

Останнім часом все більшу увагу приділяють харчуванню дітей з огляду на його програмуєчий характер як щодо здоров'я дитини, так і щодо особливостей її розвитку [8]. З огляду на сучасні аспекти епігенетики взагалі можна стверджувати, що харчування є одним із надзвичайно важливих аспектів збереження здоров'я, працездатності і гармонії з оточуючим світом. Оцінка харчування учнів молодшого шкільного віку та його впливу на стан здоров'я дітей, здатність до систематичного навчання є важливим завданням сучасної медицини, особливо з урахуванням того факту, що на цей період припадає розвиток значної кількості дефіцитних станів. «Ми є те, що ми їмо», — казав свого часу Гіппократ, і ми мусимо популяризувати серед дітей початкової школи моду на здорове харчування [9]. Саме з раннього шкільного віку ми можемо сформувати адекватні харчові звички, скоригувати денний раціон дитини, запобігти розвитку дефіцитних станів. З огляду на сучасну тенденцію до звичної комунікації через соціальні мережі та використання новітніх смартфонів діти почали менше перебувати на свіжому повітрі, менше рухаються, менше спілкуються тет-а-тет, що негативно впливає на їх фізичний і психічний розвиток, обмін речовин і метаболізм в цілому [10]. Для організму, який росте, характерні інтенсивні процеси асиміляції, причому розвиток окремих органів і систем відбувається нерівномірно. Наслідком цього є висока чутливість організму дитини до дії ушкоджуючих чинників, зокрема до порушення збалансованості харчового раціону.

У 2013 році в Україні працівниками кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького разом з Інститутом педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України та медичним університетом м. Харкова було проведено мультицентрове дослідження з оцінки харчування дітей віком від 9 місяців до 3 років життя. Метою дослідження була оцінка харчового статусу дітей раннього віку, виявлення основних дефіцитів споживання макро- і мікронутрієнтів, порушень харчової поведінки в дітей раннього віку. У дослідження було залучено 350 дітей із центральних, східних і західних областей України. В результаті проведеного дослідження було визначено, що сучасний харчовий раціон дітей раннього віку в Україні є незбалансованим, містить надлишок енергії та білків, але недостатню кількість численних вітамінів і мікроелементів, що могло впливати на параметри розвитку дітей і стан їх здоров'я. Найбільшим був харчовий дефіцит цинку, заліза, кальцію та вітамінів А, D, E, B₆, B₁₂, B₁. Були встановлені статистично значущі асоціації між харчовими дефіцитами, залізодефіцитною анемією й інфекційною захворюваністю [11].

Таким чином, ми визначили, що вже в перші роки життя дітей можуть формуватися різноманітні харчові дефіцитні стани, які впливають на стан здоров'я та розвиток дитини. Крім того, нас зацікавила проблема шкільного харчування та його впливу на формування здоров'я дітей у початковій школі, що відповідає тематиці численних досліджень у різних країнах [12]. У всьому світі школи вважаються платформою для впровадження інтегрованого пакета заходів, які включають корекцію харчування, споживання добавок з мікроелементами, вітамінами або фортифікацію страв на місці, проведення контролю інфекцій, зміцнення здоров'я та навчання життєвих навичок з метою покращення здоров'я та якості харчування [13]. Певною мірою школу можна прирівняти до праці в дорослих. Діти на довший час йдуть із дому, суттєво змінюється ритм їх життя та харчування, розвиваються симптоми шкільної адаптації або дезадаптації. Доведено, що недостатнє або надмірне харчування в шкільні роки може гальмувати фізичний і психічний розвиток дитини. Худорлявість (низький показник маси тіла (ІМТ) за віком) у школярів може спричинити затримку дозрівання, дефіцит м'язової сили та працездатності, зниження щільності кісток у подальшому житті [14, 15]. Надмірна вага або ожиріння школярів збільшують ризик високого кров'яного тиску, метаболічного синдрому, неінсулінозалежного діабету (тип 2) та психологічних порушень [16]. Численними дослідженнями доведено, що адекватний стан мікроелементів має вирішальне значення для формування здоров'я та розвитку в дитинстві. Тяжка анемія, що може бути наслідком дефіциту заліза, фолатів або вітаміну B₁₂, серед інших причин негативно впливає на фізичну та інтелектуальну працездатність, на пізнавальний розвиток дитини [17]. Вітамін А відіграє вирішальну роль у здоров'ї очей та імунній функції [18], в етіології анемії. Достатня кількість йоду має вирішальне значення для оптимізації розумового розвитку та запобігання порушенням щитоподібної залози [19], тоді як цинк має важливе значення для багатьох біологічних процесів, а його дефіцит може впливати на розвиток мозку та процеси пізнання [20]. Все більше накопичується свідчень, що оптимізація харчування школярів може чинити позитивний вплив на пізнання, ріст, фізичний розвиток та інші аспекти здоров'я. Вивчення особливостей харчування та здоров'я в цій віковій групі може сприяти визначенню пріоритетів і розробці національних програм, спрямованих на покращення фактичного харчування школярів.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 190 учнів 1–4-го класів двох шкіл м. Львова. Серед них були 109 (57,4 %) дівчаток та 81 (42,6 %) хлопчик. Усі діти були із соціально забезпечених повних родин.

Нами була розроблена анкета харчової поведінки дитини, за допомогою якої здійснювався аналіз основних аспектів її харчування. Анкету заповнювали батьки, діти яких брали участь у дослідженні (рис. 1).

Результати та обговорення

Згідно з даними анкетного опитування 190 школярів 2 шкіл м. Львова, 71,1 % батьків вважали харчування школярів добрим, тоді як недостатнім або надмірним — 23,6 та 5,3 % відповідно. 86,3 % школярів повноцінно їли 3–4 рази на добу, тоді як 10 % — тільки 1–2 рази на добу, що могло не забезпечувати адекватне надходження всіх необхідних нутрієнтів дитині, яка росте і розвивається. Водночас 3,7 % дітей їли 5 і більше разів на добу, що, у свою чергу, могло призводити до надмірного калоражу раціону та перевантаження організму окремими нутрієнтами. Печиво та різнома-

нітні булочки, випічку часто споживали 82,6 і 63,7 % школярів відповідно, страви фастфуду полюбили 8,4 % школярів. У початковій школі більшість дітей їли шкільні сніданки (74,7 %), тоді як обіди — вже тільки 50 % школярів. Значна кількість дітей мали перекуси печивом (44,2 %) або чипсами (34,2 %), що складно віднести до пріоритетів здорового харчування. За даними анкетування, на думку батьків, 34,2 % школярів недостатньо споживали молочні продукти, 65,8 % — рибу, 20 % — м'ясо, 43,68 % — овочі і 20,53 % — фрукти.

Нормальний апетит дитини є ознакою її здоров'я та відсутності симптомів шкільної дезадаптації. У на-

1. Прізвище, ім'я _____	
2. Школа № _____ клас № _____ Дата народження, день _____ міс. _____ рік _____ Стать ☐ чол. ☐ жін.	
3. Чи бувають у дитини висипання на шкірі у відповідь на якісь продукти?	☐ ні; ☐ рідко ☐ часто; ☐ постійно
4. Чи помічали ви в дитини зміну смаку?	☐ так; ☐ ні
5. Чи їсть дитина речі, не придатні для споживання?	☐ крейду; ☐ попіл; ☐ папір; ☐ інше
6. Чи наявна в дитини ламкість нігтів, волосся, сухість шкіри?	☐ так; ☐ ні
7. Харчування дитини ☐ регулярне; ☐ нерегулярне	За якістю ☐ добре; ☐ задовільне; ☐ незадовільне
8. Який апетит у дитини?	☐ добрий; ☐ надмірний; ☐ знижений; ☐ поганий
9. Скільки разів на день дитина повноцінно їсть?	☐ 1 раз; ☐ 2 рази; ☐ 3 рази; ☐ 4 рази; ☐ 5 разів і більше
10. Який об'єм їжі за один раз з'їдає дитина?	☐ достатній; ☐ надмірний; ☐ недостатній
11. Дитина їсть самостійно чи їй треба примушувати?	☐ самостійно; ☐ треба примушувати
12. Чи просить дитина добавки після їжі?	☐ часто; ☐ рідко; ☐ ніколи
13. Які закуски їсть дитина (підкреслити): молоко, печиво, булочки, хот-доги, м'ясо, риба, чипси, солодощі	
14. Чи дитина їсть вдома зранку, перед школою?	☐ так; ☐ ні
15. Скільки разів дитина їсть поза домом і поза школою?	☐ щоденно; ☐ 2–3 рази/тиждень; ☐ не їсть
16. Яку їжу переважно споживає дитина?	☐ рідку; ☐ пюре; ☐ варену; ☐ смажену; ☐ каші
17. Скільки відсотків (приблизно) від добового об'єму їжі становить сніданок вашої дитини?	☐ 10 %; ☐ 20 %; ☐ 30 %; ☐ 40 %; ☐ 50 %
18. Скільки відсотків (приблизно) від добового об'єму їжі становить обід вашої дитини?	☐ 10 %; ☐ 20 %; ☐ 30 %; ☐ 40 %; ☐ 50 %
19. Скільки відсотків (приблизно) від добового об'єму їжі становить вечеря вашої дитини?	☐ 10 %; ☐ 20 %; ☐ 30 %; ☐ 40 %; ☐ 50 %
20. Що дитина їсть у школі?	☐ шкільні обіди; ☐ канапки; ☐ чай/молоко; ☐ печиво, чипси; ☐ нічого
21. Скільки днів на тиждень дитина їсть у школі?	☐ шкільні сніданки; ☐ шкільні обіди
22. Чи є продукти, які дитина не хоче їсти?	☐ молоко, сир; ☐ м'ясо; ☐ фрукти; ☐ овочі; ☐ хліб, печиво
23. Перерахуйте, що дитина любить їсти _____	
24. Як часто дитина їсть ті ж страви, що й уся сім'я?	☐ часто; ☐ рідко; ☐ ніколи
25. Чи їсть дитина під час перегляду телевізору?	☐ часто; ☐ рідко; ☐ ніколи
26. Чи їсть дитина на ніч?	☐ часто; ☐ рідко; ☐ ніколи
27. Чи їсть дитина багато солодощів?	☐ часто; ☐ рідко; ☐ ніколи
28. Як часто дитина п'є молоко?	☐ щоденно; ☐ рідко; ☐ ніколи
29. Які інші напої п'є дитина?	☐ сік; ☐ воду; ☐ каву/чай; ☐ газовані напої
30. Як часто дитина п'є сік протягом дня?	☐ часто; ☐ 2 рази/день; ☐ 1 раз/день; ☐ не кожен день
31. Скільки рідини випиває дитина вдома _____ у школі? _____	Яку воду? ☐ водопровідну; ☐ з пляшок
32. Чи дотримується дитина дієти?	☐ ні; ☐ вегетаріанська; ☐ низькокалорійна; ☐ гіпоалергенна; ☐ інша
33. Чи задовольняє вас харчування дитини вдома?	☐ так; ☐ ні; В школі? ☐ так; ☐ ні.
34. Яких продуктів, на вашу думку, дитина їсть недостатньо?	☐ молоко/сир; ☐ м'ясо; ☐ рибу; ☐ фрукти; ☐ овочі
35. Чи вживає дитина _____	☐ полівітаміни; ☐ мінеральні комплекси; ☐ йогурти; ☐ харчові добавки; ☐ живі бактерії
36. Ваша дитина є _____	☐ спокійною; ☐ надмірно збудливою; ☐ непосидючою і неухважною; ☐ апатичною
37. Скільки разів дитина хворіла протягом року?	☐ 1 раз; ☐ 2 рази; ☐ 3 рази; ☐ 4 рази; ☐ 5 разів і більше
38. Вага дитини _____ кг, ріст дитини _____ см	
Дата заповнення _____ Підпис батьків _____	

Рисунок 1. Харчова анкета дитини

Таблиця 1. Вікова поширеність надмірного, зменшеного та нормального денного споживання харчових нутрієнтів у учнів 1–4-го класів

	1-й клас (49)					2-й клас (28)					3-й клас (28)					4-й клас (59)					1–4-й класи (173)				
	↑	↓	N	4	5	↑	↓	N	7	8	↑	↓	N	10	11	↑	↓	N	13	14	↑	↓	N	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Білки	38,78	38,77	22,45	29,73	37,84	32,43	42,86	25	32,14	49,15	23,73	27,12	41,04	31,21	27,75										
Жири	22,45	44,9	32,65	45,95	35,13	18,92	25	57,14	17,86	44,07	38,98	16,95	35,26	42,77	21,97										
Вуглеводи	44,9	26,53	28,57	37,84	29,73	32,43	60,71	28,57	10,72	32,2	33,9	33,9	41,62	30,06	28,32										
Енергія	38,78	28,57	32,65	67,57	18,92	13,51	57,14	32,14	10,72	38,98	28,81	32,21	47,98	27,17	24,85										
ХВ ¹	20,41	53,06	26,53	35,14	43,24	21,62	32,14	53,57	14,29	28,81	45,76	25,43	28,32	48,55	23,13										
НЖК ²	51,02	16,33	32,65	86,49	13,51	0	78,57	17,86	3,57	67,8	22,03	10,17	68,79	17,92	13,29										
МНЖК ³	14,29	63,27	22,44	37,84	40,54	21,62	32,14	46,43	21,43	28,81	42,37	28,82	27,17	48,55	24,28										
ПНЖК ⁴	10,2	75,51	14,29	18,92	64,86	16,22	0	64,29	35,71	11,86	62,71	25,43	10,98	67,05	21,97										
Холестерин	61,22	0	38,78	67,57	0	32,43	71,43	0	28,57	77,97	1,69	20,34	69,94	0,58	29,48										
K	57,14	14,29	28,57	78,38	5,4	16,22	71,43	7,14	21,43	72,88	6,78	20,34	69,36	8,67	21,97										
Ca	12,24	77,55	10,21	24,32	51,35	24,33	28,57	42,86	28,57	23,73	64,41	11,86	21,39	61,85	16,76										
Mg	4,08	89,8	6,12	8,11	83,78	8,11	3,57	67,86	28,57	8,47	77,97	13,56	6,36	80,92	12,72										
P	95,92	2,04	2,04	97,3	2,7	0	89,29	3,57	7,14	100	0	0	96,53	1,73	1,74										
Fe	20,41	73,47	6,12	27,03	51,35	21,62	28,57	60,71	10,72	25,42	66,11	8,47	24,86	64,16	10,98										
Cu	81,63	8,16	10,21	78,38	13,51	8,11	78,57	10,71	10,72	83,05	6,78	10,17	80,92	9,25	9,83										
Zn	38,78	44,9	16,32	37,84	37,84	24,32	35,71	32,14	32,15	42,37	37,29	20,34	39,31	38,73	21,96										
Cl	100	0	0	100	0	0	100	0	0	98,31	0	1,69	99,42	0	0,58										
Mn	87,76	6,12	6,12	97,3	2,7	0	92,86	0	7,14	94,92	1,69	3,39	93,06	2,89	4,05										
Se	12,24	73,47	14,29	18,92	75,68	5,4	10,71	71,43	17,86	20,34	61,02	18,64	16,18	69,36	14,46										
I	6,12	93,88	0	8,1	89,2	2,7	0	92,86	7,14	3,39	88,14	8,47	4,62	90,75	4,63										
Ретинол	10,2	79,59	10,21	18,92	62,16	18,92	3,57	78,57	17,86	6,78	77,97	15,25	9,83	75,14	15,03										
Каротин	6,12	65,31	28,57	5,41	62,16	32,43	3,57	57,14	39,29	6,78	55,93	37,29	5,78	60,12	34,1										
Вітамін D	2,04	93,88	4,08	2,7	97,3	0	0	92,86	7,14	8,47	86,44	5,09	4,05	91,9	4,05										
Вітамін E	2,04	97,96	0	2,7	91,89	5,41	0	100	0	5,08	93,23	1,69	2,89	95,38	1,73										
Тіамін	87,76	10,2	2,04	89,19	2,7	8,11	85,71	3,57	10,72	93,22	1,69	5,09	89,6	4,62	5,78										

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Рибофлавін	32,65	46,94	20,41	48,65	27,03	24,32	42,86	50	7,14	40,68		23,73	40,46	39,31	20,23
Ніацин	42,86	40,82	16,32	40,54	32,43	27,03	46,43	32,14	21,43	49,15	38,98	11,87	45,09	36,99	17,92
Триптофан	0	89,8	10,2	2,7	89,19	8,11	0	85,71	14,29	3,39	79,66	16,95	1,73	85,55	12,72
Вітамін В ₆	48,98	24,49	26,53	45,95	27,03	27,02	57,14	25	17,86	61,02	28,81	10,17	53,76	26,59	19,65
Вітамін В ₁₂	83,67	4,08	12,25	86,49	5,41	8,1	82,14	17,86	0	79,66	10,17	10,17	82,66	8,67	8,67
Фолати	18,37	69,39	12,24	37,84	43,24	18,92	25	60,71	14,29	28,81	64,41	6,78	27,17	60,69	12,14
Пантотено- ва кислота (вітамін В ₅)	14,29	65,31	20,4	18,92	51,35	29,73	25	53,57	21,43	37,29	47,46	15,25	24,86	54,34	20,8
Біотин	6,12	91,84	2,04	5,41	91,89	2,7	3,57	92,86	3,57	3,39	93,22	3,39	4,62	92,49	2,89
Вітамін С	14,29	77,55	8,16	27,03	64,86	8,11	14,29	71,43	14,28	18,64	69,49	11,87	18,5	71,1	10,4

Примітки: ¹ — харчові волокна; ² — насичені жирні кислоти; ³ — мононенасичені жирні кислоти; ⁴ — поліненасичені жирні кислоти.

температури навколишнього середовища. В результаті цього при дії холоду при надмірному споживанні вуглеводів можуть надмірно звужуватися кровоносні судини, розташовані у шкірі, внаслідок чого поверхня шкіри може обігріватися недостатньо, що може збільшити ризик простудних захворювань [21, 26, 27].

Мінеральні речовини відіграють надзвичайно важливу роль у розвитку й адаптації дитини. Вони входять до складу клітин, ферментів, гормонів, мають велике значення у пластичних процесах, у формуванні та побудові тканин організму, в тому числі скелета, в підтримці кислотно-лужної рівноваги, оптимальному перебігу процесів обміну речовин. Мінерали містяться у внутрішньоклітинній рідині, регулюють її склад, беруть участь у формуванні клітин крові, кісток, в процесах функціонування нервової системи, регуляції м'язового тонусу, включаючи тонус м'язів серцево-судинної системи. Подібно до вітамінів, мінерали функціонують як коензими, беруть участь у процесах формування енергії росту і відновлення організму. Всі ферментативні процеси в організмі проходять за участю мінералів, вони необхідні для утилізації вітамінів та інших поживних речовин [28–31]. Оптимальне забезпечення добової потреби макро- та мікроелементів є важливим для нормальної життєдіяльності організму дитини. Макроелементи — це хімічні елементи, вміст яких в організмі становить більше 0,005 % маси тіла (водень, вуглець, кисень, азот, натрій, магній, фосфор, сірка, хлор, калій, кальцій). Мікроелементи — хімічні елементи, вміст яких не перевищує 0,005 % маси тіла, а концентрація в тканинах — не більше 0,000001 %. Серед всіх мікроелементів виділяють важливу групу есенціальних, або незамінних, мікроелементів, які мають регулярно надходити в організм з їжею та водою для його нормальної життєдіяльності (залізо, йод, мідь, марганець, цинк, кобальт, молібден, селен, хром, фтор). Інша класифікація поділяє мікроелементи на есенціальні (Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn), умовно есенціальні (As, B, Br, F, Li, Ni, V, Si), токсичні (Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Vi, Tl), потенційно токсичні (Ge, Au, In, Rb, Ag, Ti, Te, U, W, Sn, Zr тощо). Мікроелементи активно впливають на різні

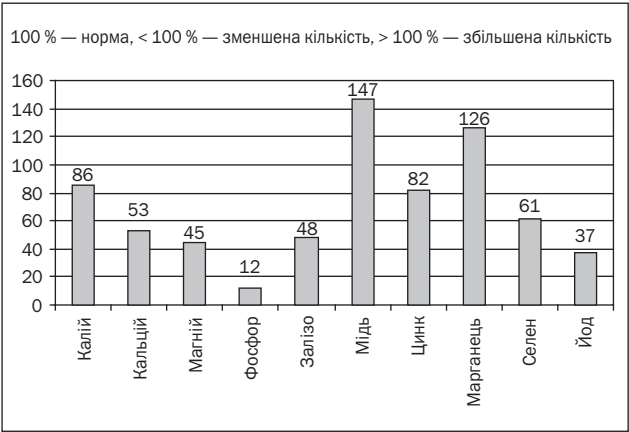


Рисунок 3. Дитина Д. Відсоток денного споживання макро- та мікронутрієнтів відповідно до денної рекомендованої дози

ланки обміну речовин, імунітету, протиінфекційного захисту. За імуномодуючим ефектом розрізняють мікроелементи, есенціальні для імунної системи (Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn, Li), та імунотоксичні (Al, As, B, Ni, Cd, Pb, Hg, Be, Vi, Tl, Ge, Au тощо) [32].

Зменшене добове споживання кальцію спостерігалось у 107 дітей (62 %), у той час як збільшений і зменшений вміст були у 37 (21,2 %) та 29 (16,8 %) школярів відповідно. Відомо, що кальцій бере участь у формуванні скелета, сприяє згортанню крові, підтримує рівновагу між порушенням і гальмуванням кори головного мозку, бере участь у скороченні м'язів, розщепленні глікогену. При дефіциті кальцію можуть спостерігатися підвищена крихкість кісток, нігтів, зубів, деформація хребта, зменшення темпів росту, оніміння та відчуття поколювання в кінцівках, болючість ясен, нервозність, безсоння, судоми, збудження, гіпертензія, прояви ураження шкіри. Надлишок кальцію може супроводжуватися болем у кістках і м'язах, міастенією, порушенням неврологічних функцій, пригніченням рефлексів, нудотою, блюванням, сплутаністю свідомості, порушенням пам'яті і настрою, порушенням серцевого ритму, дратівливістю, анорексією. Знижують засвоєння кальцію D₃-гіповітаміноз, стрес, іммобілізація, гіпоацидність шлункового соку, надлишок Mg, оксалати, фітати, какао, соя, фосфати, кортизон, протисудомні препарати, алкоголь. Кава збільшує виділення кальцію нирками. Сприяють засвоєнню кальцію білкова їжа, залізо, деякі медичні препарати. Продукти, що містять кальцій, — це молоко та молочні продукти, сир із сої, капуста, редька, ріпа, часник, інжир, мигдаль, селера, петрушка, шпинат, ламінарія, яєчний жовток, ікра [33–36].

У більшості учнів початкових класів ми визначили зменшене добове споживання магнію — 140 дітей (80,9 %), збільшене споживання цього нутрієнту відзначалось у 11 школярів (6,4 %), у нормі — тільки в 22 дітей (12,7 %). Згідно з даними літератури, магній бере участь у формуванні кісток, є необхідним для їх росту. При значному дефіциті можуть спостерігатися гемолітична анемія, гіпо- й гіпертензія, депресії, свербіж, апатія, м'язові дистрофія й судоми, втома [22].

Дещо збільшене добове споживання калію було визначено у 120 школярів (69,3 %), зменшене — у 15 (8,7 %), оптимальне — у 38 (22 %). Калій є найпоширенішим внутрішньоклітинним катіоном, і близько 98 % калію в організмі знаходиться в середині клітин, а інша частина — в позаклітинній рідині, включаючи кров. Градієнт калію є критично важливим для багатьох фізіологічних процесів, включаючи підтримку клітинного мембранного потенціалу, гомеостазу обсягу клітин і передачі потенціалів дії в нервових клітинах. Збільшення позаклітинного рівня калію призводить до порушення функцій нервової системи, м'язів, серця, шлунково-кишкового тракту. При його надлишку можуть відзначатися аритмії, порушення роботи нервової системи, конвульсії, слабкість, гіпотензія, уповільнене мислення, утруднення мовлення [22].

В більшості дітей у нашому дослідженні ми визначили збільшене добове споживання фосфору — 167 осіб (96,5 %) та хлору — 172 (99,4 %). Фосфор бере участь у формуванні й регенерації клітин, формуванні та засвоєнні вітамінів, формуванні та розвитку зубів і кісток, в обміні енергії, регуляції кислотно-лужного балансу, функціонуванні нирок, нервів, м'язів, серця, є життєво важливим нутрієнтом. Проте надлишок фосфору може призводити до зниження рівня кальцію як у сироватці крові, так і в кістках. [23]. При надлишку хлору можуть виникати порушення кислотно-лужної рівноваги у рідинах організму, клінічно виникати слабкість, сплутаність свідомості, у тяжких випадках — кома [37].

Йод є вкрай важливим елементом для розвитку дитини, формування її розумового потенціалу. Він бере участь у утворенні тироксину і реалізації нормальної функції щитоподібної залози. Недостатнє надходження з їжею загрожує розвитком гіпотиреозу, відставанням у психічному розвитку [38]. У нашому дослідженні зменшене добове споживання йоду спостерігалось у 157 дітей (90,8 %).

У нашому дослідженні ми визначили небалансоване добове надходження таких есенціальних мікроелементів, як марганець, селен, цинк, залізо, мідь.

Збільшений вміст марганцю спостерігався в 161 дитини (93,1 %). Зменшене споживання селену було визначено у 120 дітей (69,4 %), збільшене — у 28 (16,2 %), нормальне — у 25 (14,4 %). Щодо цинку, то практично однакова кількість дітей мала його збільшене (68 дітей — 39,3 %) та зменшене (67 дітей — 38,7 %) добове споживання. Недостатнє добове споживання заліза було визначено у 111 школярів (64,2 %), збільшене — у 43 (24,9 %) та нормальне — тільки в 19 дітей (11 %). Збільшене добове споживання міді було визначено у 140 дітей (80,9 %).

Надмірне або недостатнє споживання цих есенціальних мікроелементів впливає на різноманітні ланки метаболізму дитини та життєдіяльність багатьох органів та систем [24, 25, 39, 40].

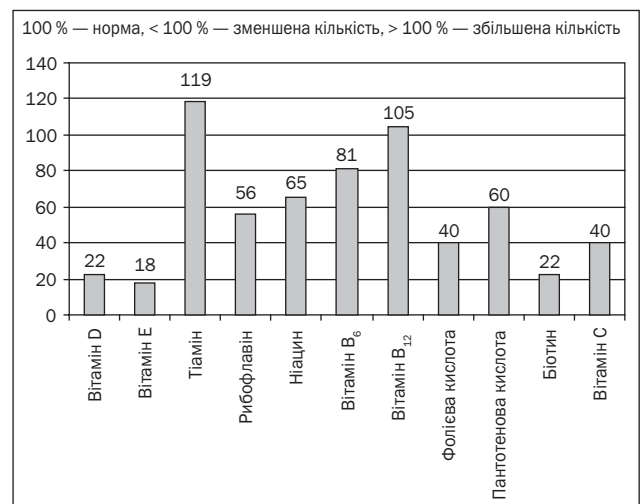


Рисунок 4. Дитина В. Відсоток денного споживання вітамінів відповідно до денної рекомендованої дози

На сьогодні вітамінна недостатність розглядається як патологічний стан, викликаний дефіцитом вітамінів в організмі. Залежно від глибини і тяжкості вітамінної недостатності виділяють три її форми: авітаміноз, гіповітаміноз і субнормальну забезпеченість вітамінами. Субнормальна забезпеченість вітамінами є доклінічною стадією дефіциту вітамінів, що проявляється в основному порушеннями метаболічних і фізіологічних реакцій, в яких бере участь цей вітамін, а також окремими клінічними мікросимптомами. Хоча субнормальна забезпеченість вітамінами не супроводжується вираженими клінічними порушеннями, вона істотно знижує стійкість дітей до дії інфекційних і токсичних чинників, фізичну і розумову працездатність, уповільнює терміни одужання хворих дітей з різною патологією, сприяє виникненню гострих і загостренню різноманітних хронічних захворювань, в тому числі верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи. Водночас субнормальна забезпеченість вітамінами може супроводжуватися і появою окремих клінічних мікросимптомів, наприклад, дратівливості, головним болем при недостатності тіаміну, аскорбінової кислоти, піридоксину, кровоточивістю ясен при недостатності вітаміну С, сухістю шкіри при недостатності вітамінів А і В₂ тощо [32]. Відсутність або дефіцит вітамінів у раціоні харчування призводить до порушення обміну речовин, зниження працездатності та імунологічної реактивності організму. Підвищене психоемоційне навантаження, погіршення екологічної ситуації та якості питної води, порушення структури харчування, безконтрольне використання ліків — це перелік деяких факторів, що погіршують показники стану здоров'я і сприяють посиленню дефіцитів більшості вітамінів у дітей. Можна виділити три основні причини дефіциту вітамінів: недостатнє надходження вітамінів з їжею, порушення всмоктування та обміну вітамінів, підвищена потреба у вітамінах. Домінуючим фактором, що призводить до розвитку гіпо- та авітамінозів, є аліментарна недостатність вітамінів (низький вміст вітамінів у добовому раціоні харчування, втрати під час кулінарної обробки продуктів, дія антивітамінних факторів, наявність у продуктах харчування вітамінів у формі, що погано засвоюється, порушення оптимального співвідношення між окремими вітамінами, погіршення асиміляції вітамінів, пригнічення діяльності кишкової мікрофлори) [41, 42].

У нашому дослідженні ми визначили значний відсоток школярів, які мали дефіцит споживання вітамінів.

Так, зменшене добове споживання вітаміну А спостерігалось у 130 школярів (75,2 %), збільшене — у 17 (9,8 %), нормальне — у 26 (15 %). Недостатнє надходження цього вітаміну може негативно впливати на ріст і диференціювання тканин, функцію зору, стан шкіри [43].

Зменшене добове споживання вітаміну D було визначено нами у 159 школярів (91,9 %). Дефіцит цього вітаміну може сприяти порушенням у метаболізмі

кальцію, процесах мінералізації кісткової тканини, роботі імунної системи [28].

Зменшене добове споживання вітаміну Е спостерігалось у 165 учнів (95,4 %), що може впливати на багато метаболічних та ендокринних розладів [27].

Щодо ситуації з денним споживанням вітамінів групи В, то ми визначили доволі гетерогенну ситуацію.

Так, збільшене добове споживання вітаміну В₁ ми спостерігали у 155 дітей (89,6 %), вітаміну В₂ — у 70 дітей (40,5 %), тоді як 68 дітей (39,3 %) споживали недостатню кількість вітаміну В₂.

Збільшене добове споживання вітаміну В₆ було визначено у 93 школярів (53,8 %), зменшення його надходження з їжею — у 46 (26,6 %), оптимальне споживання — у 34 (19,6 %).

Недостатність добового споживання вітаміну В₉ (фолієвої кислоти) ми спостерігали у 105 дітей (60,7 %), надмірне добове споживання фолатів — у 47 (21,2 %), збільшене добове споживання вітаміну В₁₂ — у 143 (82,6 %).

Зменшене добове споживання вітаміну Н (біотину) ми спостерігали практично у всіх дітей — 160 (92,5 %).

Харчовий раціон школярів був доволі дефіцитним щодо вітаміну С. Так, зменшене добове споживання вітаміну С було визначено у 123 дітей (71,1 %), збільшене — у 32 (18,5 %), оптимальне — у 18 (10,4 %).

Цікаві результати були отримані при оцінці добового споживання насичених і ненасичених жирних кислот.

Збільшений вміст насичених жирних кислот у добовому раціоні спостерігався у 119 школярів (68,8 %), зменшений — у 31 (17,9 %), оптимальний — у 23 (13,3 %). Насичені жири потрібні нам для синтезу вітаміну D і гормонів, зокрема серотоніну, проте надлишок насичених жирів може порушувати холестериновий обмін, викликати дисліпідемію та провокувати атеросклероз [44].

Ненасичені жири — це жири або жирні кислоти, що мають принаймні один подвійний зв'язок у ланцюзі жирної кислоти. Жирна кислота є мононенасиченою, якщо її ланцюг містить один подвійний зв'язок, і поліненасиченою, якщо він містить більше одного подвійного зв'язку.

Майже в половині дітей (84 дитини — 48,6 %) у нашому дослідженні ми визначили дефіцит у харчуванні мононенасичених жирних кислот та поліненасичених жирних кислот (116 школярів — 67,1 %). Харчові продукти, що містять мононенасичені або поліненасичені жири, вважаються більш здоровими порівняно з тими, що містять насичені жирні кислоти, мають доволі значний спектр позитивної дії на метаболічні процеси людини [31].

Міжнародні організації рекомендують зменшити споживання насичених жирів, замінюючи їх ненасиченими жирами. Зокрема, у Великій Британії, Австралії та США визнають, що заміна насичених жирів у раціоні має бути саме на продукти, що містять не-

насичені жирні кислоти. За рекомендаціями ВООЗ, насичені жирні кислоти мають становити до 10 % калорій, які ми щодня отримуємо з їжею і напоями. А Американська асоціація кардіологів наполягає на ще меншій дозі — 5–6 % [45].

Висновки

Сучасний раціон харчування учнів початкових класів в Україні є незбалансованим. Він містить надмірну кількість енергії, вуглеводів, білків з одночасним дефіцитом жирів, поліненасичених жирних кислот, мікро- та макроелементів, вітамінів, що може вплинути на здоров'я дітей, їх фізичний та інтелектуальний розвиток, спричинити проблеми з вивченням шкільної програми.

Характерним є збільшене щоденне споживання білків, вуглеводів, калорій, насичених жирів і холестерину, а також недостатнє щоденне споживання поліненасичених жирів, деяких вітамінів (А, Е, С, D, В₁, В₉, В₁₂) та мінералів (Са, Mg, Fe, Cu, Zn, Р, J, Se).

У значної кількості школярів виявлений поєднаний дефіцит вітамінів і мінералів.

Слід зазначити, що формування дефіцитів у школярів є досить різноманітним і вимагає індивідуального підходу до корекції харчування дитини, в деяких випадках також необхідна консультація дієтолога та вживання низки дієтичних добавок.

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

Список літератури

- Няньковський С.Л., Садова О.Р. Харчова поведінка та якість життя школярів старших класів м. Львова. *Клінічна педіатрія*. 2018. 13(1). С. 40–47. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.
- Кобринский Б.А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. Москва, Берлин, 2016. 220 с. doi: 10.23681/434737
- Бойчук Ю.Д. та ін. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія. Харків, 2017. 488 с.
- European action plan for strengthening public health capacities and services. Copenhagen. WHO Regional Office for Europe. 2012 (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/171770/RC62w-d12rev1-Eng.pdf).
- Kulkarni M.M., Varun N., Rath P., Eshwari K., Ashok K., Kamath V.G. Health status of school children in rural area of coastal Karnataka. *Med. J. DY Patil Univ.* 2016. 9. P. 31–5. doi: 10.4103/0975-2870.172424.
- Няньковський С.Л., Яцула М.С., Чикайло М.І., Пасічник І.П. Стан здоров'я школярів в Україні (огляд літератури). *Здоров'я ребенка*. 2012. № 5. С. 109–114.
- Mayo-Wilson E., Imdad A., Junior J., Dean S. and Bhutta A.Z. Preventive zinc supplementation for children, and the effect of additional iron: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014. 4(6). e004647. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004647.
- Nyankovskyy S., Dodryanskyy D., Ivakhnenko O., Iatsula M., Javorska M., Shadryn O., Platonova O., Zajec V., Klimenko V., Solodovnyk G. Dietary habits and nutritional status of children from Ukraine during the first 3 years of life. *Pediatrica Polska*. 2014. 89(6). P. 395–405.
- Who.int. 2017. Available at: http://www.who.int/childgrowth/training/module_h_directors_guide.pdf?ua=1 Accessed on 7 March 2017.
- Пасічник І.П. Вплив нутритивного забезпечення та харчової поведінки на фізичний розвиток школярів у міській і сільській місцевостях: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10. Львів, 2018. 20 с.
- Солтан М.М. Гигиенические требования к организации питания детей и подростков: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2017. 68 с.
- Best C., Neufingerl N., van Geel L., van den Briel T., Osen-darp S. The nutritional status of school-aged children. Why should we care? *Food and Nutrition Bulletin*. 2010. Vol. 3. № 3. The United Nations University. P. 400–417. doi: 10.1177/156482651003100303.
- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech. Rep. Ser.* 1995. № 854. P. 1–452.
- World Health Organization. WHO Regional Office for Europe. Growing up unequal. HBSC 2016 study (2013/2014 survey). Available from: <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/growing-upunequal.-hbsc-2016-study-20132014-survey>.
- Chizuru Nishida, Ricardo Uauy, Shiriki Kumanyika and Prakash Shetty. The Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: Process, product and policy implications. *Public Health Nutrition*. 2004. 7(1A). P. 245–250. doi: 10.1079/PHN2003592.
- Krushnapriya Sahoo, Bishnupriya Sahoo, Ashok Kumar Choudhury, Nighat Yasin Sofi, Raman Kumar and Ajeet Singh Bhadoria. Childhood obesity: causes and consequences. *J. Family Med. Prim. Care*. 2015. 4(2). P. 187–192. doi: 10.4103/2249-4863.154628.
- Sommer A., Davidson F.R. Assessment and control of vitamin A deficiency: The Annecy Accords. *J. Nutr.* 2002. № 132. P. 2845–2850. doi: 10.1093/jn/132.9.2845S.
- Allen L., de Benoist B., Dary O., Hurrell R. Guidelines on food fortification with micronutrients. Geneva: World Health Organization. Food and Agriculture Organization. 2006.
- Dipayan Choudhuri, Sutradhar Balaram. Factors Associated with Nutritional Status of Adolescent Schoolchildren in Tripura. *Indian Pediatrics volume*. 2020. № 57. P. 177–178. doi.org/10.1007/s13312-020-1740-y.
- Няньковський С.Л., Яцула М.С., Няньковська О.С., Тутуса А.В. Динаміка стану здоров'я школярів в Україні за даними анкетного опитування. *Клінічна педіатрія*. 2018. № 13(5). С. 425–431. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141554.
- Зубар Н.М. Основи фізіології та гігієни харчування. Київ, 2010.
- Кручаниця М.І., Миронюк І.С., Розумикова Н.В., Кручаниця В.В., Брич В.В., Кіш В.П. Основи харчування: підручник. Ужгород: Вид-во УжНУ «Говерла», 2019. 252 с.
- Квашніна Л.В., Ігнатова Т.Б. Забезпеченість організму дітей дошкільного віку довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами і можливості корекції їх дефіциту. *Здоров'я України*. 2018. № 1 (44). С. 20–23. doi: 10.15574/SP.2018.90.98.
- Second International Conference on Nutrition Rome, 19–21 November 2014 Conference Outcome Document: Rome Declaration on Nutrition. ICN2. 2014. № 2. URL: <http://www.fao.org/3/a-ml542e>.
- Фекета В. Фізіологія обміну речовин та енергії. Режим доступу: <https://www.researchgate.net/publication/316988156>.
- Stephen A., Alles M., de Graaf C., Fleith M., Hadjilucas E., Isaacs E., Maffei C., Zeinstra G. and others. The role and requirements

of digestible dietary carbohydrates in infants and toddlers. 2012. № 66(7). P. 765–779. doi: 10.1038/ejcn.2012.27.

27. Kalhan S.C., Kilic I.A. Carbohydrate as nutrient in the infant and child: range of acceptable intake. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999. № 53(1). P. 94–100. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600749.

28. Марушко Ю.В. Мікроелементи та стан імунітету в дітей. *Актуальна інфектологія*. 2013. № 1(1). С. 49–52. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf_2013_1_11.

29. Lutter C.K., Rivera J.A. Nutritional status of infants and young children and characteristics of their diets. *J. Nutr.* 2003. № 133. P. 2941–2949. doi: 10.1093/jn/133.9.2941S.

30. Горобець А.О. Вітаміни і мікроелементи як специфічні регулятори фізіологічних та метаболічних процесів в організмі дітей та підлітків. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2019. № 4(80). С. 75–92. doi 10.15574/PP.2019.80.75.

31. Большова О.В., Пахомова В.Г. Дефіцит есенціальних мікроелементів у дітей і підлітків: сучасний стан проблеми. *Педіатрія*. 2015. № 3(18). Режим доступу: <http://www.health-ua.com/article/12048-deficit-esentcalnih-mkroelementv-u-dtej--pdltkv-suchasnij-stan-problemi>.

32. Нянковський С.Л., Козубенко Г.Ф., Пакулова-Троцька Ю.В. Особенности соматической патологии у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. *Здоровье ребенка*. 2011. № 6 (33). С. 43–47.

33. Осташко В.Ф. Макроелементи. *Фармацевтична енциклопедія*. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1307/makroelementi>.

34. Квашина Л.В. Застосування препарату «Кальціум D» для корекції синдрому гіпокальціємії у дітей, хворих на рахіт. *Перинатол. та педіатрія*. 2007. № 3. С. 59–63.

35. Квашина Л.В. Роль гипокальциемии в патогенезе судорожного синдрома. *Перинатол. та педіатрія*. 2012. № 2. С. 89–94.

36. Марушко Ю.В., Полковниченко Л.М., Таринська О.Л. Кальцій та його значення для дитячого організму (огляд літератури). *Современная педиатрия*. 2014. 5(61). doi: 10.15574/SP.2014.61.46.

37. Кукушкин Ю.Н. Химические элементы в организме человека. СПб., 1998.

38. Осташко В.Ф. Мікроелементи. *Фармацевтична енциклопедія*. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1466/mikroelementi>

39. Авцин А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология). Москва, 1991.

40. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. Иммунофармакология микроэлементов. Москва, 2000.

41. Цубанова Н.А. Вітамінна недостатність. *Фармацевтична енциклопедія*. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1776/vitaminna-nedostatnist>.

42. Mason J.B., Booth S.L. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. 26th edition. Maryland Heights, MO: Elsevier, 2019. P. 73–79.

43. Козярін І.П. Вітаміни та здоров'я. Ваше здоров'я. 2005. № 7 (757).

44. Гуменюк О.Л. Харчова хімія. Тексти лекцій. Чернівці: ЧНТУ, 2018. 155 с. URI: <http://ir.stu.cn.ua/123456789/16996>.

45. Вікіпедія. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%B8%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%96_%D0%B6%D0%B8%D1%80%D0%B8.

Отримано/Received 01.02.2021

Рецензовано/Revised 14.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2021 ■

Information about authors

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

M. Yatsula, Associate Professor at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>

A. Tytusa, Assistant at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1445-5703>

S.L. Nyankovsky, M.S. Iatsula, A.V. Tytusa

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Nutritional behavior and food security of schoolchildren in primary school

Abstract. Background. The health of a growing and developing child holds a valuable place in the system of general values in the family and country. In recent years, more and more attention has been paid to children's nutrition considering its programming nature concerning both a child's health and peculiarities of his/her development. The purpose of the study is to determine the food behavior and nutritional supply of schoolchildren in primary school. **Materials and methods.** We were monitoring 190 pupils of the 1st — 4th grades in two schools in the city of Lviv. Among them, there were 109 (57.4 %) girls and 81 (42.6 %) boys. All the children were from socially secure, full families. To determine the nutritional value of the diet, parents carefully recorded the child's diet for 3 days, followed by processing the results in the Dietplan 7 program. **Results.** A child's normal appetite is a sign of a child's health and the absence of symptoms of school maladaptation. In our study, 28.9 % of primary school pupils had appetite disorders, with 23.6 % having reduced or poor appetite and 5.3 % having an excessive appetite. The normal body mass index was determined in 73.7 % of school-

children, decreased in 9 %, and increased in 17.3 % of children. Most schoolchildren had an increased daily intake of protein, carbohydrates, calories, saturated fats, and cholesterol, as well as insufficient daily intake of polyunsaturated fats, vitamins (A, E, C, D, B₁, B₆, B₁₂), and minerals (Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, P, J, Se). **Conclusions.** The modern diet of primary school pupils in Ukraine is unbalanced. It contains excessive amounts of energy, carbohydrates, proteins with a simultaneous deficiency of fats, polyunsaturated fatty acids, micro- and macronutrients, vitamins, which can affect the health of children, their physical and intellectual development, cause problems with learning the curriculum. A significant number of schoolchildren have a combined deficiency of vitamins and minerals. The formation of nutritional deficiencies in pupils is quite diverse and requires an individual approach to the correction of a child's diet; in some cases, it is also necessary to get a nutritionist consultation and consume several dietary supplements.

Keywords: schoolchildren; children; health; trace elements; macroelements; vitamins



Прогнозування розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу

Резюме. Мета: визначити частоту, фактори ризику розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД1), та створити математичну модель прогнозування формування патології. **Матеріали та методи.** Групу спостереження становили 136 дітей, хворих на ЦД1. Усім дітям було проведено комплексне клініко-інструментальне та лабораторне дослідження й обстеження стану скелетної мускулатури з метою визначення факторів ризику розвитку діабетичної міопатії. Аналіз прогностичної значущості окремих ознак як факторів ризику розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на ЦД1, проводили на основі розрахунку показника відносного ризику (RR). До найбільш значущих факторів були віднесені інформативні ознаки зі значенням RR більше за 1,0. Для прогнозування вірогідності розвитку діабетичної міопатії використовувався метод бінарної логістичної регресії. **Результати.** Проведене комплексне дослідження показало, що розвиток діабетичної міопатії відзначався у 45 (33,1 %) дітей. На підставі розрахунку показника RR із 29 потенційних предикторів було відібрано 7 факторів ризику, що можуть впливати на розвиток діабетичної міопатії: стать, вік, тривалість захворювання, рівень глікогемоглобіну, індекс жирової маси (ІЖМ), кістково-плечовий індекс і наявність периферичної нейропатії. Побудована модель логістичної регресії для індивідуального прогнозування ймовірності розвитку діабетичної міопатії. Класифікаційна здатність моделі становила 90,2 %. Чутливість і специфічність моделі — 80,0 %, що характеризує відмінну якість проведеної класифікації предикторів і високу значущість виділених факторів у розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на ЦД1. **Висновки.** Діабетична міопатія є частим ускладненням цукрового діабету в дітей і розвивається в 33,1 % випадків. Пріоритетне значення у розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на ЦД1, мають стан глікемічного контролю, тривалість цукрового діабету, вік пацієнта, стать, наявність діабетичної периферичної полінейропатії, порушення периферичного кровообігу та збільшення ІЖМ. Розроблена математична модель прогнозування дозволяє з високою вірогідністю розраховувати ймовірність розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет, та може застосовуватися для виявлення пацієнтів із високим ризиком розвитку даного ускладнення для своєчасного проведення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: діти; цукровий діабет 1-го типу; діабетична міопатія; прогнозування

Вступ

Однією з проблем сучасної діабетології залишаються профілактика та лікування хронічних ускладнень цукрового діабету. Незважаючи на високу якість препаратів, що застосовують для лікування даної нозології, та створену систему діабетичної допомоги, зокрема дитячому населенню, рівень інвалідизації та ранньої смертності серед хворих даної категорії все одно зрос-

тає. Одним із пізніх ускладнень цукрового діабету 1-го типу (ЦД1), що має мультифакторіальну природу, є діабетична міопатія — стан, який характеризується зниженням функції, сили та маси скелетної мускулатури на фоні перебігу цукрового діабету [1, 2]. Розвитку даного стану може передувати динапенія, при якій спостерігається зниження показників м'язової діяльності, таких як сила та загальна рухливість, але без зниження

м'язової маси [3]. Дані ускладнення часто залишаються без уваги, хоча складно переоцінити роль м'язової системи, яка становить більше 40 % від загальної маси тіла та виконує не лише локомоторну, а й метаболічну функцію, що забезпечує інсулінозалежне засвоєння значної частини глюкози, яка надходить до організму [4]. З огляду на ключову роль скелетної мускулатури у гомеостазі глюкози низка дослідників пов'язують розвиток інших хронічних ускладнень діабету саме з порушенням функціонування м'язової системи [5].

Незважаючи на досягнення сучасної науки в діагностиці цукрового діабету та його ускладнень, залишаються нез'ясованими питання щодо частоти виникнення та спускових чаків розвитку діабетичної міопатії в дітей. Тому можливість прогнозу розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет, має практичний інтерес, адже визначення предикторів дозволяє не тільки своєчасно виявляти дітей з можливим розвитком даного ускладнення, але й планувати заходи з профілактики його виникнення та/або прогресування.

Мета дослідження: визначити частоту, фактори ризику розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, та створити математичну модель прогнозування формування патології.

Матеріали та методи

Групу спостереження становили 136 дітей віком від 11 до 17 років (середній вік — $14,3 \pm 0,3$ року), хворих на цукровий діабет 1-го типу, серед яких було 78 (57,4 %) хлопчиків і 58 (42,6 %) дівчаток. Усім дітям проведено комплексне клініко-інструментальне та лабораторне обстеження, що включало збір скарг щодо м'язової системи, анамнезу (обтяжена спадковість щодо цукрового діабету, тривалість перебігу захворювання), антропометрію з визначенням індексу маси тіла (ІМТ) та індексу жирової маси (ІЖМ) [6, 7], вимірювання артеріального тиску на верхніх і нижніх кінцівках з подальшим розрахунком кісточно-плечового індексу (КПІ) [8]. Всі діти оглядалися вузькими спеціалістами для виявлення пізніх ускладнень цукрового діабету (діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія, діабетична периферична полінейропатія, діабетична автономна нейропатія, діабетична хайропатія, діабетична ліподистрофія). Обов'язковий комплекс обстеження включав оцінку стану м'язової системи (кистьова динамометрія з визначенням індексу кистьової сили, статичної та динамічної витривалості м'язів, проби на рівновагу) [9, 2, 10–12]. Лабораторне дослідження включало визначення аналізу крові, рівня глюкози натще, глікованого гемоглобіну, креатинфосфокінази, лужної фосфатази, холестерину, тригліцеридів, загального білка, печінкових проб (загальний білірубін, АлАТ, АсАТ, тимолова проба, ГГТ, ЛДГ), загального кальцію в сироватці крові. Також враховувалися вік та стать дитини, доза інсуліну, яку застосовує дитина, стан глікемічного контролю.

Діабетичну міопатію діагностували при наявності в дитини зниження функції, сили скелетних м'язів та індексу маси скелетної мускулатури порівняно з нор-

мативними показниками [2]. При порушенні функції та сили скелетних м'язів, але за відсутності зниження індексу маси скелетної мускулатури діагностували діабетичну динапенію [3].

Статистично результати обробляли за допомогою пакета статистичних програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc. № JPZ8041382130ARCN10-J) та IBM SPSS Statistics.v23. Аналіз прогностичної значущості окремих ознак як факторів ризику розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет, проводили на основі розрахунку показника відносного ризику (RR) в таблицях спряженості 2×2 з визначенням 95% довірчих інтервалів (95% ДІ) та критерію χ^2 -квадрат Пірсона (χ^2). До найбільш значущих факторів були віднесені інформативні ознаки зі значенням RR більше за 1,0.

Для прогнозування вірогідності розвитку діабетичної міопатії використовувався метод бінарної логістичної регресії. Ймовірність настання події розраховували за формулою:

$$Z = 1/(1 + \exp(-z)),$$

де $z = a_0 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + \dots + a_n \cdot x_n$; $x_1, \dots, x_n$ — незалежні змінні, $a_0, \dots, a_n$ — коефіцієнти регресії [14].

Якщо розраховане значення $Z \geq 0,5$, то даного хворого відносили до групи хворих, які мають ризик розвитку діабетичної міопатії. Якщо ж розраховане значення p було менше за 0,5, то даного хворого відносили до групи осіб, у яких ризик розвитку діабетичної міопатії є мінімальним.

Отримані результати рівняння логістичної регресії зіставляли з даними ультразвукового дослідження скелетної мускулатури та зі значеннями індексу маси скелетної мускулатури (ІСМ) [15]. При наявності морфологічних змін з боку скелетних м'язів за даними ультразвукового дослідження та зниженні ІСМ менше за 76,2 % (точка відсічення розраховувалася за допомогою ROC-аналізу [13]) діагноз «діабетична міопатія» підтверджувався.

Статистичну значущість моделі розраховували за Omnibus Test (універсальний критерій коефіцієнтів моделі) та коефіцієнтом прогностичної категоріальної валідності тесту. Також оцінювалися чутливість і специфічність побудованої моделі [16].

Для визначення якості отриманої моделі прогнозування використовувався ROC-аналіз, а також AUC (Area Under Curve) — числовий показник площі під ROC-кривою. Значення площі від 0,9 до 1 відповідає відмінній якості моделі, 0,8–0,9 — дуже хороший, 0,7–0,8 — хороший, 0,6–0,7 — середній, 0,5–0,6 — незадовільний якості [17]. Для оцінки дискримінуючої здатності моделі розраховувався індекс Gini за формулою:

$$Gini = 2 \times (AUC - 0,5) \times 100,$$

де AUC — площа під ROC-кривою; значення індексу Gini > 40 % відповідає допустимій якості методики аналізу; Gini > 60 % — відмінній якості методики аналізу [18].

Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Проведене комплексне дослідження показало, що розвиток діабетичної міопатії відзначався у 45 (33,1 %) із 136 дітей, які перебували під спостереженням, зокрема, дане ускладнення було діагностовано в 19 (24,4 %) хлопчиків та 26 (44,8 %) дівчаток.

З огляду на можливу роль багатьох факторів у розвитку діабетичної міопатії, їх тісний зв'язок один з одним для прогнозу розвитку даного ускладнення в дітей, хворих на цукровий діабет, нами було відібрано 29 потенційних предикторів розвитку діабетичної міопатії (скарги з боку м'язової системи, обтяжена спадковість щодо цукрового діабету, вік та стать дитини, тривалість перебігу захворювання, показники ІМТ, ІЖМ, КПІ, пізні ускладнення цукрового діабету — діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія, діабетична периферична полінейропатія, діабетична автономна нейропатія, діабетична хайропатія, діабетична ліподистрофія, рівні глюкози натще, глікованого гемоглобіну, креатинфосфокінази, лужної фосфатази, холестерину, тригліцеридів, загального білка, загального білірубину, АлАТ, АсАТ, показник тимолової проби, ГГТ, ЛДГ, загальний кальцій у сироватці крові, доза інсуліну на 1 кг маси тіла, що застосовує дитина) з метою виявлення

немодифікованих і модифікованих факторів ризику розвитку діабетичної міопатії.

Згідно з проведенням аналізом на підставі розрахунку показника RR було відібрано 7 факторів ризику, що можуть впливати на розвиток даного ускладнення в дітей, хворих на цукровий діабет (табл. 1). Інші 22 фактори, відносний ризик яких становив 1,0 та менше, були виключені з подальшого аналізу як малозначущі.

За результатами проведеного зіставлення була побудована модель логістичної регресії для індивідуального прогнозування ймовірності розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. Коефіцієнти ознак, що були включені в модель, наведені в табл. 2.

Згідно з результатами проведеної логістичної регресії, модель прогнозу ймовірності розвитку діабетичної міопатії мала такий вигляд:

$$Z = 1 / (1 + \exp(-(-16,257 + 0,753 \cdot X_1 - 2,377 \cdot X_2 - 0,049 \cdot X_3 + 0,453 \cdot X_4 + 0,175 \cdot X_5 - 2,612 \cdot X_6 + 0,303 \cdot X_7)))$$

Класифікаційна здатність моделі визначалася за даними навчальної вибірки і становила 90,2 % (табл. 3).

Таблиця 1. Предиктори розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет

Фактори ризику	RR	95% ДІ RR		χ^2	
		min	max	χ^2	p
Стать (дівчатка/хлопчики)	1,74	1,20	2,53	6,29	0,013
Вік дитини 14 років та старше	1,51	1,12	2,04	11,33	< 0,001
Тривалість цукрового діабету понад 1 рік	1,35	1,12	1,62	7,25	0,008
Глікогемоглобін більше за 8,5 %	1,29	1,02	1,63	5,83	0,028
ІЖМ понад 20,0 % (хлопчики)	3,21	1,59	6,46	8,88	0,003
ІЖМ понад 25,5 % (дівчатка)	3,88	2,14	7,02	22,77	< 0,001
Кісточно-плечовий індекс менше за 1,0 ум.од.	7,87	1,96	31,58	14,20	< 0,001
Наявність периферичної нейропатії	2,13	1,10	4,14	5,39	0,021

Таблиця 2. Ознаки, включені в модель прогнозу ймовірності розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу

Ознака	Рівень ознаки	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Wald
Вік дитини, роки	X1	0,753	0,194	15,061
Стать дитини: — хлопчик — дівчинка	X2	-2,377	0,906	6,886
Тривалість цукрового діабету, роки	X3	-0,049	0,092	0,278
Індекс жирової маси, %	X4	0,453	0,101	20,242
Рівень глікованого гемоглобіну, %	X5	0,175	0,124	1,975
Кісточно-плечовий індекс, ум.од.	X6	-2,612	2,113	1,529
Наявність периферичної нейропатії: — немає — є	X7	0,303	0,791	0,147
	Constant	-16,257	4,304	14,268

Чутливість моделі виявилася рівною 80,0 %, а специфічність — 80,0 %. Результати Omnibus Test підтвердили статистичну значущість даної моделі ($\chi^2 = 64,405$; $df = 7$; $p < 0,0001$). Коефіцієнт прогностичної категоріальної валідності тесту становив $r = 0,835$.

Площа під ROC-кривою, що відбиває наведене рівняння логістичної регресії, дорівнювала $0,911 \pm 0,036$ з 95% довірчим інтервалом $0,840-0,982$, індекс Gini становив 82,2 %, що характеризує відмінну якість проведеної класифікації предикторів і високу значущість виділених факторів у розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу (рис. 1).

Для ілюстрації наводимо приклади визначення індивідуального ризику розвитку діабетичної міопатії.

Приклад 1

Хлопчик Д., 13 років, хворіє на цукровий діабет 1-го типу протягом 3 років. Спадковість обтяжена — бабуся по лінії матері має цукровий діабет 2-го типу. Скарг із боку м'язової системи не має. Зріст — 172 см, маса тіла — 58,2 кг. Індекс маси тіла — $19,7 \text{ кг/м}^2$. Індекс жирової тканини — 18,4 %, кістково-плечовий індекс — 1,04 ум.од. Глікемічний контроль — субоптимальний.

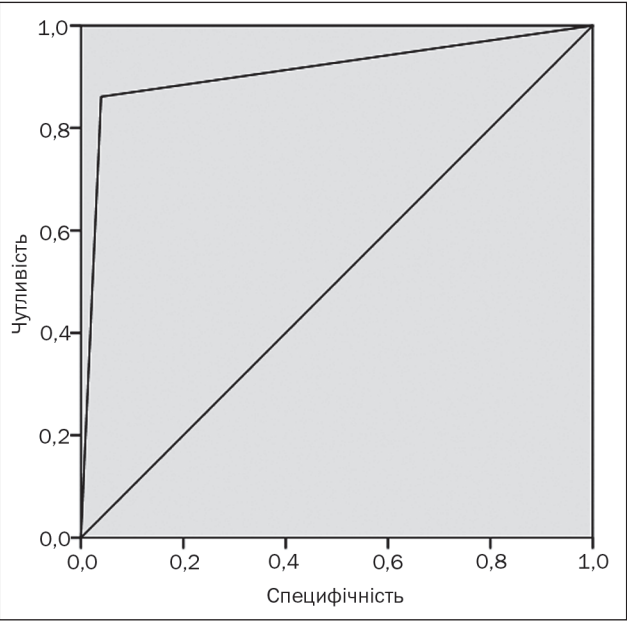


Рисунок 1. ROC-крива рівняння логістичної регресії прогнозування розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу

Діабетична міопатія	Прогнозовано за рівнянням регресії		Відсоток збігу
	Немає	Є	
Немає	69	3	95,8
Є	8	32	80,0
Загальна відсоткова частка			90,2

Примітка: значення відсікання дорівнює 0,5.

Рівень глікованого гемоглобіну — 7,7 %. Оглянутий неврологом, патології з боку нервової системи не виявлено. Отримує інсулін в дозі 0,67 Од/кг маси тіла.

При дослідженні стану м'язової системи встановлено помірне зниження статичної та динамічної м'язової витривалості, порушення функції рівноваги при проведенні проб із заплющеними очима.

Розв'язання рівняння логістичної регресії:

$$Z = 1 / (1 + \exp(-(-16,257 + 0,753 \cdot 13 - 2,377 \cdot 1 - 0,049 \cdot 3 + 0,453 \cdot 18,4 + 0,175 \cdot 7,7 - 2,612 \cdot 1,04 + 0,303 \cdot 1))) = 0,04.$$

Згідно з результатами рівняння логістичної регресії, ймовірність розвитку діабетичної міопатії є мінімальною.

При ультразвуковому дослідженні скелетних м'язів патології не виявлено. В дитини додатково визначений індекс скелетної мускулатури, показник якого становив 84,0 % (норма).

Висновок: динапенія.

Приклад 2

Дівчинка Т., 17 років, хворіє на цукровий діабет 1-го типу протягом 15 років. Спадковість не обтяжена. Скарг з боку м'язової системи не має. Зріст — 161 см, маса тіла — 52 кг. Індекс маси тіла — $20,1 \text{ кг/м}^2$. Індекс жирової тканини — 22,6 %, кістково-гомільковий індекс — 0,99 ум.од. Глікемічний контроль — з високим ризиком для життя. Рівень глікованого гемоглобіну — 9,4 %. Оглянута неврологом, діагностована периферична полінейропатія. Отримує інсулін у дозі 1,15 Од/кг маси тіла.

При дослідженні стану м'язової системи встановлено помірне зниження статичної та динамічної м'язової витривалості, порушення функції рівноваги при проведенні проб як з заплющеними, так і з розплющеними очима.

Розв'язання рівняння логістичної регресії:

$$Z = 1 / (1 + \exp(-(-16,257 + 0,753 \cdot 17 - 2,377 \cdot 2 - 0,049 \cdot 16 + 0,453 \cdot 22,6 + 0,175 \cdot 9,4 - 2,612 \cdot 0,99 + 0,303 \cdot 2))) = 0,99.$$

Згідно з результатами рівняння логістичної регресії, відзначається висока ймовірність розвитку діабетичної міопатії.

При ультразвуковому дослідженні скелетних м'язів встановлено зменшення товщини скелетних м'язів, підвищення рівня ехогенності м'язової тканини та її

деструктурованість за рахунок порушення впорядкованості розташування внутрішньом'язових сполучнотканинних прошарків, відсутність характерної смугастості м'язів. Показник індексу скелетної мускулатури становив 75,3 % (нижче від норми).

Висновок: діабетична міопатія.

Обговорення

Аналіз отриманих даних дозволив встановити, що на розвиток діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет, впливають як немодифіковані, так і модифіковані фактори ризику. З позиції можливості визначення предикторів прогнозу настання діабетичної міопатії у дітей, хворих на цукровий діабет, обов'язковим є врахування таких немодифікованих факторів, як вік і стать дитини, а також тривалість перебігу цукрового діабету. Згідно з отриманими нами даними встановлено, що ймовірність виникнення діабетичної міопатії є вищою в дітей старше 14 років, особливо в дівчаток, та при збільшенні тривалості перебігу цукрового діабету.

Також для визначення прогнозу розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет, важливо враховувати такі модифіковані фактори ризику, як порушення периферичного кровообігу, наявність діабетичної периферичної нейропатії, стан глікемічного контролю та показник індексу жирової маси. Науковими дослідженнями доведено, що погіршення кровопостачання скелетної мускулатури призводять до превалювання в м'язовій тканині процесів катаболізму над анаболізмом, що в поєднанні з порушенням вазодилататорних механізмів внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції, що має місце у хворих на цукровий діабет [19], підвищує втомлюваність скелетних м'язів і призводить до зниження м'язової сили [20]. У нашому дослідженні для оцінки периферичного кровообігу ми застосовували визначення кістково-плечового індексу, що вважається індикатором захворювань периферичних артерій, зниження якого у хворих на цукровий діабет розглядається як ранній прояв діабетичної периферичної ангіопатії [21, 22]. Критичний рівень КПІ в дітей, хворих на цукровий діабет, що чинив вплив на можливість розвитку діабетичної міопатії, визначений як $< 1,0$.

Потрібно враховувати також і той факт, що в розвитку діабетичної міопатії певну роль відіграє діабетична периферична нейропатія. Зменшення м'язової маси в цьому випадку відбувається за рахунок втрати мотонейронів і денервації як повільних, так і швидких моторних одиниць [23]. Це, в свою чергу, призводить до компенсаторного перерозподілу моторних одиниць, що залишилися, реінервації м'язів та порушення розташування міофібрил. Наслідком таких процесів є погіршення функції м'язового волокна та втрата його сили [24]. Окрім того, вважається, що навіть мінімальні прояви нервово-м'язової дисфункції внаслідок надлишкового глікозилювання м'язових мембран можуть призвести до функціональних порушень м'язової системи [25].

Одним із провідних факторів ризику розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет,

згідно з отриманими нами даними, є хронічна гіперглікемія, при якій збільшується кількість кінцевих продуктів глікування. Відомо, що гіперглікемія прискорює зниження м'язової маси, а збільшення концентрації кінцевих продуктів глікування за рахунок їх накопичення у скелетних м'язах сприяє зниженню м'язової сили в пацієнтів з діабетом [26]. Крім того, під впливом гіперглікемії клітини-сателіти м'язової тканини можуть перетворюватися в адипоцити, що призводить до жирової інфільтрації м'язів, збільшення жирової маси та, відповідно, до зменшення м'язової маси і порушення функції скелетної мускулатури [27]. Морфологічними особливостями в цьому випадку є зміна архітекtonіки скелетних м'язів, зменшення кількості м'язових волокон і накопичення жирових клітин між міоцитами, що погіршують мікроциркуляцію тканин і викликають гіпоксію клітин, тобто порушення кровопостачання [28].

Таким чином, після встановлення наявності немодифікованих факторів ризику в дитини, хворої на цукровий діабет (жіноча стать, вік старше 14 років, тривалість цукрового діабету понад 1 року), та модифікованих факторів ризику (збільшення індексу жирової маси, незадовільний глікемічний контроль, зниження кістково-плечового індексу та наявність діабетичної периферичної полінейропатії) пацієнта необхідно віднести до групи ризику щодо розвитку діабетичної міопатії та за допомогою запропонованого рівняння логістичної регресії прогнозувати її формування навіть за відсутності специфічних скарг із боку м'язової системи. Це має певне значення для визначення подальшої тактики ведення хворого, призначення додаткових методів дослідження та проведення лікувально-профілактичних заходів з метою запобігання виникненню та/або прогресуванню даного ускладнення.

Висновки

1. Результати проведеного дослідження показали, що діабетична міопатія є частим ускладненням цукрового діабету в дітей, що розвивається в 33,1 % випадків.
2. Пріоритетне значення у розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, має не тільки стан глікемічного контролю, а й тривалість цукрового діабету, вік пацієнта, його стать, а також наявність діабетичної периферичної полінейропатії, порушення периферичного кровообігу та збільшення індексу жирової маси.
3. Розроблена математична модель прогнозування дозволяє з високою вірогідністю розрахувати ймовірність розвитку діабетичної міопатії в дітей, хворих на цукровий діабет, та може застосовуватись для виявлення пацієнтів із високим ризиком розвитку даного ускладнення для своєчасного проведення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Прогнозування виникнення, діагностика та терапія порушень кістково-м'язової системи у дітей, хворих на цукровий діабет», номер держреєстрації 0119U100456.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

- Hernandez-Ochoa E.O., Vanegas C. Diabetic myopathy and mechanisms of disease. *Biochemistry & Pharmacology: Open Access*. 2015. Vol. 4. № 05. P. e179. doi: 10.4172/2167-0501.1000e179.
- Дыдышко Ю.В., Шепелькевич А.П. Возможности оценки состояния мышечного компонента в норме и при сахарном диабете. *Медицинская панорама*. 2015. № 5. С. 45-50.
- Chulvi-Medrano I., Faigenbaum A.D., Cortell-Tormo J.M. Puede el entrenamiento de fuerza prevenir y controlar la dinapenia pediátrica. *Retos. Nuevas Tendencias en Educación Física, Deporte y Recreación*. 2018. № 3. P. 298-307. doi.org/10.47197/retos.v0i33.52314.
- Dimitriadis G.D., Maratou E., Kountouri A., Board M., Lambadiar V. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*. 2021. № 13. P. 159. doi.org/10.3390/nu13010159.
- Coleman S.K., Rebalka I.A., D'Souza D.M., Hawke T.J. Skeletal muscle as a therapeutic target for delaying type 1 diabetic complications. *World journal of diabetes*. 2015. № 6(17). P. 1323. doi: 10.4239/wjd.v6.i17.1323.
- Щербакова А.М. Физическое развитие детей и подростков: методические рекомендации. Витебск: ВГУим. П.М. Машерова, 2017. 56 с.
- Deurenberg P., Weststrate J.A., Seidell J.C. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *British Journal of Nutrition*. 1991. № 65(02). P. 105. doi: 10.1079/bjn19910073.
- Crawford F., Welch K., Andras A., Chappell F.M. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Issue 9. № CD010680. doi: 10.1002/14651858.CD010680.pub2.
- Пронина Н.В. Исследования и количественная оценка функционального состояния скелетных мышц методом динамометрии: методические указания к проведению лабораторной работы. Симферополь: КФМУ, 2016. 100 с.
- Голубова Т.Н. Оценка функционального состояния и статической выносливости мышц туловища студентов КГМУ. Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. 2007. № 6. С. 79-82.
- Васильева А.А., Коновалова Т.Г. Оценка силовой выносливости мышц спины и пресса как способ контроля профилактики сколиоза студентов 3 курса 2-й функциональной группы. Студенческий электрон. научн. журн. 2018. № 22(42). URL: <https://sibac.info/journal/student/42/122149>. (Дата обращения: 01.03.2021).
- Марченкова Л.Ф., Опарина, Л.Д., Паршакова Л.А. Физическая культура. Использование координационных упражнений на занятиях со студентами специальной медицинской группы. Новосибирск: НГТУ, 2018. 38 с.
- Литвин А.А., Калинин А.Л., Тризна Н.М. Использование данных доказательной медицины в клинической практике (сообщение 3. Диагностические исследования). *Проблемы здоровья и экологии*. 2008. № 4(18). С. 12-19.
- Леонов В.П. Логистическая регрессия в медицине и биологии [Электронный ресурс]. *Биометрика — журнал для медиков и биологов, сторонников доказательной медицины*. Режим доступа: www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm.
- Janssen I., Heymsfield S.B., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. № 50. P. 889-896.
- Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине. *Український журнал телемедицини та медичної телематики*. 2012. Т. 10. № 2. С. 69-76.
- Сорокин А.С. К вопросу валидации модели логистической регрессии в кредитном скоринге. *Вестник евразийской науки*. 2014. № 2(21). С. 81. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-validatsii-modeli-logisticheskoy-regressii-v-kreditnom-skoringe>.
- Мэйз Э. Руководство по кредитному скорингу. Минск: Гревцов Паблишер, 2008. 464 с.
- Shi Y., Vanhoutte P.M. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes: endothelial cell function damage induced by diabetes. *Journal of diabetes*. 2017. Vol. 9. № 5. С. 434-449. doi.org/10.1111/1753-0407.12521
- Kim J.H., Lim S., Choi S.H., Kim K.M., Yoon J.W., Kim K.W. Sarcopenia: An independent predictor of mortality in community-dwelling older Korean men. *The Journal of Gerontology: Series A*. 2014. Vol 69. № 10. P. 1244-52. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu050>
- Crawford F., Welch K., Andras A., Chappell F.M. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Issue 9. Art. № CD010680. doi: 10.1002/14651858.CD010680.pub2.
- Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Федорова Н.В., Щеглова А.В., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Значения сердечно-лodyжечного сосудистого и лodyжечно-плечевого индексов у пациентов с нарушениями углеводного обмена (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88. № 12. С. 11-20.
- Analiza P.S., Pureza D.Y., Landre C.B. Frailty syndrome in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Paul Enferm*. 2015. Vol. 28. № 6. P. 503-509. <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500085>.
- Лесняк О.М. Остеопороз: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 464 с.
- Leenders M., Verdijk L.B., Hoeven L., Adam J.J., van Kranenburg J., Nilwik R. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2013. Vol. 14. № 8. P. 585-592. doi: 10.1016/j.jamda.2013.02.006.
- Онучина Ю.С., Гурьева И.В. Взаимосвязь саркопении и сахарного диабета типа 2. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2018. № 4(25). P. 32-41. doi: 10.24411/2304-9529-2018-14004.
- Gaskin F.S., Farr S.A., Banks W.A. Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide. *Peptides*. 2003. Vol. 24. P. 913-918. doi.org/10.1016/S0196-9781(03)00160-8.
- Hernández-Ochoa E.O., Llanos P., Johanna T. Lanner. The underlying mechanisms of diabetic myopathy. *Journal of Diabetes Research*. 2017. Article ID: 7485738, 3 pages. doi.org/10.1155/2017/7485738

Отримано/Received 26.01.2021

Рецензовано/Revised 04.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.02.2021 ■

Information about authors

O.Ye. Pashkova, MD, Professor at the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3935-5103>
N.I. Chudova, Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5641-1843>

O.Ye. Pashkova, N.I. Chudova
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The prediction of the development of diabetic myopathy in children with type 1 diabetes mellitus

Abstract. Background. The purpose was to determine the frequency, risk factors of the development of diabetic myopathy in children with type 1 diabetes mellitus (DM1), and to create a mathematical model for predicting the formation of pathology. **Materials and methods.** The observation group consisted of 136 children with DM1. All children underwent a comprehensive clinical, instrumental, and laboratory examination and assessment of the state of skeletal muscles to determine the risk factors for the development of diabetic myopathy. The prognostic significance of individual signs as risk factors of the development of diabetic myopathy in children with DM1 was analyzed based on calculating the relative risk (RR) index. The most significant factors included informative signs with an RR value of more than 1.0. The binary logistic regression method was used to predict the likelihood of developing diabetic myopathy. **Results.** The complex study showed that the development of diabetic myopathy took place in 45 (33.1 %) children. Based on the calculation of the RR index, out of 29 potential predictors, 7 risk factors were selected that can influence the development of diabetic myopathy: sex, age, duration of the disease, glycated hemoglobin level, fat mass index (FMI), ankle-brachial index, and the

presence of peripheral neuropathy. A logistic regression model was constructed for individual prediction of the likelihood of developing diabetic myopathy. The classification model capacity was 90.2 %. The model sensitivity and specificity is 80.0 %, which characterizes the excellent quality of the classification of predictors and the high significance of the identified factors of the development of diabetic myopathy in children with DM1. **Conclusions.** Diabetic myopathy is a common complication of diabetes mellitus in children and develops in 33.1 % of cases. The priority contribution of the development of diabetic myopathy in children with DM1 is the state of glycemic control, the duration of diabetes mellitus, the patient's age, sex, the presence of diabetic peripheral polyneuropathy, peripheral circulatory disorders, and an increase in the IMF. The developed mathematical forecasting model allows calculating with a high probability of developing diabetic myopathy in children with diabetes mellitus and can be used to identify patients with a high risk of developing this complication for the timely implementation of diagnostic and preventive management.

Keywords: children; type 1 diabetes mellitus; diabetic myopathy; prediction

Endoscopic and morphological characteristics of the upper gastrointestinal tract in children with food hypersensitivity

Abstract. Background. In pediatric practice, increasing attention has been recently paid to the study of allergic disorders in various parts of the gastrointestinal tract, and a number of unresolved issues regarding the timely diagnosis and treatment of eosinophilic lesions of the digestive system determines the relevance of this topic. The purpose of the research was to study the endoscopic and morphological changes of the upper gastrointestinal tract in children with gastrointestinal symptoms of food hypersensitivity. **Materials and methods.** The study enrolled 34 children aged from 6 to 15 years with clinical signs of disorders of the upper digestive tract against the background of food hypersensitivity reactions. Depending on the level of total IgE, study participants were divided into two groups. The first group consisted of 18 children with IgE-independent allergic reactions to food (Me (Q1-Q3) 35.0 (28.0–77.5)). The second group included 16 patients with IgE-induced allergic manifestations of food hypersensitivity (Me (Q1-Q3) 240.5 (158.0–475.8)). To achieve the aim of the research, all children underwent fibroesophagogastroduodenoscopy with subsequent sampling and morphological evaluation of biopsy specimen. **Results.** According to the results of endoscopic examination of patients, the structure of lesions of the upper gastrointestinal tract depending on the predominance of IgE-independent or IgE-mediated gastrointestinal symptoms of food hypersensitivity did not have statistically significant differences. Morphological characteristics had some differences in the study groups and were represented by the prevalence of eosinophilic infiltration in children with IgE-induced food hypersensitivity reactions. **Conclusions.** The isolated gastric lesions prevailed in the endoscopic presentation of children with gastrointestinal manifestations of food allergy, and morphological signs of chronic gastritis are characterized by changes in the surface epithelium due to pronounced polymorphonuclear inflammatory infiltration in the lamina propria with a predominance of lymphocytes, neutrophils and plasma cells. The degree of activity of the eosinophilic inflammatory process was more pronounced in the group of children with IgE-induced food hypersensitivity reactions ($r = 0.652$; $p < 0.01$).

Keywords: food allergy; pathology of the gastrointestinal tract; eosinophilic gastroenteritis; diagnosis; morphological signs

Background

In pediatric practice, increasing attention has been recently paid to the study of allergic disorders in various parts of the gastrointestinal tract [1–3]. According to an estimate from the national administrative database of the United States of America, published in the *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* in 2016, the prevalence of eosinophilic gastritis amounted to 6.3 cases, and eosinophilic gastroenteritis — 8.4 cases per 100 thousand population.

Among children of early and preschool age, eosinophilic gastroenteritis had the highest prevalence, whereas the incidence of eosinophilic gastritis was higher in older children [4]. Diagnosis of eosinophilic gastroenteritis is a rather time-consuming task for practical medicine due to the lack of uniform standardized diagnostic algorithms and specific clinical criteria, as well as insignificant information value of allergological examination due to IgE-independent mechanism of inflammation, which, in turn, requires the search

for additional immunological studies to verify the diagnosis of food allergies [5].

The pathophysiological mechanisms underlying different types of food allergy reactions have significant differences [6, 7]. Eosinophilic gastroenteritis is an idiopathic inflammatory lesion of the gastrointestinal tract that belongs to a mixed type of allergic reactions due to IgE- and cell-mediated (IgE-independent) mechanisms and is characterized by eosinophilic infiltration of the stomach and/or intestine. At the present stage, IgE-mediated allergic reactions induced by dietary proteins remain the least studied. One of the approaches to their understanding is the stimulation of T helper (Th) mechanisms with the participation of effector immune cells — lymphocytes, which cause the production of proinflammatory cytokines — interleukins (IL) 4, 5, 13 and promote the migration of eosinophils into the stomach and intestine. The IgE-independent immune response may also be accompanied by mast cell activation [8].

As can be seen from Fig. 1, during the initial entry of a food allergen into the body, for example, orally, by inhalation, or percutaneously, there is a presentation of antigenic determinants of the allergen by sensitive cells (e.g., dendritic). This, in turn, activates T helpers and stimulates the functional activity of B lymphocytes in local lymph nodes, as well as the triggering mechanisms of immune tolerance or sensitization. Dendritic cells play a leading role in this process. During tolerance formation, an important place belongs to retinoic acid and the production of anti-inflammatory cytokines IL-10 and transforming growth factor β , which affects the formation of tolerogenic Treg cells. In turn, B cells can produce sIgA, which neutralizes antigenic epitopes. In the absence of conditions necessary for the induction of tolerance, sensitization by food allergens occurs. This releases epithelial cytokines: IL-33, thymic stromal lymphopoietin, and IL-25, which indirectly stimulate the differentiation of Th0 by Th2 type. The formed Th2 cells secrete a number of cytokines of allergic inflammation, such as IL-5, which is responsible for eosinophil chemotaxis, as well as IL-4 and IL-13. Specific IgEs bind to high-affinity Fc ϵ receptor I (Fc ϵ RI) on the surfaces of basophils and mast cells. Upon further contact with food allergen, activation and degranulation of these cells occur with the release of anti-inflammatory factors. Studies show that a food allergen entering the circulatory system leads to the formation of an immune response. This ensures the implementation of IgE-induced allergic immune response [6, 9, 10].

Histopathological examination of gastric and duodenal samples plays a crucial role in the diagnosis of eosinophilic gastroenteritis and should be based on the detection of eosinophilic mucosal infiltration. There is no generally accepted threshold for the number of eosinophils because under normal conditions they are present in the wall of the gastrointestinal tract. The most acceptable indicator is the number of eosinophils exceeding 20 cells in the field of view in at least one biopsy sample. However, these data do not take into account the age of the patient and the segment of the digestive tract, whereof the biopsy was taken.

Thus, given the complex cascade of immune responses in patients with a suspected food allergy, morphological evaluation of gastrointestinal mucosa biopsy specimen re-

mains the gold standard, along with clinical history and provocation and elimination measures, which determines the relevance of the study of endoscopic and morphological characteristics, manifestations of allergic hypersensitivity against the background of food consumption.

The purpose of our research was to study the endoscopic and morphological changes of the upper gastrointestinal tract in children with gastrointestinal symptoms of food hypersensitivity.

Materials and methods

The study enrolled 34 children aged from 6 to 15 years with clinical signs of disorders of the upper gastrointestinal tract, represented by gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, and duodenitis against the background of food hypersensitivity reactions, with the voluntary consent obtained from parents. The basis for the selection of respondents in this study was the presence of significant clinical and anamnestic data that suggest the suspicion of food allergies and, therefore, the positive results of allergy testing. Depending on the level of total IgE, participants were divided into two groups. The first group consisted of 18 children with IgE-independent allergic reactions to food (Me (Q1–Q3) 35.0 (28.0–77.5)). The second group included 16 patients with IgE-induced allergic manifestations of food hypersensitivity (Me (Q1–Q3) 240.5 (158.0–475.8)). To achieve the aim of the research, all children underwent fibroesophagogastroduodenoscopy with subsequent sampling from different parts of the esophagus, stomach, and duodenum, as well as morphological evaluation of biopsy specimens. Fixation of the obtained material was performed in a 10% solution of neutral formalin, followed by histological sample preparations according to standard methods. Sections were stained with hematoxylin and eosin. The number of eosinophils was calculated based on the threshold diagnostic criteria depending on the digestive tract segment, specified in the works of many researchers [11–14] in five random high-power fields (HPF), which is a morphological criterion of an allergic reaction. Microscopic examination of stained histological specimens was performed on a light microscope MICROMed XS-3320 (Ningero Sheng Heng Optics and Electronics Co.) with 100 $\times$, 200 $\times$, 400 $\times$ magnification.

Statistical analysis of the results was made using Microsoft Excel 2010 software. The arithmetic mean of the number of eosinophils and their standard deviation were calculated. The relationship between eosinophil count and serum IgE levels was assessed using nonparametric Spearman's and Kendall's correlation coefficients (r). The relationship between the studied parameters was identified as weak, moderate, and strong if the correlation coefficient was in the range of 0.01–0.29, 0.3–0.69, and 0.70–1.0, respectively. All indicators were considered reliable at a value of $p \leq 0.05$.

Results and discussion

The results of endoscopic examination of patients in our study (Table 1) show that the structure of lesions of the upper gastrointestinal tract depending on the predominance of IgE-independent or IgE-mediated gastrointestinal symptoms of food hypersensitivity had no statistically

significant differences in the study groups. The distribution of endoscopic forms such as gastritis and duodenitis was almost uniform and was 94.4 % in group 1 versus 100 % in group 2 in the first case, and 44.4 against 50.0 % with inflammatory changes in the duodenum. It should be noted that among patients with IgE-independent manifestations of food hypersensitivity, in some cases there were erosive (5.5 %) and ulcerative (5.5 %) defects of the gastric and duodenal mucosa, which is comparable to data from other researches [15]. The predominance of destructive changes in the mucous membrane can be explained by the long-term course of gastrointestinal symptoms, which causes the chronicity of the inflammatory process through the links of cell-mediated mechanisms of allergy formation [16]. In addition, patients of this population had more frequent, as compared to children of group 2, motor dysfunctions of the cardiac and pyloric regions of the stomach, manifested by gastroesophageal (16.7 %) and duodenogastric (44.4 %) reflux. A characteristic feature of children with IgE-induced food hypersensitivity reactions was a higher level of *Helicobacter pylori* infection — 75 against 61.1 % in patients from group 1, which does not contradict the data from other researches [17]. Analysis of the literature provides data on the prevalence of organic changes in the gastrointestinal tract among 46–78 % of children with food allergies, whereas functional disorders are diagnosed in almost all patients [18, 19].

It should be noted that endoscopic examination did not reveal any inflammatory changes of the esophageal mucosa in the form of esophagitis. However, in 3 (16.7 %) children of group I and 1 patient (6.3 %) with elevated levels of total IgE, we registered a decrease in esophageal pH < 4 , which in combination with typical clinical symptoms gave grounds for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease without esophagitis. According to the results of microscopic studies, eosinophilic infiltration in the mucous membrane of the esophagus was not detected. This can be explained by the structural and morphological features of the mucous mem-

brane of this organ and the impossibility of sampling, taking both the mucous and submucosal layers for the entire thickness.

Microscopic examination of gastric biopsy specimen in group 1 of children showed preservation of the structure of the mucous membrane with dystrophic changes of the epithelium and signs of chronic inflammation. The lamina propria was represented by loose connective tissue, which sporadically had moderate cellular infiltration, represented by lymphocytes, neutrophils, macrophages, plasma cells, and eosinophils. Some eosinophils were in a state of degranulation (Fig. 2).

Besides, it should be noted that in 17 (94.4 %) cases, a ratio of neutrophilic granulocytes, plasma cells, and lymphocytes was uniform, which probably indicates the activation of the inflammatory process. This was clinically manifested by signs of exacerbation of chronic gastritis. Calculation of the median distribution of eosinophils, which were a part of the inflammatory infiltrate of the gastric mucosa in children with non-IgE-mediated food hypersensitivity reactions, showed their wide fluctuations in the antrum with an average value of 20.94 ± 1.82 in HPF.

Although the obtained data were significantly lower compared to the children with elevated IgE levels, the study found a moderate correlation (Fig. 3) between total IgE content and the number of eosinophils in the inflammatory infiltrate of the gastric mucosa ($r = 0.522$; $p < 0.01$), which can be explained by the fact that these changes belong to the delayed-type allergic reactions and by the absence of lower normative values of immunoglobulin E in children of different ages.

Microscopic examination of the duodenal mucosa in this group of patients showed the preservation of its histological structure with a clear differentiation of the mucosa and submucosal layer. The mucous membrane had a well-defined villous surface. Intestinal villi were represented by finger-shaped protrusions of loose connective tissue, covered with a single layer of prismatic epithelium. A thin

Table 1. Characteristics of lesions in the upper gastrointestinal tract of children depending on IgE-positive or negative status, abs. (%)

Features of gastrointestinal lesions	Pathology of the upper gastrointestinal tract (n = 34)	
	IgE-independent food hypersensitivity reactions Group 1 (n = 18)	IgE-mediated food hypersensitivity reactions Group 2 (n = 16)
Endoscopic changes of the upper gastrointestinal tract		
Chronic gastritis	17 (94.4)	16 (100)
Chronic duodenitis	8 (44.4)	8 (50.0)
Duodenal ulcer	1 (5.5)	0 (0)
Motility disorders of the upper gastrointestinal tract		
Gastroesophageal reflux	3 (16.7)	1 (6.3)
Duodenogastric reflux	8 (44.4)	6 (37.5)
Helicobacter pylori infection		
Positive	11 (61.1)	12 (75.0)
Negative	7 (38.9)	4 (25.0)

layer of mucus was determined on the surface of the mucous membrane. It should be noted that only 8 (44.4 %) children of this group demonstrated severe signs of an active inflammatory process, manifested by severe edema of the intestinal villi with varying degrees of inflammatory cell infiltration, represented by lymphocytes, plasma cells, and segmental leukocytes with a small number of eosinophils. In addition, the same changes were observed in the submucosal base of these patients, but they were more pronounced compared to the mucous membrane, and the cellular composition included a higher number of eosinophils (Fig. 4).

The number of eosinophils in biopsy samples of the duodenal mucosa in this group of patients averaged 22.56 ± 3.04 in HPF (min = 4.0; max = 54.0). In addition, there is an uneven distribution in the mucous membrane with their predominant accumulation in some areas and the absence or single location in others. The obtained data indicate no statistically significant correlation between total IgE levels and eosinophil counts in the duodenal mucosa of patients with IgE-independent gastrointestinal symptoms of food hypersensitivity ($r = 0.291$; $p > 0.05$).

Microscopic examination of gastric biopsy samples in the group of children with IgE-induced manifestations of

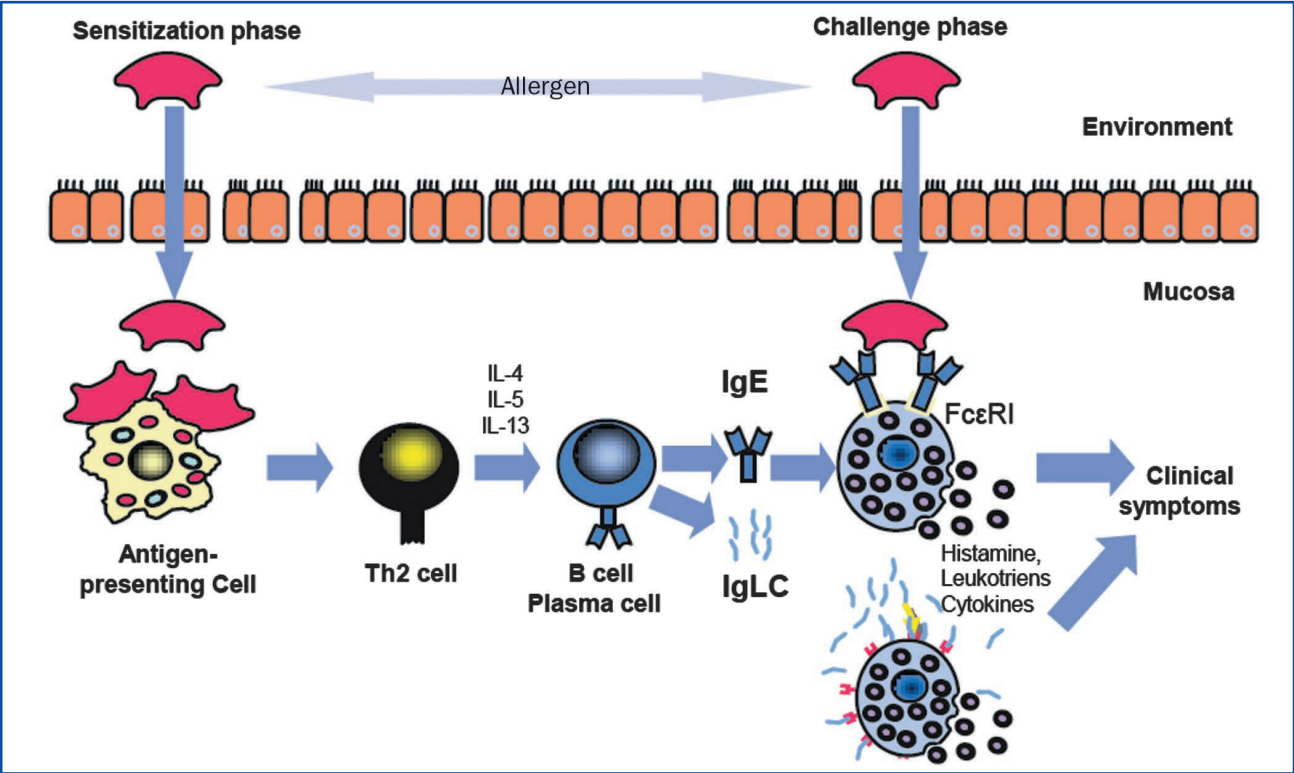


Figure 1. An outline review of sensitization and immunological response in contact with food allergens [9]

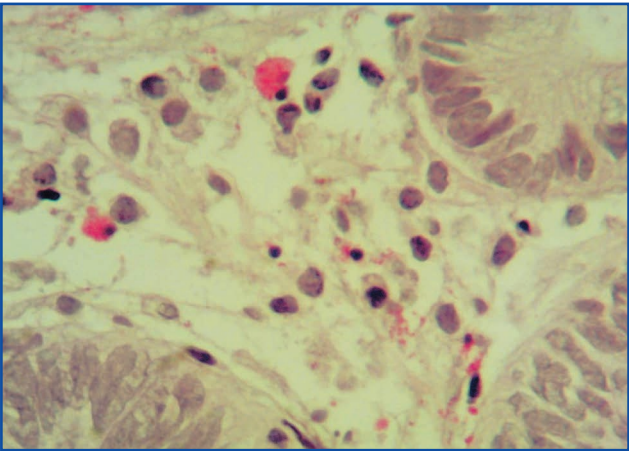


Figure 2. The mucous membrane of the gastric antrum in a child from group 1 with clinical manifestations of food hypersensitivity and normal levels of total IgE. Hematoxylin and eosin staining, 400x magnification

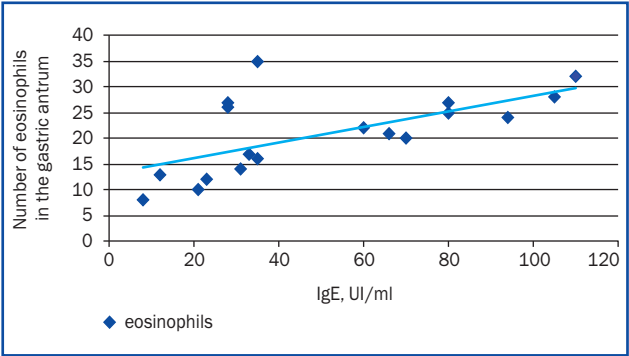


Figure 3. The ratio of IgE levels and the number of eosinophils in the gastric mucosa of children with non-IgE-mediated food hypersensitivity reactions

food hypersensitivity showed preservation of the histological structure of the stomach, but all (100 %) subjects had the signs of chronic inflammation. Comparing the histological presentation in the previous group, we have found more pronounced signs of pathological changes. There was no clear differentiation of cell pools as a result of the absence of mucous secretion in the apical part and the presence of dystrophic changes. On the surface of the mucous membrane, the mucus layer was either thin or completely absent. Desquamation of single epithelial cells or their layers was observed.

In all cases, there was a pronounced polymorphonuclear inflammatory infiltration in the lamina propria with a predominance of lymphocytes and plasma cells and a relatively small number of neutrophils, eosinophils, and macrophages. Diffuse inflammatory infiltration spread to the entire thickness of the lamina propria (Fig. 5). In addition, there was an uneven repletion of blood vessels, predominantly venous-capillary plethora with perivascular edema and diapedetic hemorrhages.

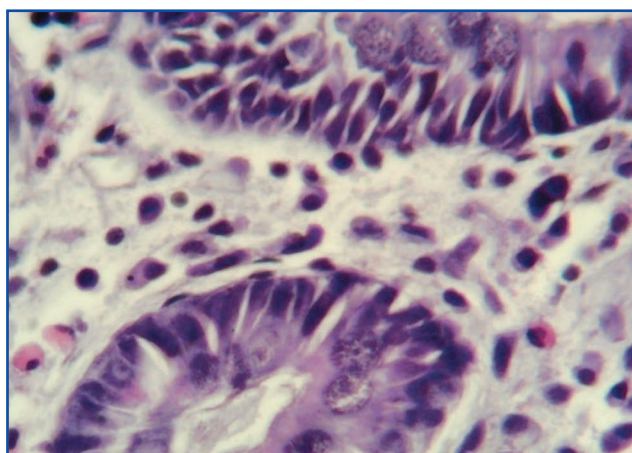


Figure 4. Microscopic changes in the submucosal base of the duodenum in a child from group 1 with clinical manifestations of food hypersensitivity and normal IgE levels. Hematoxylin and eosin staining, 400× magnification

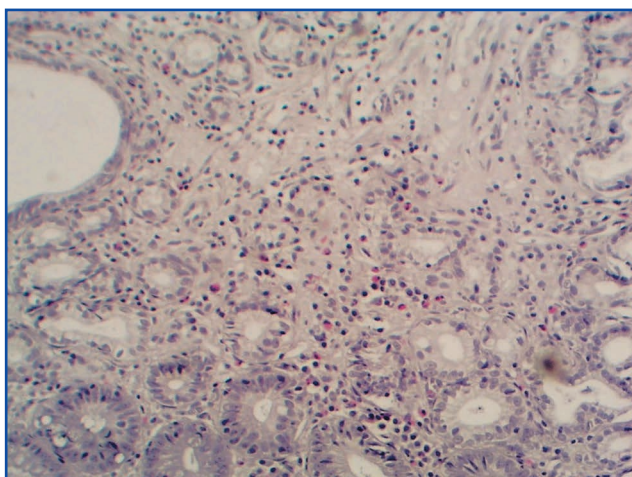


Figure 5. Morphological changes of the mucous membrane of the gastric antrum in a child with food allergy and elevated levels of total IgE. Hematoxylin and eosin staining, 100× magnification

It should be noted that in some cases there was a pronounced eosinophilic infiltration with focal accumulation and severe edema of the stroma in these areas. Determination of the number of eosinophils in the five high-power fields showed that in patients with IgE-mediated allergic reactions to food it averaged 39.06 ± 3.91 in HPF, with significant fluctuations in some patients, which was statistically significantly higher than in group 1 ($p < 0.01$). There was a moderate correlation (Fig. 6) between total IgE and the number of eosinophils in the gastric mucosa ($r = 0.652$; $p < 0.01$).

When studying duodenal biopsy specimen in this group of patients, we found that only half of the children had severe signs of inflammation. Histologically, this was manifested by deformation of the microvilli of the mucous membrane due to severe swelling of their stroma. They were thickened and had folds and protrusions, but their epithelial lining was preserved. A large amount of mucus containing desquamated enterocytes was detected on the surface of the villi and in the depth of the crypts. The stroma of microvilli had a pronounced inflammatory infiltration with predominance of lymphocytes and plasma cells and an admixture of a relatively small number of other cells. Dystrophic processes were observed in the acinar parts of the duodenal glands. Among the inflammatory in-

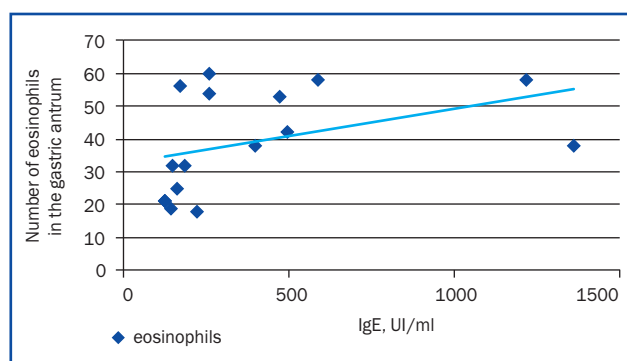


Figure 6. The ratio of IgE levels and the number of eosinophils in the gastric mucosa of children with IgE-mediated food hypersensitivity reactions

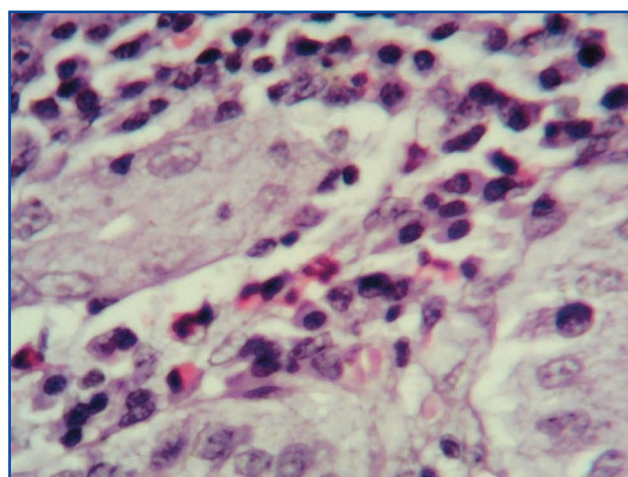


Figure 7. Microscopic changes in the submucosal base of the duodenum in a child with food allergy and elevated levels of total IgE. Hematoxylin and eosin staining, 400× magnification

filtrate cells, eosinophils constituted a significant number. In addition, eosinophilic granules were detected extracellularly (Fig. 7).

The number of eosinophils in duodenal biopsy specimen of patients with IgE-induced gastrointestinal symptoms was 1.5 times higher compared to samples in the group of children with food hypersensitivity with normal IgE levels ($p < 0.05$) and averaged 33.63 ± 4.28 in HPF (min = 11.0; max = 61.0). However, no correlation was demonstrated between total IgE and the number of duodenal eosinophils in patients of this group, which can be explained by the lower proportion of verified duodenitis in both groups.

Thus, the results of the endoscopic examination demonstrated that the lesion of the gastric and duodenal mucosa had no specific signs that would indicate food hypersensitivity. These data are confirmed by studies of some authors and indicate the need for histological examination [20]. However, despite this fact, there is a constant search for macroscopic changes in the mucous membrane of the gastrointestinal tract and their justification in terms of clinical, laboratory, and microscopic data, and it is proposed to take into account a number of features that are statistically significant [21, 22]. Therefore, currently, mucosal biopsy is a reliable diagnostic method for the detection of characteristic changes and eosinophilic infiltration [23]. At the same time, this method is traumatic and has disadvantages for its application in pediatric practice. Therefore, the search for and optimization of the diagnosis of food allergies in children according to clinical and laboratory data is an urgent problem of today, which requires a comprehensive study [24]. We attempted to determine the relationship between total IgE levels and the severity of eosinophilic infiltration in the gastric and duodenal mucosa. The identified changes indicate that in children with IgE-mediated allergic reactions to food, along with pronounced morphological signs of chronic gastritis, there was a greater number of eosinophils, which were a part of the inflammatory infiltrate in the gastric antrum and the duodenum, compared to patients without IgE-mediated allergic reactions. There is a relationship of varying strength between the severity of eosinophilic infiltration in the gastric and duodenal mucosa and the level of total IgE.

Conclusions

The isolated gastric lesions prevailed in the endoscopic presentation of children with gastrointestinal manifestations of food allergy, whereas the morphological signs of chronic gastritis are characterized by changes in the surface epithelium due to pronounced polymorphonuclear inflammatory infiltration in the lamina propria with a predominance of lymphocytes, neutrophils and plasma cells. The degree of activity of the eosinophilic inflammatory process was more pronounced in the group of children with IgE-induced food hypersensitivity reactions ($r = 0.652$; $p < 0.01$). At the same time, for the final verification of allergic gastrointestinal lesions in patients with normal IgE levels, a combined histological evaluation of biopsy samples with immunological markers of atopy is required taking into account clinical and anamnestic data.

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

Funding. This article has been written within the research work of the Department of Pediatrics 2 of the Ukrainian Medical Stomatological Academy “Study of pathogenic mechanisms of the most common childhood illnesses, optimization of diagnosis and treatment” 2017–2021 (state registration number 0117U004683).

References

1. Уманец Т.Р., Шадрин О.Г., Клименко В.А. и др. Основные положения руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку. Часть I. Эпидемиология и аллергены коровьего молока. Современная педиатрия. 2015. 1(65). 16–22.
2. Охотникова Е.Н., Черныш Ю.Р. Гастроинтестинальная аллергия в практике педиатра и детского аллерголога. Здоровье ребенка. 2015. 4. 15–21.
3. Боброва В.И., Богданова Т.А. Гастроинтестинальна гіперреактивність та її значення у формуванні хронічного алергічного гастриту у дітей. Современная педиатрия. 2016. 1(73). 127–129. doi: 10.15574/SP.2016.73.127.
4. Jensen E.T., Martin C.F., Kappelman M.D., Dellon E.S. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a national administrative database. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2016. 62(1). 36–42. doi: 10.1097/MPG.0000000000000865.
5. Захарова И.Н., Бережная И.В. Пищевая аллергия у детей: с чем связан ее рост? Медицинский совет. 2018. 17. 156–162.
6. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindeslev-Jensen C. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014 Aug. 69(8). 1008–25. doi: 10.1111/all.12429.
7. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Ershko O.A., Gordeeva I.G. Gastrointestinal food allergy in children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2017. 16(3). 202–212. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730.
8. Зайцева Ю.Г., Халева Е.Г., Жданова М.В., Новик Г.А. Не-IgE-зависимая пищевая аллергия у детей. Лечащий врач. 2018. 4. 31–34.
9. Betty van Esch. Cows milk allergy. Avoidance versus tolerance: new concepts for allergy management. Utrecht, the Netherlands. 2011. 1. 10.
10. Sharon Chinthrajah R., Hernandez Joseph D., Boyd Scott D., Galli Stephen J., Nadeau Kari C. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. J. Allergy Clin. Immunol. 2016 Apr. 137(4). 984–997.
11. Lwin T., Melton S., Genta R. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. Mod. Pathol. 2011. 24. 556–63.
12. Sunkara T., Rawla P., Yarlagadda K.S., Gaduputi V. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. Clin. Exp. Gastroenterol. 2019. 12. 239–53.
13. Reed C., Woosley J.T., Dellon E.S. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. Dig. Liver Dis. 2015. 47(3). 197–201.
14. Черныш Ю.Р., Охотникова О.М. Клінічні прояви гастроінтестинальної форми харчової алергії у дітей і підходи до її діагностики. Здоров'я дитини. 2017. 12(5). 611–622.

15. Богданова Т.А., Березенко В.С., Пьянкова А.В., Гурьева О.В., Голованенко Г.Н. Особенности течения хронического гастродуоденита на тлі харчової гіперчутливості у підлітків. *Современная педиатрия*. 2018. 3(91). 54-58. doi: 10.15574/SP.2018.91.54.

16. Шадрін О.Г., Задорожна Т.Д., Гайдучик Г.А., Арчакова Т.М., Місник В.П. Клініко-морфологічні особливості алергічного ентероколіту в дітей раннього віку. *Патологія*. 2019. 16(2). 238-244.

17. Сорокман Т.В., Попелюк О.-М.В., Лозюк І.Я. Особливості перебігу поєднаної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та алергодерматозів у дітей. *Здоров'я дитини*. 2017. 12(3). 324-328.

18. Боткина А.С. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему. *Лечащий врач*. 2012. 6. 24-26.

19. Абатуров А.Е., Кайдашев И.П., Никулина А.А. и др. Противовоспалительные эффекты пробиотической терапии хронических гастродуоденитов у детей. *Здоровье ребенка*. 2020. 15(5). 287-293.

20. Pesek R.D., Reed C.C., Collins M.H., Muir A.B., Fulker-son P.C., Menard-Katcher C. et al. Association between endoscopic and histologic findings in a multicenter retrospective cohort of patients with

non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders. *Dig. Dis. Sci*. 2020. 65. 2024-2035.

21. Fujiwara Y., Tanoue K., Higashimori A., Nishida Y., Maruyama M., Itani S. et al. Endoscopic findings of gastric lesions in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *Endosc. Int. Open*. 2020. 8(12). 1817-1825.

22. Ashitani K., Tsuzuki Y., Yamaoka M., Ohgo H., Ichimura T., Kusano T. et al. Endoscopic features and diagnostic procedures of eosinophilic gastroenteritis. *Internal Medicine*. 2019. 58(15). 2167-2171.

23. Calvani M., Anania C., Cuomo B., D'Auria E., Decimo F., Indirli G.C. et al. Non-IgE- or mixed IgE/non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in the first years of life: old and new tools for diagnosis. *Nutrients*. 2021. 13(1). 226. doi: 10.3390/nu13010226.

24. Kryuchko T.O., Buby L.M., Nesina I.M., Tkachenko O.Y., Izmailova O.V., Poda O.A. et al. Ways of optimizing the diagnostics of food allergies in children based on the clinical and immunological criteria. *Wiad. Lek*. 2020. 73(10). 2255-2260.

Received 27.01.2021

Revised 10.02.2021

Accepted 20.02.2021 ■

Information about authors

L.M. Buby, Assistant of the Department of Pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; e-mail: lyudmila.buby@ukr.net; contact phone: +38(099)7955574; <https://orcid.org/0000-0001-9736-3593>

T.O. Kryuchko, MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; e-mail: drkryuchko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

I.M. Nesina, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; e-mail: nesinainna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1514-2434>

B.M. Fylenko, PhD, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy with Sectional Course, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; e-mail: borysfylenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8659-2267>

T.O. Pedchenko, Assistant of the Department of Pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; e-mail: pedtanyuwka4@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8386-619X>

Бубир Л.М., Крючко Т.О., Несіна І.М., Філенко Б.М., Педченко Т.О.
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

Ендоскопічно-морфологічна характеристика верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей із харчовою гіперчутливістю

Резюме. Актуальність. Останнім часом в педіатричній практиці все більше уваги приділяється вивченню алергічних уражень різних відділів шлунково-кишкового тракту, а ряд невирішених питань стосовно проблем своєчасної діагностики та лікування еозінофільних уражень органів травлення обумовлює актуальність цієї тематики. **Мета:** вивчити ендоскопічно-морфологічні зміни верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей із гастроінтестинальними симптомами харчової гіперчутливості. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 34 дитини віком від 6 до 15 років із клінічними ознаками ураження верхніх відділів травного тракту на тлі реакцій харчової гіперчутливості. Залежно від рівня загального IgE учасники дослідження були розподілені на дві групи. Першу групу становили 18 дітей з IgE-незалежними алергічними реакціями на їжу (Me (Q1-Q3) 35,0 (28,0–77,5)). До другої групи було включено 16 пацієнтів з IgE-обумовленими алергічними проявами харчової гіперчутливості (Me (Q1-Q3) 240,5 (158,0–475,8)). Для досягнення поставленої мети всім дітям було проведено фіброезофагогастродуоденоскопію з подальшим забором матеріалу та наступною морфологічною оцінкою біопатів. **Результати.** Згідно з результатами ендоскопічного обстеження пацієн-

тів, структура уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту залежно від переважання IgE-незалежних чи IgE-опосередкованих гастроінтестинальних симптомів харчової гіперчутливості не мала статистично значущих відмінностей. Морфологічні характеристики мали певні відмінності в досліджуваних групах й характеризувалися переважанням еозінофільної інфільтрації в дітей з IgE-обумовленими реакціями харчової гіперчутливості. **Висновки.** В ендоскопічній картині дітей із гастроінтестинальними проявами харчової алергії переважають ізольовані ураження шлунка. Морфологічні ж ознаки хронічного гастриту характеризуються змінами покривного епітелію за рахунок вираженої поліморфноклітинної запальної інфільтрації у власній пластинці слизової оболонки з переважанням лімфоцитів і плазмодитів та порівняно меншою кількістю нейтрофілів, еозінофілів та макрофагів. При цьому активність еозінофільного запального процесу була більш вираженою в групі дітей з IgE-обумовленими реакціями харчової гіперчутливості ($r = 0,652$; $p < 0,01$).

Ключові слова: харчова алергія; патологія шлунково-кишкового тракту; еозінофільний гастроентерит; діагностика; морфологічні ознаки

Фітотерапія при гострих риносинуситах у дітей

Резюме. Риносинусит є поширеним захворюванням у більшості країн світу, що обумовлює значні економічні витрати, спричинені користуванням медичними послугами та зниженням продуктивності праці. Річна поширеність гострого риносинуситу (ГРС) становить 6–15 %. ГРС, як правило, є наслідком вірусного нежитю і зазвичай самообмежується, проте були описані серйозні ускладнення, що призводили до ситуацій, які загрожували життю, і навіть до смерті. Беручи до уваги те, що з ГРС у практичній діяльності стикаються лікарі різних спеціальностей, зокрема педіатри, лікарі загальної практики та отоларингологи, розробка чіткого алгоритму дій та призначення відповідної патогенетичної терапії є важливою проблемою охорони здоров'я. У лютому 2020 р. Європейське ринологічне товариство (European Rhinologic Society) опублікувало оновлені рекомендації з лікування гострого і хронічного риносинуситу (ХРС), а також назальних поліпів (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps — EPOS-2020) у хворих різних категорій: діти, дорослі, пацієнти із супутніми захворюваннями. В EPOS-2020 наведені чіткі визначення риносинуситу та діагностичні критерії гострого і хронічного риносинуситу, запропоновано новий інтегрований підхід до надання медичної допомоги при ГРС. ГРС у дітей діагностують на підставі типової клінічної картини: гострий початок типових симптомів — закладеність носа, безбарвні/світлі виділення з носа та кашель, що зберігаються до 12 тижнів. Згідно із сучасними критеріями, ГРС включає три нозологічні одиниці: гострий вірусний (ГВРС), післявірусний (ПВРС) та бактеріальний риносинусит. Лікування пацієнтів з ГРС має бути комплексним і повинно включати усунення запалення, відновлення прохідності природних співусть навколоносових пазух, евакуацію виділень із них, ерадикацію збудника, запобігання розвитку ускладнень, місцеву імунomodуючу терапію. До основних груп лікарських засобів, що застосовуються для лікування ГРС, відносять антибактеріальні, протинабрякові, протизапальні, муколітичні препарати. В EPOS-2020 провідна роль відводиться призначенню фітотерапії, наведені дані щодо конкретних рослинних засобів, які довели ефективність для лікування ГРС: при ГВРС — евкаліптова олія та *Andrographis paniculata* SHA-10; при ПВРС — *Pelargonium sidoides* та миртол. Основним критерієм вибору терапії є мінімізація медикаментозного навантаження при достатній ефективності лікування. Саме таким є лікарський засіб Респіро Миртол, що об'єднує властивості мукокінетика, муколітика, антимікробного і протизапального препарату. Основною діючою речовиною препарату є миртол стандартизований, протизапальний та саногенетичний ефект якого доведено у понад 100 доклінічних і рандомізованих клінічних дослідженнях.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції; риносинусит; європейський погоджувальний документ щодо лікування риносинуситу та поліпозу носа; миртол стандартизований; фітотерапія

Вступ

Однією з найактуальніших проблем сучасної охорони здоров'я є лікування і профілактика ускладнень гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). ГРВІ становлять 80–90 % усіх випадків інфекційної патології у світі. В Україні протягом року реєструють до 5 млн хворих на ГРВІ та близько 200–700 тис. випадків ін-

фекційних захворювань у дітей. На один випадок будь-якого інфекційного захворювання припадає близько 10 ГРВІ. З ГРВІ пов'язано 30–50 % втрат робочого часу у дорослих і 60–80 % пропусків шкільних занять у дітей [1]. При більшості гострих респіраторних вірусних інфекцій у патологічний процес втягується слизова оболонка носової порожнини і навколоносових

пазух, що призводить до розвитку гострого вірусного риносинуситу (ГВРС). Риносинусит є поширеним захворюванням у більшості країн світу, що обумовлює значний суспільний тягар, спричинений користуванням медичними послугами і зниженням продуктивності праці. Річна поширеність гострого риносинуситу (ГРС), за даними, наведеними у Європейському погоджувальному протоколі з риносинуситу та назальних поліпів (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS) 2020 р., становить 6–15 %. Показник поширеності в Україні становить 489,9 випадку на 10 000 населення, а захворюваність — 5–15 випадків на 1000. Щорічно захворювання діагностують у 30 млн дорослих жителів США, у країнах Європи по медичну допомогу з приводу гострого риносинуситу щорічно звертаються 8,4–12 % дорослого населення.

За даними літератури, частота виникнення риносинуситу в дітей, з огляду на вікові анатомо-фізіологічні особливості, практично в 2 рази вища, ніж у дорослих, проте діагностують його значно рідше [2]. Гострий синусит відноситься до числа найбільш поширених захворювань людини, і ця проблема з кожним роком стає все більш актуальною, тому концептуальною основою сучасного протоколу лікування (EPOS, 2020) є розуміння того, що ГРС — захворювання з відносно доброякісним перебігом (self-limited disease), але можливі серйозні ускладнення, що призводять до небезпечних для життя ситуацій і навіть смерті. Беручи до уваги те, що з ГРС у практичній діяльності стикаються лікарі різних спеціальностей, зокрема педіатри, лікарі загальної практики та отоларингологи, розроблення чіткого алгоритму дій та призначення відповідної патогенетичної терапії є важливою проблемою охорони здоров'я. Значний внесок у розв'язання цієї проблеми зробив EPOS, який витримав вже декілька редакцій. Останній погоджувальний документ вийшов у лютому 2020 р., основна його мета — надання оновлених чітких рекомендацій щодо менеджменту гострого та хронічного риносинуситу [3].

В EPOS-2020, як і в попередній версії, ГРС дорослих визначають як запалення носа і навколоносових пазух, що характеризується раптовою появою ≥ 2 симптомів захворювання, один із яких — закладеність носа/утруднене носове дихання або виділення з носа (ринорея або постназальне затікання) $\pm$ біль/тиск у ділянці обличчя $\pm$ зниження/втрата нюху і будь-яка із ендоскопічних ознак:

- носові поліпи,
- *та/або* слизово-гнійні виділення насамперед із середнього носового ходу,
- *та/або* набряк/обструкція, переважно у середньому носовому ході,
- *та/або* КТ-зміни слизової оболонки в остіомеатальному комплексі *та/або* пазухах.

Симптоми захворювання можуть зберігатися до 12 тижнів.

У дітей ГРС визначається переважно за допомогою аналогічних критеріїв, але клінічно значущим симптомом є кашель (у денний або нічний час), на відміну від зниження/втрати нюху у дорослих.

За тяжкістю перебігу синусити поділяють на легкі, середньотяжкі і тяжкі. Гострий синусит може мати ін-

фекційну етіологію: вірусну, бактеріальну або грибкову, а також викликатися іншими факторами, такими як алергени, іританти навколишнього середовища.

Етіологія і патогенез гострого риносинуситу

Зазвичай гострий риносинусит починається як вірусна інфекція, найпоширенішими збудниками якої є риновірус, коронавірус, віруси грипу, парагрипу, аденовірус тощо (Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, 2015). Вхідними воротами для вірусу є носова порожнина [4]. Віруси інфікують епітеліальні клітини, зв'язуючись з рецепторами молекул міжклітинної адгезії (intercellular adhesion molecule — ICAM) на поверхні клітин, під впливом вірусів клітини миготливого епітелію втрачають війки, а скупчення вірусів на поверхні епітеліального шару слизової оболонки призводить до активації нейтрофілів, еозинофілів, тучних клітин, макрофагів, базофілів, лімфоцитів, тобто клітин, які забезпечують насамперед неспецифічну ланку локальної резистентності (імунітету) слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [5]. У дослідженнях назального секрету при ГРВІ підтвердили підвищення рівня інтерлейкіну-1 β , -6, -7, -8, -17, інтерферону γ , фактора некрозу пухлини α , гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора, еластази [5]. Зі зруйнованих вірусом епітеліоцитів вивільняються медіатори запалення — гістамін, брадікінін, серотонін, фактор агрегації тромбоцитів, простагландини, дія яких призводить до набряку слизової оболонки носової порожнини, навколоносових пазух. При цьому в процес залучаються і секреторні клітини, спостерігається гіперсекреція в'язкого слизу. Через дисфункції трансмембранних іонних каналів (зокрема, порушення транспорту іонів хлору) змінюються склад, реологічні та біологічні якості рідини, що вкриває дихальні шляхи [6].

На фоні руйнування війчастого епітелію та набряку слизової оболонки відбувається зменшення відносної частки золь-фази назального слизу, що призводить до порушення евакуації гель-фази й поглиблення патологічних змін слизової оболонки. Унаслідок дегідратації страждає мукоциліарний апарат, порушення рівноваги між продукцією секрету в келихоподібних клітинах і серозно-слизових залозах та його евакуацією клітинами миготливого епітелію призводить до порушення мукоциліарного кліренсу. Оскільки альтеративні зміни при ГВРІ стосуються поверхневого (епітеліального) шару слизової оболонки, то її запальні морфологічні зміни можна охарактеризувати як епітеліїт.

Системна дія прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 і -6, фактор некрозу пухлини α тощо), а також прямий вплив вірусів сприяють розвитку загальних типових симптомів ГРВІ: нездужання, підвищення температури тіла, головного болю [7, 5].

Дефініції гострого риносинуситу у дітей

Гострий риносинусит у дітей визначається як раптове виникнення двох або більше симптомів:

- закладеність/закупорка/набряк носа,

- або прозорі виділення з носа,
- або кашель (удень та вночі) упродовж < 12 тижнів.

Згідно із сучасними критеріями, ГРС включає три нозологічні одиниці: *гострий вірусний* (ГВРС), *після-вірусний* (ПВРС) та *бактеріальний риносинусит* (БРС).

У редакції EPOS-2020 надано чітке й однозначне визначення: ГВРС (common cold, або звичайна застуда) — запальний процес слизової оболонки носа та навколоносових пазух, індукований респіраторними вірусами. Іншими словами, **звичайна застуда (common cold) з локалізацією у верхніх дихальних шляхах і є ГВРС.**

Під терміном «застуда» розуміється стан, що дуже часто зустрічається; пов'язаний із ураженням верхніх дихальних шляхів переважно вірусами, що може проявлятися загальним нездужанням, головним болем, чханням, виділеннями з носа, першінням та болем у горлі, кашлем, незначним підвищенням температури тіла тощо [3].

Застуда відноситься до хвороб, що мають певний час перебігу, при цьому організм здатен одужати без медичного втручання (self-limited disease), тривалість симптомів становить не менше ніж 10 днів, а хвороба не лишає по собі наслідків.

Найчастіше запалення слизової оболонки навколоносових пазух та порожнини носа (застуда) починається з вірусного риніту/риносинуситу залежно від типу вірусу з переважанням ринореї або закладеності, можлива комбінація симптомів (до 7–10-ї доби захворювання).

При розвитку наступної стадії — *поствірусного синуситу* ознаки закладеності і виділення наявні, але бактеріального запалення немає. Такий стан може тривати до 3 місяців, згідно з основними положеннями EPOS-2020.

Таким чином, надзвичайно відповідальним моментом є адекватне призначення терапії на початку common cold, до розвитку симптомів синуситу, тому що від її ефективності залежить перебіг та прогноз захворювання. Саме на старті лікування необхідно передбачити застосування противірусної терапії в поєднанні з протизапальною і мукопротективною терапією.

У 0,5–2,0 % пацієнтів перенесена вірусна інфекція ускладнюється гострим бактеріальним риносинуситом (ГБРС).

Гострий бактеріальний риносинусит визначається наявністю принаймні 3 симптомів/ознак із наступних:

- прозорі виділення (головним чином односторонні) та гнійний слиз у носовій порожнині;
- виражений локальний біль (переважно односторонній);
- висока температура (> 38 °C);
- підвищені швидкість осідання еритроцитів/С-реактивний білок;
- наявність «другої хвилі» (тобто погіршення після початкової, більш легкої, фази захворювання).

До особливостей перебігу риносинуситу в дітей відносяться [8]:

- значна поширеність, перш за все в ранньому дитячому віці;

- однотипна мікрофлора;
- виникнення або загострення хвороби як ускладнення гострої респіраторно-вірусної інфекції;
- раптовий початок, з вираженими проявами інтоксикації внаслідок швидкого утворення гнійного ексудату;
- ймовірність переходу процесу на прилеглі органи і тканини (орбіта, мозкові оболонки, клітинні простори шиї);
- рецидивуючий перебіг;
- латентний перебіг у підлітковому віці.

Вибір препарату для лікування гострого риносинуситу

В Україні на сьогодні медична допомога пацієнтам з ГРС на первинному етапі здійснюється відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16.07.2014 № 499 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях», в ЛОР-практиці керуються протоколом, затвердженим Міністерством охорони здоров'я України від 24.03.2009 № 181 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія»; Уніфікованим протоколом медичної допомоги при гострому синуситі та Наказом МОЗ України № 85 від 11.02.2016, з урахуванням рекомендацій низки міжнародних документів — EPOS, Американського суспільства інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America — IDSA) [24].

З огляду на багатофакторність патогенезу риносинуситу у всіх керівних документах визнано відсутність доказів ефективності монотерапії.

Лікування пацієнтів з ГРС має бути комплексним і включати усунення запалення, відновлення прохідності природних співусть навколоносових пазух, евакуацію виділень з них, ерадикацію збудника, запобігання розвитку ускладнень, місцеву імунomodуючу терапію. З огляду на вищезазначене доцільно застосовувати у складі комплексного лікування синуситу препарати, що нормалізують мукоциліарний кліренс, зменшують вираженість запалення та набряк, а у дітей запобігають кашлю та покращують якість життя [9, 23].

До основних груп лікарських засобів, що застосовуються для лікування ГРС, відносять антибактеріальні, протинабрякові, протизапальні, муколітичні препарати [10].

В останньому погоджувальному документі EPOS-2020 подане лікування з доведеною ефективністю окремо для ГВРС, ПВРС та БРС. Зокрема, EPOS 2020 рекомендує таке:

- короткотривале (< 10 днів) застосування деконгестантів лише у дорослих із вираженим утрудненням носового дихання при ГВРС з метою покращення якості життя;
- іригаційна терапія з використанням ізотонічного розчину надає користь для полегшення симптомів ГВРС, переважно у дітей, і керівна група EPOS вважає можливим її призначення (як альтернативи деконгестантам);

— керівна група EPOS-2020 радить призначати топічні назальні кортикостероїди лише у випадках, коли зменшення вираженості симптомів гострого ПБРС вважається необхідним, тобто як додатковий до базового метод лікування;

— як симптоматична терапія розглядається призначення парацетамолу та інших нестероїдних протизапальних препаратів;

— комбінації антигістамінних препаратів та анальгетиків-деконгестантів мають загальну користь у дорослих та дітей старшого віку при ГВРС.

На відміну від редакції 2012 р. у EPOS-2020 провідна роль відводиться призначенню фітотерапії та наведено дані щодо конкретних рослинних засобів, які довели ефективність у лікуванні ГРС:

— при гострому вірусному риносинуситі робоча група рекомендує такі рослинні препарати, як Cineole (евкаліптова олія) та *Andrographis paniculata* SHA-10;

— при поствірусному гострому риносинуситі рекомендуються *Pelargonium sidoides* та миртол.

Зважаючи на те, що лікування ГРС майже у 80 % проходить під спостереженням лікаря первинної ланки, доволі складно провести диференціальну діагностику між ГВРС та ПБРС, тому що на цьому рівні використовується принцип діагностики, заснований на симптоматиці, без ЛОР- або радіологічного обстеження. Оптимальним вибором у такому разі буде препарат, що впливає на всі ланки патологічного процесу, зокрема, засіб має нормалізувати мукоциліарний кліренс, сприяти зменшенню вираженості запалення та набряку слизових оболонок, а також мати імуномодуючі та антибактеріальні властивості. Саме таким є лікарський засіб Респеро Миртол, який в Україні представляє компанія «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ», що поєднує властивості мукокінетика, муколітика, антимікробного і протизапального препарату. Цей препарат являє собою стандартизований продукт рослинного походження, основною діючою речовиною якого є комплекс натуральних ефірних олій, отриманий у результаті багатоступінчастої дистиляції, — миртол стандартизований. Дистилат суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта і лимона, на відміну від більшості фітопрепаратів, повноцінний лікарський засіб, що пройшов усі фази клінічних випробувань, з доведеною ефективністю і високим рівнем безпеки, широко застосовується в багатьох країнах Західної і Центральної Європи понад 40 років.

Вплив миртолу стандартизованого на різні ланки патогенезу респіраторних захворювань

За даними понад 100 доклінічних досліджень і рандомізованих клінічних досліджень, які включили понад 6200 пацієнтів різних вікових груп, у тому числі і дітей, було доведено, що препарати на основі миртолу стандартизованого мають виражений секретолітичний ефект (на 32 % перевершуючи результати контрольної групи) і секретомоторну дію, полегшуючи евакуацію патологічного секрету з порожнини носа і навколосових пазух [11–13]. Знижуючи концентрацію лейко-

трієнів (LTC₄/D₄/E₄) і простагландину E₂ [5, 12, 14], миртол справляє протизапальну дію. В експериментальних роботах J. Gramann та співавт. [15] у 2000 р. було доведено, що дія миртолу стандартизованого нейтралізує агресивні вільні радикали кисню і блокує активацію лейкоцитів.

Також результати останніх досліджень встановили, що прийом миртолу стандартизованого призводить до зниження вивільнення гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора на 35,7 % і помірного зниження інтерлейкіну-8 і фактора некрозу пухлини α , що обумовлює протизапальну і антиоксидантну активність [17]. Під час досліджень *in vitro* [6] було показано, що застосування дистилату стандартизованих ректифікованих ефірних олій стимулює відтік хлоридів і частоту биття війок, що призводить до синергетичного ефекту, різко збільшуючи швидкість мукоциліарного транспорту. Ці дані *in vitro* підтверджують клінічну ефективність цього фітофармацевтичного препарату при запальних респіраторних захворюваннях. Ying Ying Li та співавт. [11] у своєму дослідженні 2017 року продемонстрували, що препарат на основі миртолу сприяє диференціюванню війчатих клітин та збільшенню секреції келихоподібними клітинами слизової дихальних шляхів.

Таким чином, здійснюється одночасний вплив на декілька ланок етіопатогенезу захворювання: миртол нормалізує захисні властивості епітелію дихальних шляхів завдяки поліпшенню реологічних властивостей ексудату, зменшує прояви запалення і набряку, відновлює дренаж та вентиляцію параназальних синусів, призводить до посиленої евакуації секрету з навколосових пазух, а також має імуностимулюючу активність, що позитивно впливає на результати лікування пацієнтів [11, 17].

Клінічна ефективність Респеро Миртол

Капсула Респеро Миртол містить 120 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта і лимона (<https://compendium.com.ua/dec/396297/#toc-15>).

Після прийому всередину капсули, покритої кишковорозчинною оболонкою, її вміст всмоктується в тонкій кишці і частково виводиться через дихальні шляхи, де препарат проявляє секретолітичні і секретомоторні властивості, що надає можливість його застосування при набряково-катаральних і серозних формах синуситів, при катаральній формі запалення верхніх дихальних шляхів; у складі комплексної терапії гострих бронхітів [18].

Отже, застосування евкаліптової олії у лікуванні застуди та поствірусного риносинуситу має значну доказову базу та закріплене у впливовому консенсусному документі EPOS-2020.

Визнання ефективності застосування

Миртол стандартизований, що входить до складу Респеро Миртол, вивчали під час численних клінічних та доклінічних досліджень, тож його застосування має значну доказову базу [15, 17, 19, 20].

Включення миртолу стандартизованого до рекомендацій щодо лікування синуситу у країнах Європи та рекомендації щодо застосування препарату миртол у формі капсул при лікуванні гострого поствірусного риносинуситу запропоновані та документально закріплені у Європейському погоджувальному документі щодо лікування риносинуситу та поліпозу носа у редакції 2020 року, що свідчить про доведену ефективність препарату та суттєвий вплив на симптоми захворювання без розвитку значних побічних дій [3].

Підтверджують доцільність та ефективність застосування препарату миртол стандартизований при комплексному лікуванні ГВРС та ПВРС і висновки Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie [21], як і результати, отримані під час одного із останніх проспективних неінвазивних досліджень щодо застосування фітопрепаратів при гострому риносинуситі за участю 228 пацієнтів [22].

Застосування Респеро Миртол у педіатрії

Ефективність миртолу стандартизованого при синуситі була вивчена в низці досліджень, у тому числі і в педіатричній практиці: у мультицентровому постмаркетинговому дослідженні контролювалися зміна симптоматики і переносимість миртолу стандартизованого у 511 дітей віком від 3 до 17 років [13] з гострим і хронічним синуситом, а також із синубронхіальним синдромом. З них дослідники виділили 128 дітей з ГВРС, які отримували миртол стандартизований в дозі 120 і 300 мг (залежно від віку та маси тіла). Усі контрольовані під час дослідження симптоми і клінічні ознаки показали значне поліпшення. Нівелювання ключових ознак гострого синуситу спостерігалось у більше ніж 95 % респондентів, цей відсоток корелював із загальною оцінкою ефективності усіма учасниками дослідження: лікарі оцінювали ефективність терапії миртолом стандартизованим як «дуже добру» або «добру» в 91,0 % випадків, діти оцінювали її подібним же чином у 77,2 % спостережень, а їх батьки — у 85,5 % випадків [22]. У дослідженнях R. Laszig, G. Hesse [23] щодо проведення терапії миртолом стандартизованим порівняно з плацебо було доведено значне зменшення симптомів захворювання на 3-тю добу спостереження та практично відсутність симптомів на 10-ту добу спостереження у 80 %.

В іншому дослідженні P. Federspil та співавт. [20] було показано, що на фоні лікування миртолом стандартизованим спостерігалось статистично вірогідне зменшення вираженості симптомів порівняно з плацебо та значно менша частка пацієнтів потребувала застосування антибіотиків під час подальшого спостереження порівняно з плацебо.

Висновки

З огляду на значну поширеність гострих риносинуситів у дітей, їх переважно вірусну етіологію, особливості патогенезу та перебігу захворювання через анатомо-фізіологічні та імунологічні особливості необхідно

застосовувати комплексний підхід до лікування різноматних нозологічних форм захворювання.

З огляду на протизапальну, секретолітичну й секретомоторну дію, характерну для препаратів, що містять миртол стандартизований, призначення препарату Респеро Миртол у складі комплексної терапії є ефективним і безпечним засобом лікування неускладнених форм гострого риносинуситу, а саме ГВРС та ПВРС, у дітей, старших від 3 років.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Smith N.J., Velez F.F., Mahlis E.M., et al. Economic impact associated with a reduction in surgical eligibility among adult patients with chronic rhinosinusitis — a population cost offset model. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 2018. 141. 165.
2. Камілов А.В., Дмитриев Д.В., Абдулкадир Я. Основы ведения ОРВИ у детей. *Дитячий лікар.* 2010. № 5(7). С. 5-10.
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020 Feb 20. 58(Suppl. S29). 1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.
4. Попович І.В. Гострий та хронічний риносинусит: порівняння рекомендацій EPOS 2012 р. та 2020 р. Фокус на фітотерапію. *Медицинський часопис.* 2020. № 2(1). (136) — III/I.
5. Pawelczyk M., Kowalski M.L. The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017 Mar. 17(3). 16. doi: 10.1007/s11882-017-0685-2. PMID: 28283855; PMCID: PMC7089069.
6. Virgin F., Zhang S., Schuster D., Azbell C., Fortenberry J., Sorscher E.J., Woodworth B. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope.* 2010. 120(5). 1051-1056. <https://doi.org/10.1002/lary.20871>.
7. Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Царяпин Г.Ю., Колбанова И.Г., Изотова Г.Н. Муколитическая терапия острых и хронических риносинуситов. *Медицинский совет.* 2015. № (3). С. 12-17. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-3-12-17>
8. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Малыгина Л.В., Бугайчук О.В., Селькова Е.П. Этиотропная терапия воспалительных заболеваний лор-органов — осложнений острой респираторной инфекции. *Вопросы современной педиатрии.* 2014. № 13(6). С. 113-116. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1210>
9. Peters A.T., Spector S., Hsu J., Hamilos D.L., Baroody F.M., Chandra R.K., et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014 Oct. 113(4). 347-85. doi: 10.1016/j.anai.2014.07.025. PMID: 25256029.
10. Шкорботун В.А. Гострі запальні захворювання приносних синусів. *Укр. мед. часопис.* 2014. № 2(100). С. 67-70.
11. Li Y.Y., Liu J., Li C.W., Subramaniam S., Chao S.S., Yu F.G., et al. Myrtil standardized affects mucociliary clearance. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2017 Mar. 7(3). 304-311. doi: 10.1002/alr.21878. Epub 2016 Nov 26. PMID: 27888644.
12. Wu Y., Wang X., Huang D., Pei C., Li S., Wang Z. Gelomyrtil for acute or chronic sinusitis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jun 5. 99(23). e20611. doi: 10.1097/MD.00000000000020611. PMID: 32502036; PMCID: PMC7306384.

13. Fürst R., Luong B., Thomsen J., Wittig T. ELOM-080 as Add-On Treatment for Respiratory Tract Diseases — A Review of Clinical Studies Conducted in China. *Planta Med.* 2019 Jul. 85(9-10). 745-754. doi: 10.1055/a-0942-1993. Epub 2019 Jun 5. PMID: 311672999.
14. Beuscher N., Kietzmann M., Bien E., Champeroux P. Interference of myrtol standardized with inflammatory and allergic mediators. *Arzneimittelforschung.* 1998 Oct. 48(10). 985-9. PMID: 9825115.
15. Paparoupa M., Gillissen A. Is Myrtol Standardized a New Alternative toward Antibiotics? *Pharmacogn Rev.* 2016 Jul-Dec. 10(20). 143-146. doi:10.4103/0973-7847.194045.
16. Lai Y., Dilidaer D., Chen B., Xu G., Shi J., Lee R.J., Cohen N.A. In vitro studies of a distillate of rectified essential oils on sinonasal components of mucociliary clearance. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2014 May-Jun. 28(3). 244-8. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4036. PMID: 24980236.
17. Rantzsch U., Vacca G., Dck R., Gillissen A. Anti-inflammatory effects of Myrtol standardized and other essential oils on alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Med. Res.* 2009. Vol. 14 (Suppl. 4). P. 205-209.
18. Han D., Lerner A.G., Vande Walle L., Upton J.P., Xu W., Hagen A., et al. IRE1alpha kinase activation modes control alternate endoribonuclease outputs to determine divergent cell fates. *Cell.* 2009 Aug 7. 138(3). 562-75. doi: 10.1016/j.cell.2009.07.017. PMID: 19665977; PMCID: PMC2762408.
19. Begrow F., Bckenholt C., Ehmen M., Wittig T., Verspohl E.J. Effect of myrtol standardized and other substances on the respiratory tract: ciliary beat frequency and mucociliary clearance as parameters. *Adv. Ther.* 2012 Apr. 29(4). 350-8. doi: 10.1007/s12325-012-0014-z. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22477544.
20. Federspil P., Wulkow R., Zimmermann T. Wirkung von Myrtol standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis — Ergebnisse einer

doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis — results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. *Laryngorhinootologie.* 1997 Jan. 76(1). 23-7. German. doi: 10.1055/s-2007-997381. PMID: 9156505.

21. Stuck B.A., Beule A., Jobst D., Klimek L., Laudien M., Lell M. et al. Leitlinie „Rhinosinusitis“ — Langfassung: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V [Guideline for „rhinosinusitis“ — long version: S2k guideline of the German College of General Practitioners and Family Physicians and the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery]. *HNO.* 2018 Jan. 66(1). 38-74. German. doi: 10.1007/s00106-017-0401-5. Erratum in: *HNO.* 2019 Jun 7. PMID: 28861645.

22. Sengespeik H.C., Zimmermann T., Peiske C., de Mey C. Myrtol standardisiert in der Therapie von akuten und chronischen Atemwegserkrankungen bei Kindern. Eine multizentrische Anwendungsbeobachtung [Myrtol standardized in the treatment of acute and chronic respiratory infections in children. A multicenter post-marketing surveillance study]. *Arzneimittelforschung.* 1998 Oct. 48(10). 990-4. German. PMID: 9825116.

23. Laszig R., Hess G., Liitgebrune T. Die Behandlung der akuten Sinusitis mit Sekretolytika. *Z. Allgemeinmed.* 65. 19-21.

24. Наказ МОЗ України від 11 лютого 2016 р. №85 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострих запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха».

Отримано/Received 03.02.2021

Рецензовано/Revised 16.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.02.2021 ■

Information about authors

N.M. Tokareva, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
O.O. Ahafonova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
L.L. Petrenko, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

N.M. Tokareva, O.O. Ahafonova, L.L. Petrenko
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Herbal medicine for acute rhinosinusitis in children

Abstract. Rhinosinusitis is a common disease in most countries of the world, which determines significant economic costs caused by the consumption of medical services and a decrease in a labor productivity. The annual prevalence of acute rhinosinusitis (ARS) is 6–15 %. ARS, as a rule, is a consequence of viral rhinorrhea and is usually self-limited, but serious complications leading to life threatening situations and even death were described. Taking into account the fact that doctors of different specialties, including pediatricians, general practitioners and otolaryngologists are faced with ARS, making the clear algorithm of action and prescribing the relevant pathogenetic therapy is an important problem of health care. In February 2020, the European Rhinologic Society published updated treatment guidelines for acute and chronic rhinosinusitis, as well as nasal polyps (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps — EPOS-2020) in patients of different categories: children, adults, patients with concomitant diseases. The EPOS-2020 gives the clear definition of rhinosinusitis and diagnostic criteria for acute and chronic rhinosinusitis (CRS), a new integrated approach to providing medical care in ARS. ARS in children is diagnosed based on a typical clinical picture — a sharp beginning of typical symptoms: nasal congestion, colorless/light discharge from the nose and coughing within < 12 weeks. According to modern

criteria, ARS includes three nosological units: *acute viral (AVRS), post-virus (PVRS), and bacterial rhinositis (BRS)*. Treatment of patients with ARS should be comprehensive and should include elimination of inflammation, restoration of natural paranasal sinuses, evacuation of discharge from them, eradication of the pathogen, preventing the development of complications, local immunomodulatory therapy. The main groups of medicines used for the treatment of ARS include antibacterial, anti-inflammatory, mucolytic drugs. EPOS-2020 gives the leading place to the prescribing phytotherapy and provides data on specific herbal agents that have proven efficacy for the treatment of ARS: with AVRS — eucalyptic oil and *Andrographis paniculata* SHA-10; with PVRS — *Pelargonium sidoides* and myrtol. The main criterion for choosing therapy is the minimization of medicinal load with sufficient treatment effectiveness. This is the drug *Respero Mirthol*, which combines the mucokinetic, mucolytic, antimicrobial and anti-inflammatory properties. The main active ingredient is myrtol standardized, anti-inflammatory and sanogenetic effect of which has been proved in more than 100 preclinical and randomized clinical studies.

Keywords: acute respiratory viral infections; rhinosinusitis; European consensus document for the treatment of rhinosinusitis and nasal polyposis; myrthol standardized; phytotherapy



Беш Л.В., Мацюра О.І.

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

Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова», м. Львів, Україна

Особливості розвитку, перебігу й принципи діагностики харчової анафілаксії у дітей раннього віку

Резюме. Харчова анафілаксія в ранньому віці може перебігати з розвитком неспецифічних симптомів, серед яких відзначаються постійний плач дитини, сонливість, слюзотеча, болі в горлі, тривога, оніміння кінцівок, порушення ковтання та вимови. У дітей тяжко з'ясувати тригери, менш інформативними є збір анамнезу та суб'єктивна оцінка скарг, інколи симптоми можуть бути транзиторними або вираженими не яскраво. У статті наведені два клінічних випадки діагностичного пошуку причин анафілаксії у дітей раннього віку. Протокол діагностики включає ретельне вивчення анамнезу та комплексне визначення профілю сенсibilізації пацієнта. У хлопчика розвинулася анафілаксія (шкірні, шлунково-кишкові, респіраторні, неврологічні симптоми) після споживання десерту. Під час обстеження виявлено запасні білки: горіх лісовий (*Cor a 14*) і горіх волоський (*Jug r 1*). У дівчинки розвинулася анафілаксія (шкірні та респіраторні симптоми) після контакту з сушеною тріска (*Gad m 1*), короп (*Cyp s 1*), оселедець атлантичний (*Clu h 1*), атлантична скумбрія (*Sco s 1*), тунець (*Thu a 1*), риба-меч (*Xip g 1*). На підставі комплексного обстеження пацієнти отримали чіткі рекомендації щодо особливостей дієти, способу життя, а також потреби забезпечення препаратом невідкладної терапії — автоін'єктором з епінефрином. Кожен випадок анафілаксії потребує максимально точної ідентифікації причини її виникнення, що відіграє провідну роль у попередженні наступних епізодів та зменшенні ступеня ризику розвитку небезпечних для життя дитини симптомів.

Ключові слова: харчова анафілаксія; запасні білки; білки-переносники ліпідів; діагностика; епінефрин; діти раннього віку

Вступ

Харчова анафілаксія в дітей раннього віку є дуже актуальною та до кінця не з'ясованою проблемою. Незважаючи на сучасні можливості тестування, діагностичні можливості в немовлят є обмеженими, й вирішальними у визначенні винного алергену, тригерів, факторів ризику залишаються збір анамнезу та клінічний огляд [1, 6].

Анафілаксія — це тяжка форма, потенційно загрозна для життя, генералізованої або системної реакції гіперчутливості, що характеризується швидким початком, із небезпечними для життя порушеннями дихання та кровообігу, і, як правило, пов'язана з проявами на шкірі й слизових оболонках [3].

Анафілаксія розвивається у 0,5–2,0 % людей [7]. Основними тригерами в розвитку анафілаксії у дітей є харчові продукти (40–45 %), медикаменти (30–35 %), жалючі комахи та латекс (10–12 %), інше (10–15 %) [6, 9]. Серед основних продуктів, що можуть спричинити анафілаксію у дітей, — молоко, яйця, соя, пшениця, арахіс, горіхи та морепродукти [5, 10]. Найпоширенішою причиною летальних наслідків серед харчових алергенів у загальній популяції є арахіс [11].

Слід пам'ятати, що харчова анафілаксія в ранньому віці може перебігати з розвитком неспецифічних симптомів, серед яких: постійний плач дитини, сонливість, слюзотеча, болі в горлі, тривога, оніміння кінцівок, порушення ковтання та вимови [2]. У дітей тяжко

з'ясувати тригери, менш інформативними є збір анамнезу та суб'єктивна оцінка скарг, часто симптоми транзиторні або виражені не яскраво. У літературі описані труднощі ідентифікації анафілаксії в дітей раннього віку через поширеність у даній віковій категорії вірусних екзантем, респіраторних симптомів при вірусних інфекціях, болю в животі (гастроезофагеальний рефлюкс, запор тощо), а також розвиток тахікардії через плач чи дискомфорт [2, 4].

Існує практична класифікація тяжкості анафілактичної реакції, згідно з якою виділяють три ступеня її розвитку — легкий, середній, тяжкий. При цьому можуть уражатися різні органи-мішені: шкіра, шлунково-кишковий тракт, серцево-судинна та неврологічна системи [10].

Шкірні симптоми наявні переважно в усіх дітей раннього віку при розвитку анафілаксії, можуть спостерігатися різні прояви — висипання, свербіж, гіперемія, набряк. Слід зазначити, що в даній віковій групі свербіж присутній частіше на долонях, стопах, голові, проте може бути й генералізований. Шлунково-кишкові симптоми — від легкого свербежу чи відчуття поколювання в роті, нудоти до спастичних болів у животі, повторного блювання, діареї. Респіраторні симптоми — закладеність носа, ринорея, охриплість, бронхоспазм, ціаноз, зупинка дихання. Серцево-судинні зміни — тахікардія, брадикардія, гіпотензія, колапс, порушення ритму, зупинка серця. Неврологічні симптоми — зміна активності, в'ялість, маячіння, боязнь смерті, спутана свідомість, втрата свідомості [11].

При розвитку анафілаксії ураження шкіри спостерігається в 80–90 % дітей, респіраторного тракту — у 70 %, шлунково-кишкового тракту — у 30–45 %, серцево-судинної системи — у 10–45 %, нервової системи — у 10–15 % [8].

Таким чином, ранніми гострими ознаками анафілаксії є слизові виділення з носа, свербіж очей, губ, вух, набряк лица. Тяжкі реакції асоціюються з розвитком бронхоспазму і ларингоспазму. Можливий розвиток абдомінальних симптомів (гострий біль у животі, блювання, діарея) та гіпотензії [12].

Симптоми й ознаки анафілаксії зазвичай розвиваються від кількох хвилин до двох годин після контакту з алергеном. Якщо говорити про харчову алергію, то симптоми при IgE-залежній алергії розвиваються переважно через 15–30 хв після спожитого продукту.

У 2005 році на симпозиумі Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network було прийнято рішення про постановку діагнозу анафілаксії за наявності хоча б одного із трьох перелічених нижче клінічних критеріїв [2, 10].

Першим критерієм є характер клінічних симптомів — гостра реакція, яка залучає шкіру та/або слизові оболонки, та одне з переліченого нижче:

А. Респіраторні симптоми.

Б. Зниження артеріального тиску чи симптоми зі сторони шоків органів [7].

Таким чином, перший критерій можна описати словом «системно».

Другим критерієм є взаємозв'язок короткого часового інтервалу (хвилини — години) та розвитку клініч-

ної симптоматики (2 і більше з перелічених розвиваються паралельно) після контакту з алергеном.

А. Залучення шкіри чи слизових.

Б. Респіраторні симптоми.

В. Зниження артеріального тиску чи пов'язаних з цим симптомів.

Г. Персистуючі шлунково-кишкові симптоми [10, 11].

Тобто другий критерій можна описати словами «системно» та «швидко».

Третім критерієм є розвиток гіпотензії після контакту з алергеном (хвилини — години). Зниження систолічного тиску понад 30 % від базового рівня [7, 10].

Як низький систолічний тиск трактується, якщо: 1 міс. — 1 рік < 70 мм рт.ст.; 1–10 років — < [70 мм рт.ст. + (2 × вік)]; 11–17 років — < 90 мм рт.ст. Таким чином, третій критерій можна описати словом «гіпотензія».

Дана класифікація є дуже зручною і використовується на сьогодні в практичній медицині. Зокрема, у Львівському міському дитячому алергологічному центрі проводиться навчання для батьків дітей з ризиком розвитку анафілаксії із використанням схеми «Три критерії діагностики». Пацієнти та їх близькі повинні бути забезпечені освітніми ресурсами, щоб мати можливість правильно розпізнати симптоми анафілаксії та самостійно надавати допомогу своїй дитині до приїзду бригади швидкої допомоги.

Останніми роками суттєво розширились можливості прогнозування розвитку анафілаксії, зокрема харчової. На наших очах твориться революція в алергології, яка полягає в розширенні діагностичних можливостей на підставі застосування молекулярних методів діагностики. Сьогодні ми знаємо, що цільний алерген складається з компонентів, частина алергенів в них може бути замаскована (нібито не видна в нативному алергені). У такій ситуації питання дозволяє вирішити молекулярна (компонентна) алергодіагностика — ефективний метод. Саме вона дозволяє прогнозувати ризик харчової анафілаксії на підставі визначення групової приналежності білка. Визначальними в даній структурі є: запасні білки (storage protein), білки-переносники ліпідів (lipid transfer protein), тропоміозини (tropomyosin proteins), парвальбуміни (parvalbumin) [1, 12].

Запасні білки: стабільні при термічній обробці, асоційовані з тяжкими та системними реакціями (алергени горіхів і насіння). Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 — арахіс; Cor a 9, Cor a 14 — лісовий горіх; Jug r 1, Jug r 2 — волоський горіх; Gly m 5, Gly m 6 — соя; Tri a 19 — пшениця.

Запасні білки поділяються на альбуміни (2S-альбуміни або конглоутини) і глобуліни (7S-глобуліни — віциліни та 11S-глобуліни — гліциніни і легуміни).

Запасні білки в основному представлені 2S-альбумінами, які, в свою чергу, належать до суперсімейства проламінів, куди також входять неспецифічні білки-переносники ліпідів, інгібітори альфа-амілази/трипсину, білки запасу зернових проламіни. Вони є мажорними харчовими алергенами в насінні багатьох рослин

(однодоліних і дводоліних), які є важливим живильним середовищем при проростанні та рості.

2S-альбуміни відрізняються великою кількістю сірковмісних амінокислот. Вони викликають сенсibilізацію безпосередньо через шлунково-кишковий тракт, однак висока стабільність їх внутрішньої білкової структури дозволяє припустити, що ці білки здатні долати бар'єр слизової оболонки кишечника, викликаючи сенсibilізацію і формування алергічної відповіді. Усі 2S-альбуміни мають схожі фізико-хімічні властивості, високу стійкість до теплової денатурації (смаження, випікання, варіння), гідролізу шлунковими протеазами (пепсин, трипсин), тому демонструють високу алергенну властивість. Проте слід пам'ятати, що не всі 2S-альбуміни є мажорними алергенами. Скелет цистеїнових залишків 2S-альбумінів є висококонсервативним, існує низька гомологія амінокислотних послідовностей всередині та зовні видів рослин. В цілому ступінь гомології амінокислотних послідовностей 2S-альбумінів коливається від 14 до 40 %. Хоча 2S-альбуміни мають високу структурну гомологію, перехресна реактивність не є частою в цьому сімействі білків [2, 6].

2S-альбуміни були ідентифіковані у східній гірчиці (Bra j 1); рапсі (Bra n 1); чорній гірчиці (Bra ni 2S альбумін); ріпі (Bra r 1); нуті (Cic a 2S альбумін); гречці (Fag e 10, Fag e 16); сої (Gly m 2S альбумін); насінні соняшника (Hel a 2S альбумін); чорному грецькому горіху (Jug n 1); кеш'ю (Ana o 3); мигдалі (Pru du 2S альбумін); рицині (Ric c 1, Ric c 3); насінні кунжуту (Ses i 1, Ses i 2); жовтій гірчиці (Sin a 1); горіху пекан (Car i 1); бразильському горіху (Ber e 1); арахісі (Ara h 2, Ara h 6, Ara h 7); лісовому горіху (Cor a 14); фісташках (Pis v 1) [2, 5].

Білки-переносники ліпідів: стабільні при термічній обробці, асоційовані з важкими і системними реакціями (алергени фруктів, овочів, горіхів, пилку). Pru P 3 — персик; Mal d 3 — яблуко; Cor a 8 — лісовий горіх; Jug r 3 — волосський горіх; Ara h 9 — арахіс; Tri a 14 — пшениця; Gly m 1 — соя [9, 11].

Тропоміозини: стабільні при термічній обробці, асоційовані з важкими і системними реакціями. Існує висока спорідненість і ризик перехресної реакції всередині родини: алергени морських продуктів, кліщів, тарганів, нематод — Pen a 1 — коричневі креветки, Pen m 1 — тигрові креветки [5].

Парвальбуміни: стабільні при термічній обробці, асоційовані з важкими і системними реакціями. Високий ризик перехресних реакцій: алергени риб і амфібій. Gad c 1 — тріска, Sur c 1 — короп [4].

Покроковий алгоритм діагностики й лікування анафілаксії подається в уніфікованому клінічному протоколі екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при медикаментозній алергії, включаючи анафілаксію, — наказ Міністерства охорони здоров'я України № 916 від 30.12.2015 року [3].

У даній статті наведені два клінічних випадки розвитку анафілаксії у пацієнтів раннього віку, які спостерігаються в умовах НКП «Комунальна міська дитяча клінічна лікарня м. Львова».

Клінічний випадок № 1

Пацієнт Марко, 2 роки 11 місяців. Народився від 1-ї вагітності, 1-х пологів. Перебіг вагітності та неонатальний період пройшли без жодних особливостей. Сімейний анамнез обтяжений — у батька бронхіальна астма та алергічний риніт. У 2-місячному віці виникли перші висипання на шкірі. На цей момент мама годувала виключно грудним молоком. Лікарем була скорегована дієта мати-годувальниці (виключення молочних продуктів і телятини), і всі симптоми регресували. У 5-місячному віці у зв'язку із зменшенням кількості грудного молока батьки самостійно ввели кисломолочну суміш. Упродовж двох діб споживання суміші стан дитини поступово погіршувався — виник неспокій, плач, з'явилися генералізовані висипання по тілу. З даними скаргами звернулися до лікаря-алерголога. Призначено суміш на основі повного гідролізу білка, яку дитина приймала впродовж наступних семи місяців. Поступово, згідно з віком, вводилися безмолочні прикорми (овочі, фрукти, крупи, м'ясо).

В однорічному віці проведено визначення специфічних IgE в крові (R-Biopharm AG, Німеччина), отримали такі результати: молоко — 2,51 МО/мл (2-й клас), α -лактоальбумін — 0,60 МО/мл (1-й клас), β -лактоглобулін — 3,15 МО/мл (2-й клас), казеїн — 1,7 МО/мл (2-й клас), бичачий сироватковий альбумін — 0,49 МО/мл (1-й клас), лісовий горіх — 2,91 МО/мл (2-й клас).

Після проведеного тестування дитині запланували оральну провокаційну пробу з молоком та призначили повну елімінацію горіхів.

За 4 тижні до проведення проби проводилася діагностична елімінація продукту (молока та його похідних). Пацієнтом були відставлені ліки, що можуть вплинути на реакцію, — антигістамінні (10 днів), глюкокортикостероїди (на 3 тижні). Оральну провокаційну пробу з безлактозним молоком проводили за методикою Регіонального довідкового центру з педіатричної паліативної допомоги і неболікування «Венето» університетської лікарні м. Падуя, Італія (керівниця — професорка Антонелла Мураро).

У клініці дитина спожила 66 мл безлактозного молока (100 мл молока — 3,3 г протеїну) та сумарно отримала 2,178 г протеїну. У процесі проби виникли генералізовані висипання на тілі, свербіж. Дитині введено внутрішньовенно антигістамінний препарат I покоління та глюкокортикостероїд.

Таким чином, у дитини підтверджена алергія до білків коров'ячого молока. Рекомендовано: щоденно вживати молоко в об'ємі 20 мл (0,66 г протеїну) з метою сформувати толерантність до даного продукту. За відсутності симптомів загострення заплановане поступове збільшення об'єму продукту під контролем лікаря.

У 2-річному віці дитині була проведена комплексна молекулярна діагностика із застосуванням обстеження ALEX. Загальний IgE — 8 KU/L.

Молоко. Коров'яче молоко Bos d_milk (E) — 1,54 KU_A/L (2-й клас), Bos d 5 (M) — 0,45 KU_A/L (1-й клас), Bos d 8 (M) — 0,30 KU_A/L (1-й клас); коза Cap

h_milk (E) — 1,14 KU_A/L (2-й клас); вівця Ovi a_milk (E) — 0,69 KU_A/L (1-й клас).

Горіхи. Горіх лісовий Cor_a hazel (E) — 4,30 KU_A/L (2-й клас), горіх лісовий Cor a 11 (M) — 0,34 KU_A/L (1-й клас), горіх лісовий Cor a 14 (M) — 6,80 KU_A/L (3-й клас). Горіх волоський Jug_r_nut (E) — 3,41 KU_A/L (2-й клас), горіх волоський Jug_r 1 (M) — 3,76 KU_A/L (2-й клас), горіх волоський Jug_r 2 (M) — 1,81 KU_A/L (2-й клас). Пекан Car_i (E) — 5,16 KU_A/L (3-й клас).

Інше. Гірчиця Sin (E) — 0,51 KU_A/L (1-й клас).

Упродовж 14 місяців індукції оральної толерантності вдалося досягнути ліберальної молочної дієти. Дитині призначена строга елімінація горіхів, гірчиці та їх похідних.

У віці 2 роки 9 місяців під час перебування в ресторані дитину пригостили шматком торта з горіхами. Мати в цей час вийшла на вулицю погуляти з меншою дитиною, а батько відволікся розмовами з друзями. Приблизно через 3 хвилини дитина стала різко неспокійною, безперервно плакала, спостерігалось порушення мовлення. Про даний епізод повідомили маму, тому вона пильно спостерігала за симптомами і приготувала аптечку невідкладної терапії. Через 5 хвилин виникли генералізовані висипання по тілу, через 7 хвилин — різкі болі в горлі та животі, через 10 хвилин — бронхіальна обструкція. Мати застосувала введення однієї дози епінефрину (EpiPen Junior 0,15 мг) та зробила одну інгаляцію сальбутамолу 100 мкг. Шлунково-кишкові та респіраторні симптоми повністю зникли через 10 хвилин, висипання регресували до 40 хвилин, проте ще впродовж трьох годин спостерігалися блідість шкірних покривів та скарги дитини на болі голови (пов'язано з введенням епінефрину). Вимірювання артеріального тиску дитині не проводили. Хлопчик свідомості не втрачав.

Батьками було порушено основне правило — повна елімінація горіхів з раціону та контроль за випадковим потраплянням їх в організм дитини. На щастя, мати пройшла навчання для батьків у Львівському міському дитячому алергологічному центрі щодо алгоритму дій надання допомоги дитині до приїзду бригади швидкої допомоги і була забезпечена засобами невідкладної допомоги.

У хлопчика був розвиток анафілаксії, симптоми розвинулися системно (шкірні, шлунково-кишкові, респіраторні, неврологічні симптоми) і швидко (перші скарги через 3 хвилини з моменту споживання винного продукту).

Нами був проведений аналіз причини анафілаксії у пацієнта. У хлопчика виявлені запасні білки (storage proteins) — Cor a 14, Jug_r 1, алергія до яких часто зберігається впродовж усього життя. Ця група здатна викликати тяжкі системні реакції, анафілаксію. Сенсibiliзація переважно відбувається в ранньому дитячому віці, навіть без прийому в їжу.

Молекула Cor a 14 (*Corylus avellana*, ліщина звичайна) належить до родини Betulaceae (березові), біологічна функція — 2S-альбумін, молекулярна маса — 13–14 кДа. Алерген належить до групи запасних білків, які містяться в лісовому горіху у великій кількості. На-

явний у насінні бавовни, соняшника, гірчиці, кунжуту, а також інших видах горіхів — бразильського, грецького, арахісу, кеш'ю. Не має зв'язку з пилом рослин.

Молекула Jug_r 1 (*Juglans regia*, горіх грецький) належить до родини Juglandaceae (горіхові), біологічна функція — 2S-альбумін, молекулярна маса — 14–16 кДа.

Клінічне значення: пов'язаний з тяжкою реакцією. Нами були проаналізовані молекули анафілаксії. На рис. 1 показано ризик розвитку анафілаксії, зокрема наявність у пацієнта молекул з групи запасних білків, а саме горіх лісовий Cor a 14 і горіх волоський Jug_r 1.

Таким чином, на підставі аналізу даних анамнезу та лабораторних показників батькам були надані рекомендації:

1. Повна елімінація горіхів, сезаму з раціону і помешкання, де проживає дитина. Бути обережними у закладах масового харчування, оскільки там можуть потрапляти в страви сліди заборонених для дитини продуктів (під час приготування випічки, соусів, салатів або сервірування страв).

2. Забезпечити наявність автоін'єктора з епінефрином. Батьки повторно пройшли навчання щодо розпізнавання симптомів анафілаксії в дитини, правил і способу введення ліків невідкладної терапії.

Клінічний випадок № 2

Пацієнтка Соломія, 2 роки 6 місяців. Народилася від 3-ї вагітності, 2-х пологів. Перебіг вагітності та неонатальний період пройшли без жодних особливостей. Сімейний анамнез обтяжений — у батька поліноз. Упродовж першого року життя була виражена сухість шкіри, періодично користувалися емолієнтами.

У віці 1 рік 9 місяців був гострий обструктивний бронхіт, лікувалися амбулаторно під контролем сімейного лікаря. До алерголога не зверталися, гіпоалергенної дієти ніколи не застосовували.

У 2 роки 3 місяці дитина перебувала з батьками на дачі. На столі була сушена риба — короп та тріска. Дівчинка тримала в руках рибу і бавилася нею. І раптом батьки почали спостерігати появу плямистих зливних висипань по тілу, почули часте дихання зі свистом на відстані, побачили страх в очах дитини. Часовий інтервал розвитку симптомів чітко з'ясувати не вдалося, приблизно 20–40 хвилин з моменту контакту з алергеном. Вони терміново поїхали в медичну установу, де дом'язово ввели дексаметазон та супрастин. Прояви гострої алергічної реакції спостерігалися вперше в житті.

У дівчинки був розвиток анафілаксії, симптоми розвинулися системно (шкірні та респіраторні симптоми) і швидко (20–40 хвилин).

Дитина була проконсультована лікарем-алергологом, проведено комплексне обстеження ALEX. Загальний IgE — 2928 KU/L.

Риба. Атлантична тріска Gad m (E) — 45,66 KU_A/L (4-й клас), Gad m 1 (M) — 46,67 KU_A/L (4-й клас), Gad m 2 + 3 (M) — 3,36 KU_A/L (2-й клас). Короп Cyp c 1 (M) — 42,61 KU_A/L (4-й клас). Оселедець атлантичний Clu h (E) — 5,79 KU_A/L (3-й клас), оселедець атлантич-

ний Clu h 1 (M) — 49,05 KU_A/L (4-й клас). Лосось Sal s (E) — 2,42 KU_A/L (2-й клас), Sal s 1 (M) — 45,58 KU_A/L (4-й клас). Атлантична скумбрія Sco s (E) — 0,53 KU_A/L (1-й клас), Sco s 1 (M) — 48,82 KU_A/L (4-й клас). Тунець Thu a (E) — ≤ 0,10 KU_A/L (0-й клас), Thu a 1 (M) — 43,12 KU_A/L (4-й клас). Риба-меч (Xip g 1) — 43,83 KU_A/L (4-й клас).

Результати тестування були дуже несподіваними для батьків. Вони не могли погодитися з тим, що в їх дитини розвинулася тяжка реакція на рибу, бо ніхто з членів сім'ї не любить рибу і її практично ніколи вдома не було. Такому факту є наукове пояснення, відповідь на яке пояснюється в аналізі причин анафілаксії.

Аналіз причини анафілаксії у пацієнтки дозволив виявити парвальбуміни: Сур с 1 — короп, Gad m 1 — тріска, Clu h 1 — оселедець атлантичний, Sal s 1 — лосось, Sco s 1 — атлантична скумбрія, Xip g 1 — риба-меч. Ця група здатна викликати тяжкі системні реакції, анафілаксії. Сенсibilізація може відбуватися в ранньому дитячому віці навіть без прийому в їжу.

Молекула Gad c 1 (*Gadus morhua*, атлантична тріска) належить до родини Gadidae (тріскові), біологічна функція — парвальбумін, молекулярна маса — 12,3 кДа. Належить до родини парвальбуміни — невеликі кальцій-зв'язуючі буферні білки, які знаходяться в м'язах хребетних і беруть участь в розслабленні м'язів. Є не лише основним алергеном тріски, але й маркером алергії на рибу. Його алергенна активність залежить від амінокислотних послідовностей, а не від конфігурації білка. Сенсibilізація виникає незалежно від температурної обробки та дії ферментів шлунково-кишкового тракту. Алергічні реакції можуть виникати при споживанні риби, вдиханні випарів при приготуванні чи дотику до шкіри. Існує велика перехресна реактивність між різними видами риб.

Підсумовуючи дані анамнезу та отримані лабораторні дані, батькам були надані рекомендації:

1. Повна елімінація риби та морепродуктів з раціону і помешкання, де проживає дитина. Бути обережними у закладах масового харчування, оскільки там можуть потрапляти в страви сліди білка риби (в процесі готування, смаження, сервірування). Уникати суші-барів.

2. Забезпечити наявність автоін'єктора з епінефринном. Батьки пройшли навчання щодо розпізнавання симптомів анафілаксії в дитини, правил і способу введення ліків невідкладної терапії.

3. Не відвідувати дельфінарії, зоопарки, оскільки там використовують рибу для харчування тварин. Не брати дитину на риболовлю та уникати відвідування рибних господарств.

4. Динамічне спостереження сімейним лікарем за місцем проживання. Плановий візит до алерголога через 6 місяців.

Висновки

1. Кожен випадок анафілаксії потребує максимально точної ідентифікації причини її виникнення з метою формування правильних рекомендацій в дієті та побуті.

2. Основними алергенами, причетними до розвитку анафілаксії, є запасні білки та білки-переносники ліпідів.

3. Пацієнти з високим ризиком анафілаксії мають бути забезпеченими препаратом першої лінії — адреналіном у вигляді автоін'єктора, а батьки — чітко володіти показаннями й навиками правильного застосування препарату.

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

Список літератури

1. Беш Л.В., Мацюра О.І. Харчова анафілаксія: аналіз протокольних стандартів, літературних даних і власний клінічний досвід. *Астма та алергія*. 2017. № 4. С. 26-31.
2. Памтура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. № 65(3). С. 5-10.
3. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію (№ 916 від 30.12.2015 р.). http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20151230_0916dod_ukr.pdf.
4. Gaspar-Marques J., Clark S., Pelletier A.J., Camargo C.A. Food Allergy and Anaphylaxis in Infants and Preschool-Age Children. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2014. № 53(7). P. 652-657.
5. James M. John, Burks Wesley, Eigenmann Philippe. *Food allergy*. Elsevier Inc. 2012. P. 33-60, 113-127.
6. Kurzawa R. Anafilaksja — nie jedno ma imię. *Alergia Astma Immunologia*. 2017. № 22(2-3). Str. 30-32.
7. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014. № 69. P. 1008-25.
8. Senna G., Demain J.G. Update on the understanding, diagnosis and tailored management of anaphylaxis: making progress. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2014. № 14. P. 307-308.
9. Simons F.E., Sampson H.A. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. № 5. P. 1125-1131. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.09.014.
10. Shaker S.M., Wallace D.V. et al. Anaphylaxis — a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol. 145. № 4. P. 1082-1123.
11. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology is in the process of developing the EAACI Guidelines for Allergen Immunotherapy for IgE-mediated food allergy. *Clinical and Translational Allergy*. 2016. № 6. P. 24.
12. Thomson H., Seith R., Craig S. Downstream consequences of diagnostic error in pediatric anaphylaxis. *BMC Pediatr.* 2018. № 18. P. 40. DOI: 10.1186/s12887-018-1024-z.

Отримано/Received 23.12.2020

Рецензовано/Revised 12.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 21.01.2021 ■

Information about authors

Lesya Besh, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1897-7461>; Scopus Author ID: 57216583207; Researcher ID: ABH-1699-2020

O. Matsyura, Assistant, Department of pediatrics 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2656-259X>; Scopus Author ID: 57216587058; Researcher ID: ABH-1685-2020

L.V. Besh, O.I. Matsyura

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Public Non-Profit Enterprise "Lviv City Children's Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

Peculiarities of the development, course and diagnostic principles of food anaphylaxis in toddlers

Abstract. Food anaphylaxis at an early age can be characterized by a development of nonspecific symptoms, including a child's persistent crying, drowsiness, tearing of the eyes, sore throat, anxiety, numbness in the limbs, and impaired swallowing and speech. It is difficult to determine triggers in children; a record of case history and subjective assessment of complaints are less informative; sometimes the symptoms may be transitory or indistinct. The article presents two clinical cases of a diagnostic search for anaphylaxis causes in young children. A diagnostic protocol includes a comprehensive study of a case history and complex determination of a patient's sensitization profile. A boy developed anaphylaxis (skin, gastrointestinal, respiratory, neurological symptoms) after consumption of a dessert. On examination, storage proteins were detected: hazelnut (Cor a 14) and walnut (Jug r 1). A girl developed

anaphylaxis (skin and respiratory symptoms) after exposure to dry fish (carp, cod), which the child was holding in her hands. On examination, parvalbumins were detected: Atlantic cod (Gad m 1), carp (Cyp c 1), Atlantic herring (Clu h 1), Atlantic Scomber (Sco s 1), tuna (Thu a 1), and swordfish (Xip g 1). **Conclusions.** Based on a complex examination, patients received consistent recommendations on the peculiarities of a diet, lifestyle, as well as the need for an urgent medication — an epinephrine auto-injector. Each case of anaphylaxis requires exact identification of the cause of its occurrence, which plays a leading role in the prevention of recurring episodes and reduction of the risk of developing life-threatening symptoms in a child.

Keywords: food anaphylaxis; storage proteins; lipid transfer proteins; diagnosis; epinephrine; young children

UDC 616-053.34

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.2.2021.229883>

Amanda Gomes de Sousa^{1,2}, Etienne Farah Teixeira Carvalho¹, João Marcos Feliciano de Souza¹, Juliana Fernandes Barreto Mendonça³, Cristiane Aparecida Moran⁴, Évelim Leal de Freitas Dantas Gomes^{1,5,6}

¹FABIC/Physio Cursos SP, São Paulo Sp, Brasil

²Hospital Geral do Grajaú, Brasil

³University of Canberra, ACT, Australia

⁴Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, Brasil

⁵Universidade Nove de julho, São Paulo Sp, Brasil

⁶Universidade Ibirapuera, São Paulo Sp, Brasil

Effects of the hammock method on preterm newborns: systematic review and meta-analysis

Abstract. *Premature birth is caused by a diversity of factors and leads to respiratory, heart, motor, and metabolic disorders due to the immaturity of body organs. The proper positioning of a premature newborn is a highly beneficial non-pharmacological intervention. The hammock method is based on synactive theory and leads to improvements in physiological variables, behavioral organization, and the harmonization of movements. The aim of the present systematic review and meta-analysis was to evaluate the effects of the hammock method on vital signs, pain/stress, and behavioral state of preterm newborns. A search was performed for clinical trials that compared the hammock method to other techniques in preterm newborns. This review was conducted following the PRISMA guidelines and only included articles reporting clinical and quasi-experimental trials conducted in the neonatal intensive care unit with preterm newborns using the Hammock method as the main intervention. Eight articles composed the qualitative analysis and four of these articles composed the meta-analysis. The hammock method proved to be viable and promising for the reduction in pain/stress as well as improvements in the behavioral state of preterm newborns.*

Keywords: *premature newborn; neonatal intensive care unit; therapeutic position; review*

Introduction

Children born with a gestational age of less than 37 weeks are considered preterm newborns¹. Premature birth is caused by a diversity of factors and leads to respiratory, heart, motor, and metabolic disorders due to the immaturity of body organs. When intrauterine development is interrupted, premature children lose the containing protection of the womb and do not have the physiological maturity to counteract the force of gravity. Consequently, these infants adopt an extended position when in dorsal decubitus, which further hinders adaptation to the environment^{2,3}.

There has been an increase in the survival rate of premature infants at neonatal intensive care units (NICUs), but these children are submitted to diverse interventions that have harmful effects, such as stress, pain, and exposure to

both ambient noise and light, causing further clinical instability. The positioning of a preterm newborn is a highly beneficial non-pharmacological intervention when performed properly and makes up part of neuroprotective care. In contrast, inadequate positioning can increase stress and pain as well as delay neuromotor development⁴.

Proper positioning and the changing of decubitus has a series of benefits, such as the promotion of the adequate alignment of the body to the midline, improvements in lung function, the ventilation/perfusion ratio, motor development, and the flexor pattern, the prevention of muscle shortening, a reduction in stress and pain, the regulation of behavioral and sleep/awake states, and the adequate experience of gravitational pressure on the joints and muscles, facilitating coordinated, more symmetrical movements.

Compared to the intrauterine environment, however, positioning does not provide all the sensory experiences necessary for adequate development, such as the vestibular experience. Thus, the hammock method can be employed^{3,5}.

The hammock method involves tying the corners of the fabric to the corners of the incubator, simulating intrauterine containment and movements to enable postural organization, harmonization of movements, as well as reductions painful stimuli and energy expenditure. This is a humanized care strategy to enhance comfort and neuroprotection^{5,6}.

The benefits of the hammock method are reported in the literature and there has been increasing use of this method for preterm newborns at NICUs. This technique improves the sleep/awake state, behavior, and both motor and respiratory development while minimizing the negative effects of physical handling, increasing the survival rate, and shortening the stay in the NICU³. The aim of the present study was to perform a qualitative (systematic) and quantitative (meta-analysis) evaluation of the effects of the hammock method on pain/stress, vital signs, and behavioral state in preterm newborns.

Materials and methods

The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) were used to report the review process. Studies that evaluated the impact of

the hammock method on preterm newborns in the NICU published since the inception of the databank were identified. The published protocol can be accessed through the PROSPERO registry (CRD 42020187600). The quality of the evidence was appraised using the GRADE approach to determine the strength of the results and conclusions.

Search strategy

Searches were conducted in the Cochrane, Embase, SciELO, LILACS, PEDro, PubMed, and Scopus databases for clinical studies comparing the hammock method to other methods for preterm newborns. Searches were conducted between October 2019 and July 2020 by two independent researchers using the following combination search terms: “Hammock positioning” OR “patient positioning” OR “Hammocks” OR “Hammock” OR “Rede de Descanso”. After the reading of the titles and abstracts, only articles reporting randomized, controlled, clinical trials and quasi-experimental studies conducted in the NICU with preterm newborns using the Hammock method as the main intervention were included. No restrictions were imposed regarding the date of publication (Fig. 1).

Eligibility criteria

Articles that met the inclusion criteria were read in full and the following data were extracted: title, author, year of publi-

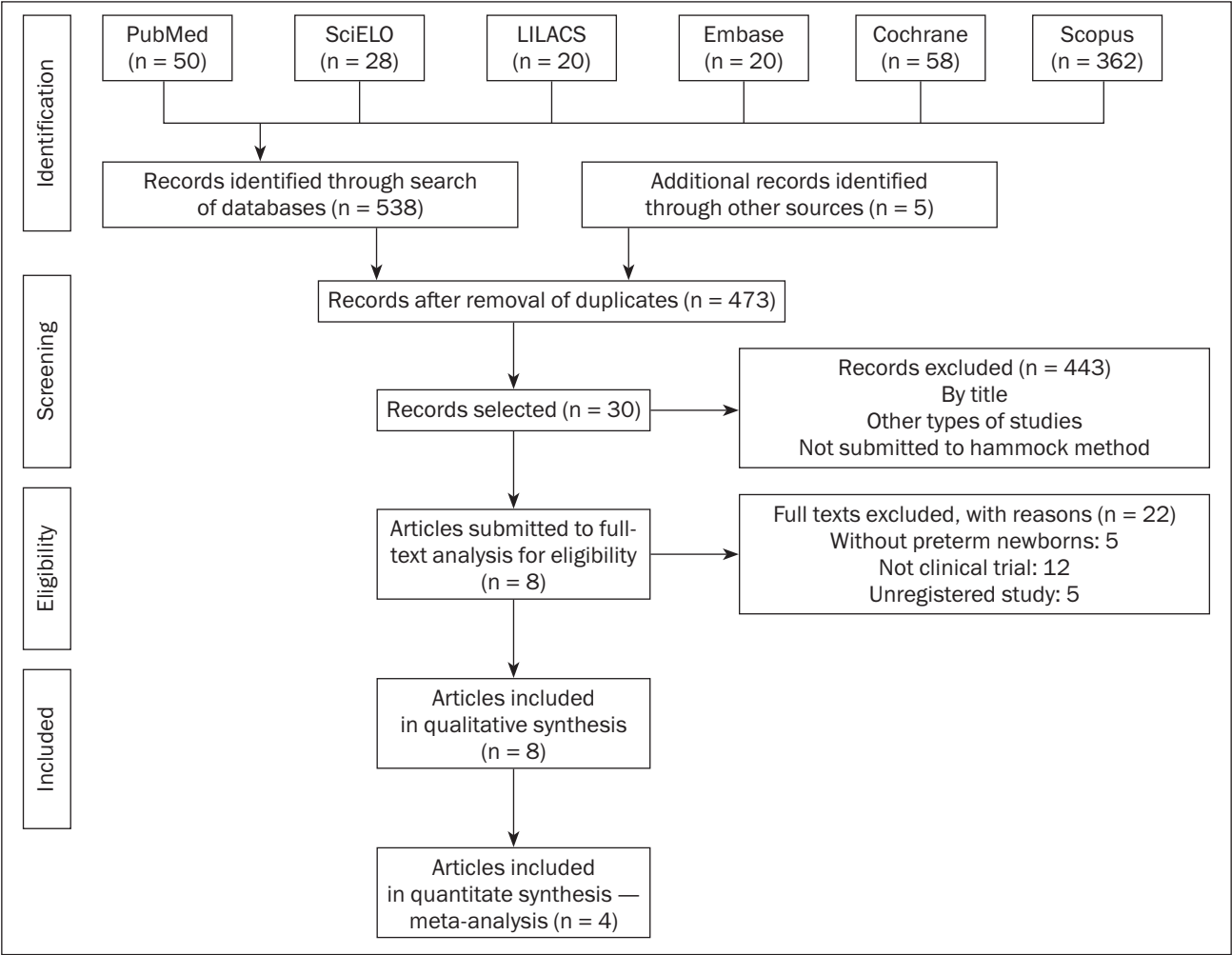


Figure 1. PRISMA flowchart of article selection and inclusion process

cation, study design, outcomes, and main results. Articles that did not adequately specify the intervention and those with no information on the outcomes of interest were excluded.

Appraisal of risk of bias

The risk of bias of the selected articles was appraised with the aid of the PEDro tool. The following items were considered: eligibility criteria, randomized allocation, allocation concealment, compatibility of baseline data, blinding of patients, blinding of therapists, blinding of evaluators, adequate follow-up (acceptable loss up to 20 %), intention-to-treat analysis, inter-group comparison, point estimates and variability.

Ongoing studies

The following five randomized studies were ongoing:

Electromyographic Activity of Preterm Newborns Submitted to Hammock Positioning Brasília, DF — BRAZIL A randomized, clinical trial with the aim of analyzing the effects on electromyographic activity in premature newborns placed in a hammock compared to premature newborns not placed in this position with evaluations before and after the intervention. Predicted completion: Oct. 2017. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02668107>

Hammock Positioning's Influence on the Electromyographic Activity in the Flexor Muscles in Newborn Preterm Recife, PE — BRAZIL Randomized, double-blind study with 20 premature infants with the aim of analyzing the influence of hammock positioning in the incubator on muscle tone through the Dubowitz neurological examination and electrical activity of the rectus abdominis, biceps, and hamstring muscles through electromyography approximately 8 hours during the day for two days with three evaluations. Predicted completion: Jun/2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02621996>

Effects of Hammock Method in incubator on pain, sleep state and heart rate of premature newborns admitted to the Neonatal Intensive Care Unit — Pelotas, RS — BRAZIL. Randomized, controlled, triple-blind trial with the aim of assessing the effect on pain and sleep after positioning the infant in a therapeutic hammock for 30 minutes twice per day (morning and afternoon) in the intervention group (G2, n = 5). The control group (G1) was only observed while remaining in the heated incubator (n = 6). Predicted completion: 30/10/2017. UTN number: U1111-1209-1721. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-8m8v2x>

Effectiveness of using networks on reducing pain and improving sleep in premature — Curitiba, PR, BRAZIL — Randomized, controlled study to determine effect of hammock positioning on the reduction in pain and improvement in sleep/awake state of preterm newborns through pain (PIPP) and sleep/awake (adapted Brazelton scale) assessment scales divided into two groups with 25 participants each with duration of 120 minutes per day for five days. Predicted completion: 20/11/2017. UTN number: U1111-1179-6533. <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8s8c8c/>

Hammock position and nesting in premature babies: a comparative study — Brazil, DF — BRAZIL. Randomized, crossover study with two arms and 20 premature participants with the aim of assessing better sleep quality of premature

infants when in hammocks. The method developed by Prechtl (1974) was used for the assessment of sleep, which attributes scores to sleep/awake states: deep sleep = 1, active sleep = 2, sleepiness = 3, quite alert = 4, active alert = 5, crying = 6. Predicted completion: 11/03/2016. UTN number: U1111-1181-1309. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR%E2%80%909047hfqm>

Meta-analysis strategy

The measures of the effects of treatment were performed using the RevMan program. Continuous data were analyzed using the *mean difference* and 95% confidence intervals (CIs) were reported for all estimates. Fixed effects or random effects models were used, depending on statistical heterogeneity. Moreover, the generic inverse variance method was used to combine controlled trials into a single meta-analysis.

Heterogeneity of the data was evaluated using forest plots of the effects of treatment reported by the individual studies and combined with heterogeneity among the studies. Heterogeneity was quantified using the I^2 statistic and classified as without heterogeneity (less than 25 %), low heterogeneity (25 % to 49 %), moderate heterogeneity (50 % to 75 %), or substantial heterogeneity (greater than 75 %), as recommended by the Cochrane Collaboration. When there was evidence of apparent or moderate to substantial heterogeneity (I^2 higher than 50 %), the possible causes were evaluated searching for evidence of bias or methodological differences among the trials.

Results

After the analysis of the eligibility of the articles retrieved during the searches of the databases, eight composed the final sample of the present systematic review, five of which were crossover studies. The studies involved samples of 15 to 40 premature infants (gestational age: 27 to 36 weeks) submitted to the hammock method. Five studies compared the hammock and nest methods (Table 1) and three compared the hammock method to other techniques, such as “kangaroo mother” (Table 2). Daily interventions were performed ranging from 15 minutes to three hours per day. The infants were placed in lateral decubitus in one study and in the supine position in all other studies. The primary outcomes were pain, behavioral state, and vital signs.

Studies included

Eight clinical trials were included in the present review, only three of which were randomized. The articles reported one or more of the outcomes of interest defined in the protocol of the present systematic review. Three were parallel studies and five were crossover studies.

Summary of articles included in the present review:

Sample size: 15 to 40 preterm newborns;

Inclusion criteria: gestational age 27 to 36 weeks and preterm newborns submitted to hammock method in NICU;

Recruitment time: Table 1.

Quantitative analysis

After the establishment of similarities among the results of the randomized clinical trials, four significant outcomes related to the hammock method were selected: heart rate (HR), Brazelton's Neonatal Behavioral Assessment Scale

(NBAS), pain assessment (Neonatal Facial Coding System [NFCSS]), and peripheral oxygen saturation (SpO₂).

Heart rate

Three studies composed the quantitative analysis of HR, with a total of 53 patients in the hammock group and nest group. No statistically significant difference in this outcome was found between groups.

Brazelton's Neonatal Behavioral Assessment Scale

For the NBAS, 43 patients were in the hammock and nest groups. The hammock method achieved better results regarding behavioral state (Fig. 2).

Pain assessment

For the NFCS, 33 patients were in the hammock and nest groups. The pain score was lower in the hammock group compared to the nest group (Fig. 3).

Oxygen saturation

For SatO₂, 53 patients were in the hammock and nest groups. The forest plot shows no statistically significant difference between groups for this outcome.

Risk of bias in studies

The risk of bias was appraised using the PEDro scale. The scores ranged from 3 to 7 points (out of a total of 10).

Table 1. Characteristics of studies included in present systematic review comparing hammock to nest method (n = 5)

Author/ year/type of study	Participants/PEDro score	Outcomes	Intervention	Results
Keller <i>et al.</i> , 2003 RCT	20 premature infants Hammock = 10 Nest = 10 (gestational age: 31 weeks)	— Heart rate — Respiratory rate — Weight gain — Neuromus- cular	Hammock: Premature infants were placed in supine position for three hours daily in the morning period for 10 consecutive days; cloth cushions were used in the incubator to avoid back flexion and negative effects on gas exchange. Nest: Premature infants placed in ventral decubitus for same period of time as hammock group	No differences in clinical variables between groups. Hammock group had significantly lower HR and respiratory rate and exhibited greater progress in neuromuscular maturity compared to nest group. No significant difference between groups regarding weight gain
Costa <i>et al.</i> , 2016 Quasi- experimental Crossover	30 premature infants All participants received hammock and nest interventions (gestational age: 32 to 35 weeks)	— Position — Stress — Behavioral organization	Intervention occurred in four phases: diaper change — Nest intervention (40 min) — new diaper change after three hours — hammock intervention (40 min). Hammock and nest: right lateral decubitus, head on midline, sensor of oximeter on right hand, pillow in scapular region, and reduction in light with cloth; duration: 40 minutes. Vital signs recorded 10, 20 and 40 minutes. Filming at 1 minute	Premature infants placed in hammock experienced less stress compared to nest group, had fewer defining characteristics indicating “disorderly infant behavior” (nursing diagnosis), and remained in more adequate position to receive intensive care
Queiroz <i>et al.</i> , 2017 CCT	20 premature infants All participants received hammock and nest interventions (mean gestational age: 32 weeks)	— Vital signs — Pain	Performed in four phases with evaluations before and after each intervention. Hammock: Premature infants placed with rolls in neck and scapular region (duration: 40 minutes). Nest: In prone position, premature infants were positioned using cushions in form of rolls, hands close to face, upper and lower limbs flexed	In comparison of initial and final values for each variable between prone and hammock interventions, significant improvements were found in SpO ₂ and pain, but no significant difference was found between interventions
Costa <i>et al.</i> , 2019 Crossover RCT	20 premature infants All participants received hammock and nest interventions (gestational age: 32 to 36 _{6/7} weeks)	— Sleep/ awake — Heart rate — SpO ₂	Both interventions occurred after diaper change in six phases and involved scapular cushions. Hammock: Premature infants placed in hammock in incubator. Nest: Premature infants positioned in nest in "O" shape	No statistically significant difference between conditions studies. However, a difference was found in the hammock group between the phases of the study regarding the sleep variable

Among the clinical trials, two were non-randomized, three were randomized, one was non-controlled, and three were quasi-experimental. The risk of bias was due to the non-blinding of the subjects and therapists. Only two studies involved blinded evaluators. Two studies had losses during follow-up. Four studies presented baseline data. Two studies did not perform inter-group comparisons (Table 3).

Discussion

The use of a hammock in the premature infant incubator achieves better results in comparison to other decubitus positioning methods, especially the nest method, with regards to pain and neuromotor behavior outcomes.

The participants were in the NICU in all studies included in the present review^{2, 3, 6–12}. The exclusion criteria in most studies were hemodynamic instability^{2, 6}, brain anomalies and neurological disorders^{2, 8, 9}, > Grade II peri-intraventricular hemorrhage^{10, 12}, apnea, fracture, having undergone painful procedures in the previous hour^{8, 9}, congenital and facial malformations^{2, 6}, congenital heart disease^{8, 10, 12}, being on ventilatory support^{2, 8, 9}, phototherapy, being in the immediate postoperative period, having received a surfactant in the previous 72 hours, and undergoing continuous sedation¹². These exclusion criteria may have been established to avoid secondary events during the course of the interventions.

Preterm newborns undergo diverse procedures in the NICU that cause pain and stress, which are associated with morbidity and can have a long-term negative impact on nu-

merous aspects^{13, 14}. The studies in the present review assessed the pain outcome in this population^{2, 6, 12}. Comparing the hammock method to prone positioning, Queiroz et al. found that both interventions were beneficial with regard to pain and vital signs². In another study¹², which analyzed the hammock method with no comparison to any other intervention, the authors found no change in pain scores among the premature infants, but reported that not having a control group constituted a limitation of the study. Ribas et al.⁶ analyzed pain comparing the hammock and nest methods in premature infants in lateral decubitus, concluding that use of non-pharmacological methods, such as a hammock, relieves pain, promotes clinical stability, and improves homeostasis.

The tactile threshold and inhibitory pathways are immature in premature infants, making them more sensitive to pain¹³. Responses to pain stimuli begin in peripheral nociceptive pathways that manifest with spontaneous movements generated by the processing of this stimulus in the cortex. Nociceptors respond to mechanical, thermal, and chemical stimuli after the birth of the child and undergo changes with age. However, this modulation of nociceptive inputs occurs in the spinal cord. At the onset of development in preterm newborns, there is excessive excitation and a delay in the development of local descending inhibition, which generates a neonatal spinal reflex with a very low threshold, meaning that the reflex response is evoked by a less intense stimulus¹⁵.

Neonatal pain is directly associated with the repetitive stress to which premature infants are exposed in the NICU due to procedures and handling^{13, 16}, which should

Table 2. Characteristics of studies included in present systematic review comparing hammock to other methods (n = 3)

Author/year/type of study	Participants/PEDro score	Outcomes	Intervention	Results
Zanardo et al., 1995 CT Not controlled	15 premature infants All participants received hammock intervention (gestational age: 27 to 30 weeks)	SpO ₂	All participants had bronchopulmonary dysplasia and were placed in condition sleeping or awake without sedation in continuous flow nasal cannula; SpO ₂ evaluated before, during, and after intervention. Each test lasted 15 minutes	Premature infants bronchopulmonary dysplasia exhibited worsening of SpO ₂ in hammock positioning; pre-hammock and post-hammock posture comparable but no significant difference in confidence level
Pereira et al., 2018 Quasi-experimental	40 premature infants Hammock = 20 Kangaroo mother = 20 (gestational age: 31 a 36 weeks)	— Stay in NICU — Weight gain	Hammock: Premature infants in dorsal decubitus in cotton hammock in incubator once per day until discharge from NICU. MMC: Premature infants kept skin to skin with mother with little clothing	No statistically significant difference between groups regarding stay in NICU, but weight gain was greater in hammock group
Jesus et al., 2016 Quasi-experimental	28 premature infants All participants received hammock intervention (gestational age: 28 a 36 weeks)	— Pain — Vital signs — Behavior	All participants were positioned in supine position on cloth hammock for 60 minutes with cushion in scapular region	Statistically significant reduction in HR and respiratory rate from two to 60 minutes in hammock group, which was maintained afterward. Regarding behavioral state, premature infants evolved progressively to light and deep sleep during hammock and SpO ₂ remained within normal range; no significant changes in the pain score were found

be minimized in the first 72 h of life to avoid injuries and hemorrhages¹⁷. Moreover, premature birth deprives the infant of a contained, flexor position with vestibular stimuli in a fluid medium³. The less developed motor system has to overcome the gravity of the environment, which hinders adequate positioning⁸. The maintenance of a proper position provides control of the sleep/awake state

and self-regulation, improves cardiorespiratory function, and requires less energy expenditure, resulting in lower stress⁸.

In preterm newborns, muscle tone evolves from a global state of hypotonus to hypertonus. The onset of flexion occurs with the increase in age — always in the caudocranial direction, with the flexors developing later than the exten-

Table 3. Appraisal of methodological quality of articles included in present systematic review using PEDro scale

Study	Keller et al., 2003	Costa et al., 2016	Queiroz et al., 2017	Costa et al., 2019	Jesus et al., 2016	Pereira et al., 2018	Ribas et al., 2019	Zanardo et al., 1995
Eligibility criteria were specified	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received)	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	No
Allocation was concealed	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No
The groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes
There was blinding of all subjects	No	No	No	No	No	No	No	No
There was blinding of all therapists who administered the therapy	No	No	No	No	No	No	No	No
There was blinding of all assessors who measured at least one key outcome	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No
Measures of at least one key outcome were obtained from more than 85 % of the subjects initially allocated to groups	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
All subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by “intention to treat”	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
The results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
The study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Total/10	5	5	4	7	7	3	5	5

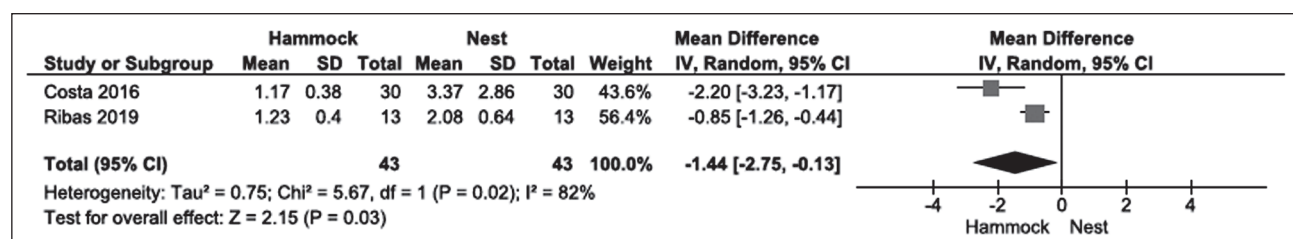


Figure 2. Forest Plot — Brazelton's Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)

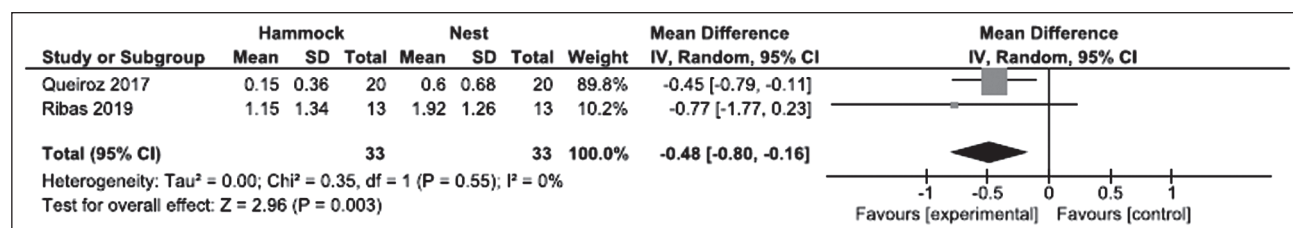


Figure 3. Forest Plot — Pain assessment (NFCs)

Table 4. Results of GRADE analysis

Certainty assessment						№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hammock	Nest	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Behavioral State (assessed with: NBAs; Scale from: 7 to 114)											
2	Randomised trials	Very seriousa	Not serious	Not serious	Not serious		43	43	-	Mean 1.44 more (0.13 more to 2.75 more)	-
Pain (assessed with: NFCS; Scale from: 0 to 8)											
2	Randomised trials	Very seriousa	Not serious	Not serious	Not serious		33	33	-	Mean 0.48 more (0.16 more to 0.8 more)	-
											CRITICAL

sors. The capacity of the newborn to adapt to the environment can be evaluated though spontaneous movements, which are facilitated by adequate positioning¹⁸.

The state of behavioral organization was evaluated by disorganized infant behavior in the study by Costa et al. (2016)⁸, which is based on synactive theory considering five subsystems: autonomic/physiological, regulation problems, attention/interaction system, organization system, and behavioral state/motor system. These are key aspects of neonatal self-regulation and interactions between the newborn and the environment¹⁹. Keller et al. also found evidence of synactive theory and associated it with findings of greater neuromuscular maturity in premature infants when placed in a hammock, demonstrating the importance of position in the development of the central nervous system in this population³.

The development of the central nervous system is divided into six steps: neurulation, prosencephalic development, neural proliferation, neuronal migration, organization, and myelination. This organization has a peak period around the fifth month of gestation. When a premature infant grows in the NICU, this environment induces impactful changes in the brain development pattern. Thus, neuroprotective care strategies are important and lead to positive results with regards to neurological development. Newborn individualized development care (NIDC) is based on seven principal measures (represented by lotus petals): healing environment in partnership with the family, positioning and handling, safeguarding sleep, minimizing stress and pain, protecting skin, and optimizing nutrition²⁰.

One of the aims of the present systematic review was to determine the effect of the hammock method on the vital signs of premature infants. Seven studies included in the review^{2, 3, 6, 9, 10, 12} evaluated this outcome. In five of these studies^{2, 3, 9, 10, 12}, the infants were in the supine position in the hammock. Keller et al.³ found reductions in HR and respiratory rate associated with a more relaxed condition when in the hammock. Jesus et al. also found a significant reduction in HR and respiratory rate, with the maintenance of SpO₂ at normal levels¹². Zanardo et al. only investigated SpO₂ in 15 premature infants, all of whom had a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia and exhibited a worsening of SpO₂, with no significant difference in the pre-hammock/post-hammock comparison¹⁰. Costa et al. (2019) also found no significant difference in vital signs. In contrast, Ribas et al.⁶ found a reduction in HR and respiratory rate as well as an increase in SpO₂ in premature infants in lateral decubitus, which maintained the newborns in a position of flexion and the head in a favorable position for the pulmonary mechanism, exerting a direct influence on SpO₂²¹.

Two other studies investigated weight gain as the outcome. Comparing the hammock and nest methods, Keller et al.³ found no significant difference in weight gain but explained this lack of difference by the short intervention time, as the hammock method promotes relaxation and less energy expenditure. The other study compared the hammock and kangaroo methods and also found no statistically significant difference in weight gain or stay in the NICU¹¹.

One of the limitations of the present systematic review was the small number of studies on the hammock method for preterm newborns. Greater information is needed on measures and results regarding motor improvements in these patients. Future studies should perform more detailed motor assessments to make the practice of this type of intervention viable for health-care providers who seek to improve the quality of life of premature infants and enhance neuroprotective care in the NICU.

Quality of evidence

The quality of the evidence was appraised using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach, which is used to classify the body of evidence on the outcome level rather than the study level. To determine the strength of the recommendation, GRADE considers key factors, such as the risk of bias, inconsistency, indirectness, publication bias, and other distortions. The classification of

quality has four levels of certainty in evidence: very low, low, moderate, and high. Interventions with a high level of certainty are strongly recommended. In the present systematic review and meta-analysis, a moderate level of certainty in the evidence was found for two outcomes: behavioral state (NBAS) and pain (NFCS) (Table 4).

Conclusions

The hammock method proved to be viable and promising for the reduction in pain/stress as well as the improvement in the behavioral state of preterm newborns. In contrast, no significant differences in heart rate or oxygen saturation were found in comparison to other intervention methods. Longitudinal studies are needed to confirm the neuroprotective importance of the hammock method as well as its effects on motor development in preterm newborns.

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

References

1. Machado L.C., Passini Júnior R., Rosa I.R.M. Prematuridade tardia: uma revisão sistemática. *Jornal de Pediatria*. 2014. 90(3). 221-231. doi: 10.1016/j.jped.2013.08.012.
2. Queiroz C.M.B., Santos-de-Araujo A.D., Silva L.M.F. et al. Repercussões no neonato da utilização de redes de descanso e posição prono. *Ver. Investig. Biomed, São Luis*. 2017. 9(2). 159-167. doi: 10.24863/rib.v9i2.12.
3. Keller A., Arbel N., Merlob P., Davidson S. Neurobehavioral and autonomic effects of hammock positioning in infants with very low birth weight. *Pediatr. Phys. Ther.* 2003. 15(1). 3-7. doi: 10.1097/01.PEP.0000049507.48347.26.
4. Gomes E.L.F.D., Santos C.M.D., Santos A.D.C.S. et al. Autonomic responses of premature newborns to body position and environmental noise in the neonatal intensive care unit. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2019. 31(3). 296-302. Published 2019 Oct 14. doi: 10.5935/0103-507X.20190054.
5. Toso B.R.G.O., Viera C.S., Valter J.M., Delatore S., Barreto G.M.S. Validation of newborn positioning protocol in Intensive Care Unit. *Rev. Bras. Enferm.* 2015. 68(6). 835-41. doi: http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2015680621i.
6. Ribas C.G., Andreazza M.G., Neves V.C., Valderramas S. Effectiveness of Hammock Positioning in Reducing Pain and Improving Sleep-Wakefulness State in Preterm Infants. *Respir. Care*. 2019. 64(4). 384-389. doi: 10.4187/respcare.06265.
7. Bottos M., Pettenazzo A., Giancola G., Stefani D., Pettena G., Viscolani B., Rubaltelli F.F. The effect of a "containing" position in a hammock versus the supine position on the cutaneous oxygen level in premature and term babies. *Early Human Development*. 1985. 11(3-4). 265-273. doi: 10.1016/0378-3782(85)90080-5.
8. Costa K.S.F., Beleza L.O., Souza L.M., Ribeiro L.M. Hammock position and nesting: comparison of physiological and behavioral effects in preterm infants. *Rev. Gaúcha Enferm.* 2016. 37. 62554. http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2016
9. Costa K.S.F., Fernandes D.S., Paula R.A.P., Guarda L.E.D.A., Dare M.F., Castral T.C. et al. Hammock and nesting in preterm infants: randomized controlled trial. *Rev. Bras. Enferm.* 2019. 72(3). 96-102. doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0099.
10. Zanardo V., Trevisanuto D., Dani C., Bottos M., Guglielmi A., Cantarutti F. Oxygen saturation in premature neonates with bronchopulmonary dysplasia in a hammock. *Biol. Neonate*. 1995. 67(1). 54-58. doi: 10.1159/000244143.
11. Pereira A.S., Fonseca Filho G.G., Holanda N.O.S., Vieira D.E.C., Moran C.A. The Hammock as a Therapeutic Alternative at The Neonatal Intensive Care Unit. *Man. Ther. Posturology Rehabil.* 2018. 16. 637. doi.org/10.17784/mtprehabjournal.2018.16.637.
12. Jesus V.R., Oliveira P.M.N., Azevedo V.M.G.O. Effects of hammock positioning in behavioral status, vital signs, and pain in preterms: a case series study. *Braz. J. Phys. Ther.* 2018. 22(4). 304-309. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.03.002.
13. Cong X., Wu J., Vittner D. et al. The impact of cumulative pain/stress on neurobehavioral development of preterm infants in the NICU. *Early Hum. Dev.* 2017. 108. 9-16. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.03.003.
14. Gorzilio D.M. et al. Neurobehavioral development prior to term-age of preterm infants and acute stressful events during neonatal hospitalization. *Early Hum. Dev.* 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.09.003
15. Walker S.M. Neonatal pain. *Paediatr. Anaesth.* 2014. 24(1). 39-48. doi: 10.1111/pan.12293.
16. Vinall J., Grunau R.E. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr. Res.* 2014. 75(5). 584-587. doi: 10.1038/pr.2014.16.
17. Novak C.M., Ozen M., Burd I. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clin. Perinatol.* 2018. 45(2). 357-375. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.015.
18. Monterosso L., Kristjanson L., Cole J. Neuromotor development and the physiologic effects of positioning in very low birth weight infants. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2002. 31. 138-46. https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2002.tb00033.x
19. Als H. Toward a synactive theory of development: promise for the assessment of infant individuality. *Infant Ment. Health J.* 1982. 3. 229-43. https://doi.org/10.1002/1097-0355(198224)3:4%3C229::AIDIMHJ2280030405%3E3.0.CO;2-H
20. Altamier L., Phillips R. Neuroprotective Care of Extremely Preterm Infants in the First 72 Hours After Birth. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018. 30(4). 563-583. doi: 10.1016/j.cnc.2018.07.010.
21. Silva P.S., Pereira A.P., Matos M.R., Teodoro E.C. Bed positioning and oxygen saturation in preterm infants. *Fisioter. Bra.* 2010. 11. 387-91. http://dx.doi.org/10.33233/fb.v11i5.1427

Received 03.02.2021

Revised 19.02.2021

Accepted 24.02.2021 ■

Information about authors

Amanda Gomes de Sousa, Specialist in neonatology and pediatrics PT Hospital Geral do Grajaú, Brasil; e-mail: nanda.sp.12@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5482-6842
 Etienne Farah Teixeira Carvalho, PhD in Rehabilitation Science, Professor and Coordinator post graduation program in pediatrics Physio Cursos, São Paulo Sp, Brasil; e-mail: eti_farah@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5765-7228
 João Marcos Feliciano de Souza, master's degree in health sciences, Professor of pediatrics at Physio Cursos SP, São Paulo Sp, Brasil; e-mail: joaosouzaft@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3900-8264
 Juliana Fernandes Barreto Mendonça, Master's degree in Rehabilitation Science, PhD candidate, Faculty of Health, University of Canberra, ACT, Australia; e-mail: julianasilva_212@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8989-7931
 Cristiane Aparecida Moran, PhD in Science, Professor Department of Health Sciences, Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá; Brasil; e-mail: cristianemoran@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1649-2073
 Évelim Leal de Freitas Dantas Gomes, PhD in Science Rehabilitation, Professor Department of Health Universidade Nove de Julho, Professor post graduation program Universidade Ibirapuera, Coordinator post graduation program in pediatrics, Physio Cursos São Paulo SP, Brasil; e-mail: evelimfreitas@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0636-6041

Amanda Gomes de Sousa^{1,2}, Etienne Farah Teixeira Carvalho¹, João Marcos Feliciano de Souza¹, Juliana Fernandes Barreto Mendonça³, Cristiane Aparecida Moran⁴, Évelim Leal de Freitas Dantas Gomes^{1,5,6}

¹FABIC/Physio Cursos SP, м. Сан-Паулу, Бразилія

²Hospital Geral do Grajaú, Бразилія

³University of Canberra, Австралійська столична територія, Австралія

⁴Universidade Federal de Santa Catarina, м. Арарангуа, Бразилія

⁵Universidade Nove de julho, м. Сан-Паулу, Бразилія

⁶Universidade Ibirapuera, м. Сан-Паулу, Бразилія

Використання гамака в недоношених немовлят: систематичний огляд і метааналіз

Резюме. Низка різноманітних чинників служать причиною недоношеності, що, у свою чергу, призводить до розвитку респіраторних, серцевих, метаболічних порушень, а також до рухової дисфункції у зв'язку з незрілістю органів. Належне позиціонування недоношеної дитини є високоефективним нефармакологічним компонентом у догляді за такими дітьми. Застосування гамака ґрунтується на синергійній теорії і, вважається, сприяє поліпшенню фізіологічних показників, поведінкової організації та координації рухів. Мета цього систематичного огляду й метааналізу — оцінити вплив застосування гамака на життєві показники, біль/стрес, поведінку в недоношених немовлят. Були вивчені клінічні дослідження, в яких порівнювали ефективність гамака й інших методів у

недоношених дітей. Цей огляд був проведений згідно з настановами PRISMA й включав статті лише про клінічні та квазі-експериментальні дослідження, проведені в умовах відділень реанімації для новонароджених з участю недоношених немовлят, у догляді за якими застосовували гамак як основний метод. За даними 8 статей був проведений якісний аналіз і за чотирма з них — метааналіз. Було доведено, що застосування гамака є доцільним і багатообіцяючим методом для зменшення болю/стресу, а також для поліпшення поведінкового статусу в недоношених немовлят.

Ключові слова: недоношені немовлята; відділення реанімації для новонароджених; терапевтичне позиціонування; огляд

Значення $\alpha\beta$ T-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні

Резюме. У літературному огляді наведені сучасні уявлення стосовно ролі $\alpha\beta$ T-клітин, які представлені основними групами: $CD4^+$ -, $CD8^+$ T-лімфоцитами та двічі негативними $CD4^-CD8^-$ -T- і двічі позитивними $CD4^+CD8^+$ -T-клітинами адаптивної імунної системи організму, у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні. Відповідно до сучасної концепції ожиріння асоціюється з гіпертрофією адипоцитів, порушенням адипогенезу, розвитком метазапалення жирової тканини, що відрізняється в ранній адаптивній фазі швидкою реактивацією T-клітин пам'яті. Фізичний зв'язок клітин, що виконують функцію накопичення енергії, із клітинами імунологічної пам'яті являє собою особливий механізм виживання організму в періоди дефіциту харчування. Надлишок жирової тканини і поява прозапальних гіпертрофованих адипоцитів змінюють спектр і співвідношення продукованих адіпокінів і цитокінів, що призводить до рекрутування й активації прозапальних імуніцитів і виснаження пулу протизапальних клітин вродженої й адаптивної імунної системи в жировій тканині. Зміни представництва резидентних рекрутованих імунних клітин, у жировій тканині під час ожиріння характеризуються акумуляцією прозапальних клітин (нейтрофіли, M_1 -Мф, тучні, NK -, Th_1 -, Th_{17} -, Th_{22} -клітини) і виснаженням регуляторних і протизапальних популяцій (еозинофіли, M_2 -Мф, ICL2, iNKT, $\gamma\delta$ T-, Th_2 -, Treg-, V_β -клітини). Надлишкова продукція IFN- γ і TNF- α призводить до розвитку інсулінорезистентності, а IL-17 — до деградації екстрацелюлярного матриксу жирової тканини і порушення адипогенезу. При ожирінні $CD8^+$ -T-клітини і M_1 -Мф елімінують гіпертрофовані адипоцити. Зниження активності Treg-клітин збільшує прозапальний потенціал жирової тканини. Незважаючи на досягнуті успіхи в розкритті ролі адаптивної імунної системи при розвитку ожиріння, до сьогодні не ідентифіковані асоційовані з ожирінням антигени жирової тканини, механізми їх генерації, не визначена роль більшості тканиноспецифічних алармів; не відомі механізми, що визначають час, послідовність й активність рекрутування різних типів імуніцитів. Наведені дані сучасних досліджень імунітогенезу метазапалення жирової тканини і створення лікарських засобів, що дозволять підвищити ефективність й індивідуалізувати протизапальну терапію у хворих з ожирінням.

Ключові слова: адаптивна імунна система; T-лімфоцити; метазапалення; ожиріння; діти

Скорочення: ВЖТ — вісцеральна біла жирова тканина; ІМТ — індекс маси тіла; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; НЖК — насичені жирні кислоти; ПЖТ — підшкірна біла жирова тканина; ЕКТ — епітеліальна клітина тимуса; АСС1 — ацетил-КоА-карбоксилаза 1 (acetyl-CoA-carboxylase); АСКR1 — атипичний хемокиновий рецептор 1 (atypical chemokine receptor 1); АDRB3 — ген β_3 -адренорецептора (adrenoreceptor beta 3); АНР — арильний вуглеводневий рецептор

(aryl hydrocarbon receptor); BATF — АТФ-подібний фактор транскрипції основної лейцинової блискавки (basic leucine zipper ATF-like transcription factor); CCL2 — ліганд 2 С-С-мотиву (C-C motif ligand 2), або MCP1 — моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 (monocyte chemoattractant protein 1); CRTCI — CREB-регульований транскрипційний коактиватор 1 (CREB-regulated transcription coactivator 1); CSF2 — колонієстимулюючий фактор 2 (colony stimulating

factor 2); **CTLA4** — цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4); **CXADR** — рецептор Коксаки й аденовірусу (CXADR Ig-like cell adhesion molecule); **DARC** — хемокиновий рецептор антигена Duffy (Duffy antigen receptor for chemokines); **DC** — дендритна клітина; **ECM** — екстрацелюлярний матрикс (extracellular matrix); **GATA** — GATA-зв'язуючий протеїн (GATA-binding protein); **HFD** — дієта з високим вмістом жиру (high-fat diet); **HIF-1 α** — індукований гіпоксією фактор 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α); **ICOS** — коstimулятор індукібельних Т-клітин (inducible T-cell costimulator); **IFN** — інтерферон (interferon); **IL** — інтерлейкін (interleukin); **ILC** — вроджені лімфоїдні клітини (innate lymphoid cells); **INKT-клітини** — інваріантні натуральні Т-клітинні кілери (invariant natural killer T-cells); **IRF** — інтерферонрегуляторний фактор (interferon regulatory factor); **IRS1** — субстрат 1 інсулінового рецептора (insulin receptor substrate 1); **isoLG** — ізолевугландин (isolevuglandin); **MAIT-клітини** — інваріантні Т-клітини, асоційовані зі слизовою оболонкою (mucosal-associated invariant T); **MCP6** — протеаза 6 тучних клітин (mast cell protease 6); **MHC** — головний комплекс гістосумісності класу (major histocompatibility complex class); **MIP** — імунопептид, асоційований із МНС I класу (MHC class I associated immunopeptidome); **MMP** — матриксна металопептидаза (matrix metalloproteinase); **Мф** — макрофаг; **NF- κ B** — ядерний фактор каппа-енхансер легкого ланцюга активованих В-клітин (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **NK-клітини** — натуральні кілери; **PPAR** — рецептор, що активується проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor); **ROR γ t** — транскрипційний фактор, пов'язаний із рецептором ретиноевої кислоти (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t); **PRDM1** — протеїн 1 PR-домену цинкового пальця (PR/SET domain 1); **SAA** — сироватковий амілоїд (serum amyloid A); **SLC2A4/GLUT4** — транспортер глюкози 4 (solute carrier family 2 member 4); **STAT** — сигнальний трансдуктор й активатор транскрипції (signal transducer and activator of transcription); **TCR** — Т-клітинний рецептор (T-cell receptor); **TGF** — трансформуючий фактор росту (transforming growth factor); **TNF** — фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor); **ZBTB16/PLZF** — фактор транскрипції цинкового пальця промієлоцитарної лейкемії (zinc finger and BTB domain containing 16).

Вступ

Незважаючи на розроблені численні і різноманітні рекомендації щодо зниження маси тіла, епідемія ожиріння, початок якої пов'язують з 80-ми роками минулого століття, і в розвинених країнах, і в країнах, що розвиваються, набула глобального характеру [98]. Для посилення соціальної значущості цього пандемічного явища Fima Lifshitz та Jere Ziffer Lifshitz [69] ввели новий термін *globesity*. Ожиріння є основним цивілізаційним фактором, який несе ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, неалкогольної жирової хвороби печінки, серцево-судинних [1, 2, 41, 64, 70,

127], алергічних та аутоімунних захворювань [115], тяжкого перебігу бактеріальних і вірусних інфекцій [36, 78], злоякісних неоплазм [58] та інших хронічних хвороб. Патогенетично ожиріння асоційоване з гіпертрофією адипоцитів, порушенням адипогенезу, розвитком метазапалення жирової тканини, що призводить до виникнення порушень обміну ліпідів і глюкози. Ключову роль у розвитку метазапалення жирової тканини, індукованого ожирінням, відіграють прозапальні клітини, у тому числі й субпопуляції $\alpha\beta$ T-клітин адаптивної імунної системи організму [81, 84, 122, 137].

Конвенціональні Т-клітини в міру своєї здатності продукувати цитокіни і хемокини, що залучають ефекторні імуніцити, є ключовими регуляторними та прозапальними ефекторними факторами метазапалення жирової тканини [46, 49, 141]. Seong-Ji Han та співавт. [43] продемонстрували, що ВЖТ діє як резервуар для Т-клітин пам'яті, що мають виражений проліферативний, ефекторний і протективний потенціал. Автори показали, що ця ВЖТ містить всі основні підмножини Т-клітин пам'яті і дані Т-клітини пам'яті мають здатність активно поглинати жирні кислоти. Автори вважають, що Т-клітинна сукупність ВЖТ може являти собою систему ранньої адаптивної імунної відповіді, що відрізняється швидкою реактивацією Т-клітин пам'яті. Фізичний зв'язок клітин, що виконують функцію накопичення енергії, з клітинами імунологічної пам'яті являє собою особливий механізм виживання організму в періоди дефіциту харчування.

У пропонованому огляді розглянуті механізми рекрутування Т-клітин у жирову тканину та їх роль у розвитку метазапалення при розвитку ожиріння.

1. Коротка характеристика $\alpha\beta$ T-клітин

Сукупність $\alpha\beta$ T-клітин є високогетерогенною популяцією лімфоцитів, що представлена основними групами: CD4⁺-, CD8⁺-Т-лімфоцитами і двічі негативними CD4⁺CD8⁺-Т- і двічі позитивними CD4⁺CD8⁺-Т-клітинами [40].

Попередники тимоцитів із кісткового мозку мігрують у кору вилочкової залози і взаємодіють із кортикальними ЕКТ. Тимоцити в тимусі виживають тільки за умови взаємодії їх ТCR із продуктами МНС інших клітин. У корі вилочкової залози тимоцити знаходяться у взаємодії з молекулами МНС ЕКТ, у медулярній речовині — із молекулами МНС Мф або DC. Незрілі тимоцити становлять собою двічі негативні CD4⁺CD8⁺-Т-лімфоцити, оскільки в них відсутні молекули CD4, CD8 на поверхні їх клітинної мембрани. У результаті V(D) J-реаранжування тимоцитів формується ТCR, разом з яким на поверхні Т-клітин починають одночасно експресуватись молекули CD4 та CD8. Двічі позитивні CD4⁺CD8⁺-Т-клітини, що утворились, взаємодіють із презентуючими антигенами МНС тимусних епітеліальних клітин. Тимоцити, ТCR яких не здатні взаємодіяти з комплексом «антиген/МНС», гинуть у результаті апоптозу (позитивна тимусна селекція). Позитивно відібрані Т-клітини мігрують у мозкову речовину тимусу, де піддаються негативному відбору, тобто тимоцити,

TCR яких мають високий афінитет до комплексу «антиген/МНС», також гинуть у результаті апоптозу. Двічі позитивні $CD4^+CD8^+$ -Т-клітини проходять подальшу диференціацію в $CD4^+$ -Т- і $CD8^+$ -Т-клітини. Тільки невелика частина (від 3 до 5 %) тимокитів стає зрілими Т-лімфоцитами (рис. 1) [44].

Сукупність $CD4^+$ -Т-лімфоцитів є гетерогенною популяцією, яка складається з Th_1^- , Th_2^- , Th_9^- , Th_{17}^- , Th_{22}^- , Treg- і T_{FH} -клітин [40].

Субпопуляція $CD8^+$ -Т-клітин організована цитотоксичними Т-лімфоцитами, які здатні продукувати перфорин, гранзими й здійснювати цитоліз цільових клітин. Субпопуляції $CD8^+$ -Т-клітин подібні групам $CD4^+$ -Т-лімфоцитів (табл. 1) [60, 101].

Залежно від стадії диференціювання серед $CD8^+$ -Т-клітин виділяють: TN — наївні $CD8^+$ -Т-клітини, T_{SMM} — $CD8^+$ -Т-клітини пам'яті стовбурових клітин; T_{CM} — $CD8^+$ -Т-клітини центральної пам'яті; T_{EFF} — ефекторні $CD8^+$ -Т-клітини; T_{EM} — $CD8^+$ -Т-клітини ефекторної пам'яті [60, 101].

Функціонально $\alpha\beta$ Т-клітини є організаторами й ефекторами адаптивної імунної системи, які формують специфічну відповідь на антигенний вплив. Так, $CD4^+$ -Т-клітини індукують синтез антигенспецифічних антитіл В-лімфоцитами, а цитотоксичні $CD8^+$ -Т-клітини лізують інфіковані, мутовані й ракові клітини. Адаптивна імунна відповідь індукується Т-клітинами після рекогніції ними антигена, представленого антиген-презентуючими клітинами спільно з продуктами МНС:

$CD4^+$ -Т-клітини беруть участь у рекогніції антигенів, презентованими молекулами МНС II класу, а $CD8^+$ -Т-клітини — молекулами МНС I класу (рис. 2) [44].

При фізіологічній масі тіла в жировій тканині людини Т-клітини становлять близько 10 % від всієї популяції стромальних клітин (дві третини припадає на $CD4^+$ -Т-клітини, а одна третина — на $CD8^+$ -Т-клітини). У структурі імуніцитів пул $\alpha\beta$ Т-клітин є другою за величиною популяцією імуніцитів у ВЖТ після сукупності Мф. Значна частина $CD4^+$ - і $CD8^+$ -Т-клітин у жировій тканині знаходиться в активованому стані ($CD25^+$ і/або $CD69^+$), і рівень вмісту активованих Т-лімфоцитів позитивно корелює з ІМТ. Резидентні $CD4^+$ -Т-клітини жирової тканини характеризуються активованим фенотипом пам'яті $CD45RO^+CD69^+$ [114].

Незвичайною особливістю популяцій Т-клітин у жировій тканині є обмежений репертуар їх ТCR. Звуження спектра репертуару ТCR, імовірно, свідчить про те, що існує певний набір антигенів, які мають тканиноспецифічність і здатність активувати Т-клітини в жировій тканині. Відповідно до цієї гіпотези розвиток ожиріння паралельно зі збільшенням надлишку жирової тканини супроводжується посиленням генерації специфічних неоантигенів, які індукують адаптивну імунну систему і викликають збільшення кількості прозапальних Т-клітин у жировій тканині [33, 35].

Продемонстровано, що в експериментальних тварин субпопуляція $CD8^+$ -Т-клітин вірогідно збільшується вже на шостому тижні HFD [83],

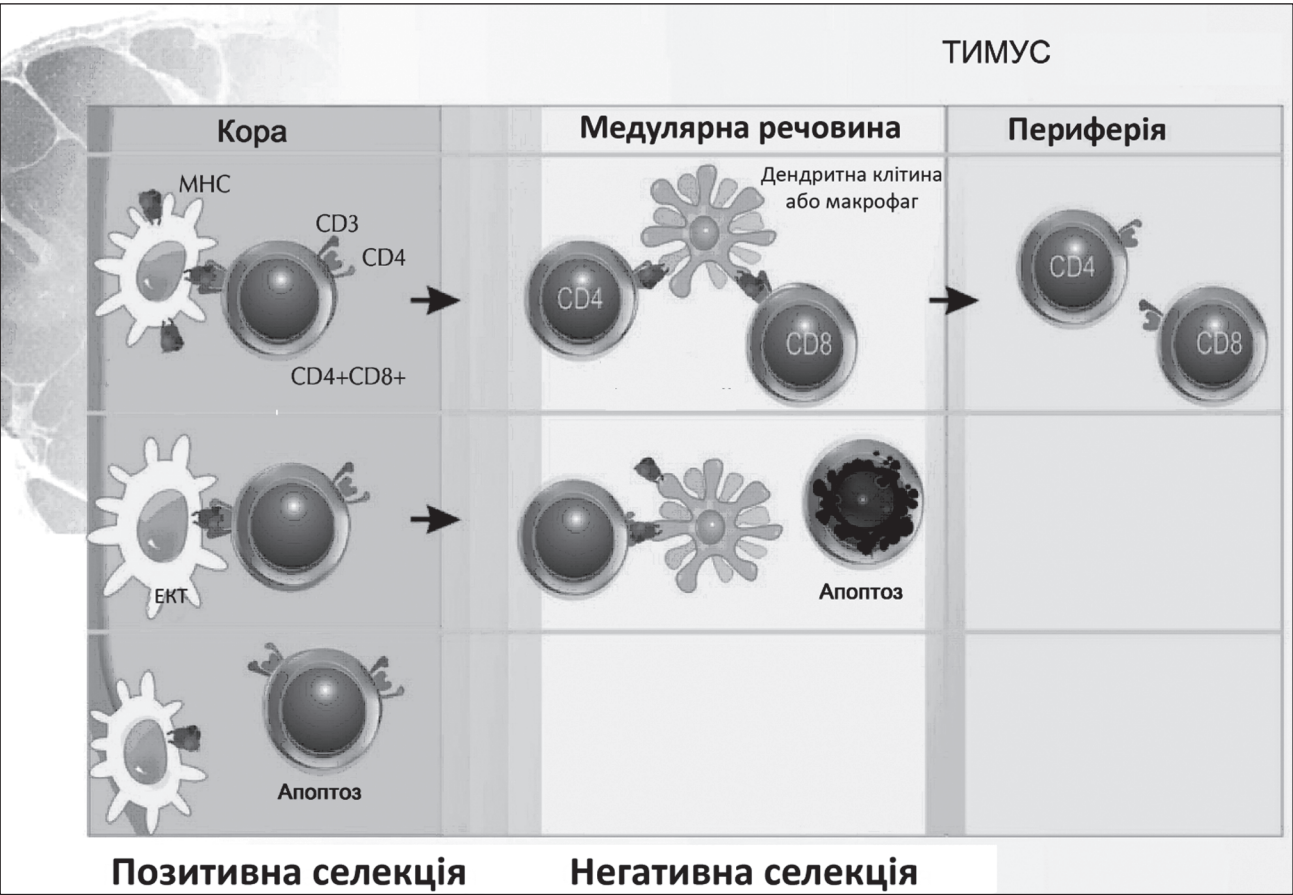


Рисунок 1. Механізми центральної толерантності Т-клітин [20]

Таблиця 1. Коротка характеристика субпопуляцій CD4⁺ Т-лімфоцитів [8, 39, 40, 96]

Субпопуляції	Індукуючі цитокіни	Фактори транскрипції	Сигнатура хемокинових рецепторів	Секретовані цитокіни	Основна функція
CD4 ⁺ -Т-лімфоцити					
Th ₁	IL-12 IFN-γ	STAT1, STAT4, Tbet	CCR6-CCR4-CXCR3 ⁺	IFN-γ, IL-2	Активация Mφ Допомога CD8 ⁺ -Т клітинам
Th ₂	IL-4	STAT6, GATA3	CCR6-CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13	Рекрутинг еозинофілів Організація запалення 2-го типу
Th ₉	IL-4, TGF-β	STAT6, PU.1, IRF4		IL-9, IL-10	Допомога мукозальним В-клітинам (індукція синтезу IgA)
Th ₁₇	TGF-β IL-1-β, IL-6, IL-21, IL-23	STAT3, ROR-γT	CCR6 ⁺ CCR4 ⁺ CXCR3-CCR10 ⁻	IL-17, IL-6	Посилення нейтрофільної реакції Допомога мукозальним В-клітинам (індукція синтезу IgA)
Th ₂₂	IL-6, TNF-α	AhR	CCR6 ⁺ CCR4 ⁺ CXCR3-CCR10 ⁺	IL-22, TNF-α?	Проліферація Т-клітин
T _{FH}	IL-6, IL-21, TGF-β	STAT3, BCL6	CXCR5 ⁺	IL-4, IL-21 та інше	Допомога В-клітинам (переклю- чення синтезу антитіл із класу IgM на класи IgG, IgA та IgE; до- зрівання афінності антитіл)
Treg	TGF-β	STAT5, FOXP3	CCR2 ⁺ CCR4 ⁺	TGF-β, IL-10, IL-35	Супресія Т-клітинної відповіді Допомога мукозальним В-клітинам (індукція синтезу IgA)
CTL		EOMES (Eomesodermin)		IL-2, IFN-γ, гранзим В, пер- форин	Кілінг інфікованих клітин
CD8 ⁺ -Т-лімфоцити					
Tc ₁		Tbet	CXCR3 ⁺	IFN-γ, перфорин, гранзими	Цитоліз інфікованих та пухлинних клітин
Tc ₂		GATA3	CCR4 ⁺	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13	Захист від позаклітинних бакте- рій
Tc ₁₇		ROR-γT	CCR6 ⁺ CCR4 ⁺	IL-17, IL-6	Захист від позаклітинних бакте- рій, у тому числі і грибів
Tc ₂₂		AhR	CCR6 ⁺ CCR4 ⁺ CCR10 ⁺	IL-22, TNF-α	Захист від позаклітинних бакте- рій
T _{FH}		STAT3, BCL6	CXCR5 ⁺	IL-21	Допомога В-клітинам
Treg		STAT5, FOXP3	CCR2 ⁺ CCR4 ⁺	TGF-β, IL-10	Супресія Т-клітинної відповіді
CTL		EOMES (Eomesodermin)		IL-2, IFN-γ, гранзим В, пер- форин	Кілінг інфікованих клітин

тоді як акумуляція $CD4^+$ -Т-клітин в епідидимальній ВЖТ відбувається тільки після накопиченням Мф і їх пул збільшується через 10 тижнів після початку HFD [112]. Комбінований дефіцит $CD4^+$ - і $CD8^+$ -Т-клітин у мишей з ожирінням супроводжується більш низьким рівнем запальної реакції, ніж у мишей дикого типу [53].

Рекрутування Т-клітин у жирову тканину при ожирінні опосередковане дією хемокинів CCL5, CCL6, CCL20, які активно продукуються гіпертрофованими адипоцитами. При ожирінні резидентні Т-клітини ВЖТ проявляють виражену клональну експансію, індуковану специфічними для ВЖТ антигенами, походження яких, як передбачається, асоційоване з функціонуванням протеасом [14, 115]. Як правило, Т-клітини як у мишей, так і в осіб з ожирінням накопичуються переважно в межах ВЖТ. Медикаментозне виснаження популяції Т-клітин за допомогою анти-CD3-антитіл обмежує активність метазапалення і підвищує чутливість тканин до дії інсуліну [54].

2. $CD4^+$ -Т-клітини

Наївні $CD4^+$ -Т-клітини диференціюються в різні клітини, що мають спеціалізовані імунні функції. Цитокінове мікросередовище, створюване антигенпрезентуючими клітинами, задає напрям каналізування

цитодиференціювання наївних $CD4^+$ -Т-клітин. Під дією цитокінів IL-12 та IFN- γ , які активують фактори транскрипції STAT4, STAT1 і сприяють індукції T-bet, наївні $CD4^+$ -Т-лімфоцити диференціюються в Th_1 -клітини, що продукують IFN- γ ; під впливом IL-4, що активує STAT6, який сприяє індукції чинника транскрипції GATA3 і cMaf, — у Th_2 -клітини; під впливом IL-4, TGF- β , які індукують STAT6, PU.1, IRF4, — у Th_9 -клітини; під дією TGF- β , IL-6 й IL-23, які, активуючи фактори транскрипції STAT3 і ROR γ t, викликають продукцію IL-17A, IL-17F і IL-22, — у Th_{17} -клітини; під дією IL-6, TNF- α , які, активуючи фактори транскрипції AhR, — у Th_{22} -клітини; під впливом TGF- β , що індукують фактор транскрипції FOXP3, — у Treg-клітини, що секретують IL-10 і TGF- β [71, 74, 91, 102, 120]. Відіграють ключову роль в адаптивній імунній системі, основними прозапальними Т-клітинними субпопуляціями є Th_1 -, Th_{17} -клітини: Th_1 -клітини за рахунок продукції IFN- γ змінюють транскрипцію численних інтерферонзалежних генів (GAS); Th_{17} -клітини за рахунок продукції IL-17A підсилюють рекрутинг нейтрофілів у вогнище ураження [71, 74].

При ожирінні у відповідь на метаболічно обумовлену адаптацію $CD4^+$ -Т-клітини акумулюються в жировій тканині людини, демонструючи активований

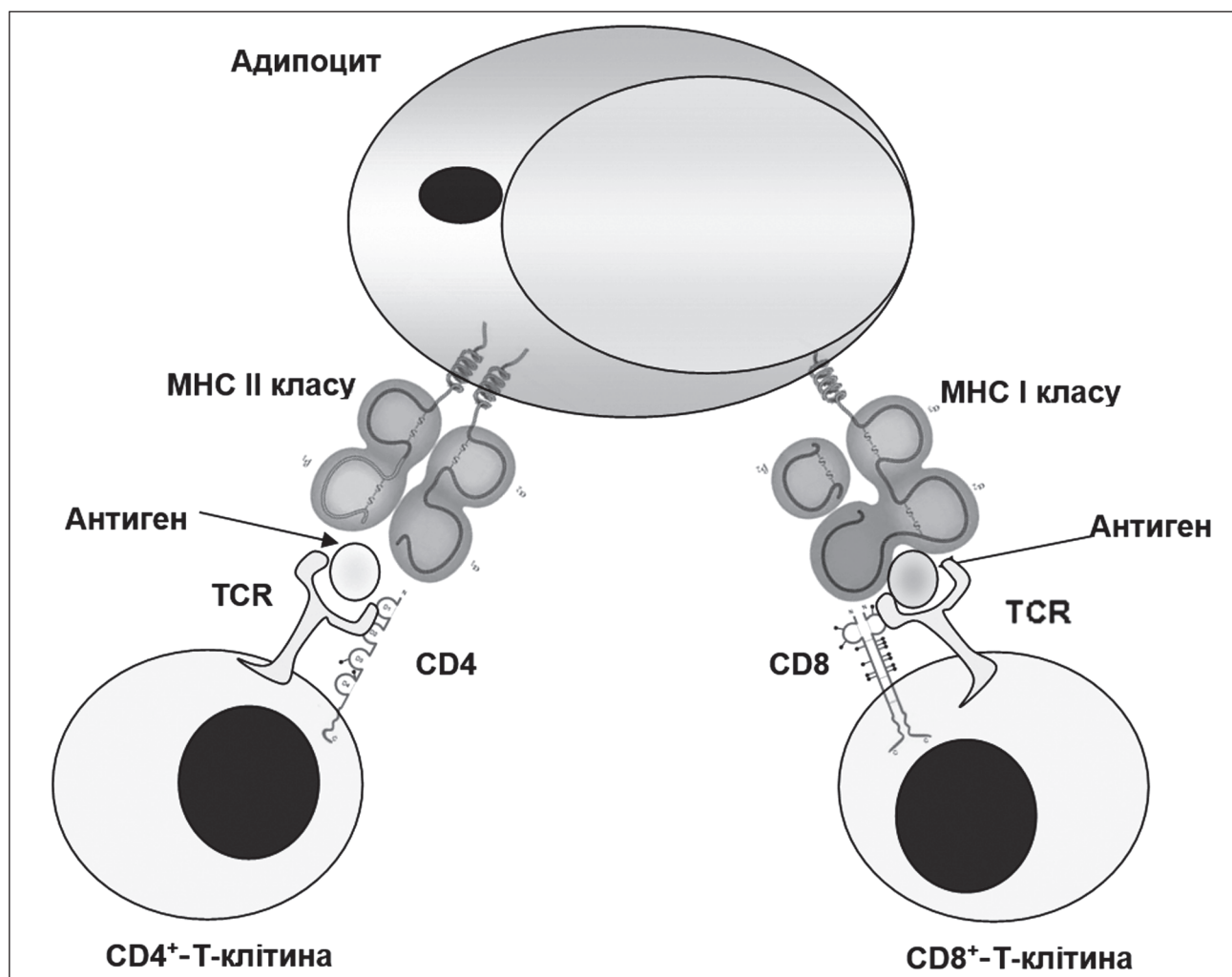


Рисунок 2. Взаємодія $CD4^+$ - і $CD8^+$ -Т-клітин з антигенпрезентуючим адипоцитом у жировій тканині

фенотип CD25⁺, а циркулюючі CD4⁺-Т-клітини беруть фенотип ефекторної пам'яті (CXCR-3⁺CD62L⁻) [114]. Розвиток ожиріння супроводжується значним збільшенням кількості Th₁- і Th₁₇-клітин і зменшенням представництва Th₂-клітин, Treg-клітин у жировій тканині [4].

2.1. Th₁-клітини

Критичними цитокінами, що визначають цитодиференціювання наївних CD4⁺-Т-клітин у Th₁-лімфоцити, є IL-12 і IFN-γ. Активация Th₁-клітин асоційована з факторами транскрипції STAT4 і STAT1 [120].

Розвиток ожиріння асоційований зі збільшенням представництва Th₁-клітин у жировій тканині. В осіб з ожирінням кількість Th₁-клітин жирової тканини в 10–20 разів вище, ніж кількість клітин Th₁₇, Th₂ або Treg, і високо корелює зі значенням IMT [77]. Особливо високий вміст Th₁-клітин відзначається в епідидимальній ВЖТ [111]. Для осіб з ожирінням характерна наявність значного пулу CD4⁺-Т-клітин ВЖТ і ПЖК, які експресують фактор транскрипції T-bet і продукують значні обсяги IFN-γ, що вказує на виражену Th₁-поляризацію Т-клітин жирової тканини [126].

Експериментальні миші IL-12p35^{null}, у яких спостерігається дефіцит Th₁-клітин, відрізняються високою чутливістю тканин до дії інсуліну [54]. Адаптивний трансфер Th₁-клітин мишам із дефіцитом αβТ-клітин, які отримують HFD, сприяє підвищенню рівня активності запального процесу [53]. У мишей із нокаутом гена *T-bet*, що кодує фактор транскрипції, який визначає розвиток Th₁-клітин, знижений рівень вмісту і Th₁-асоційованих цитокінів і підвищений рівень мРНК GATA-3 і Th₂-асоційованих цитокінів. Вважають, що метаболічні порушення в мишей із дефіцитом експресії гена *T-bet* пов'язані з підвищеною експресією генів лептину, *Pparg* і *C/EBPα*. Також у жировій тканині в мишей *T-bet*^{-/-} спостерігається високий рівень експресії мРНК IL-6, але не мРНК IL-1β і TNF-α. Основними продуцентами IL-6 у жировій тканині мишей *T-bet*^{-/-} є адипоцити і стромальні клітини [56]. Блокування накопичення і функціональності активності Th₁-клітин за рахунок нокауту генів *T-bet* [111] і IFN-γ [94] супроводжується більш низьким рівнем метазапалення жирової тканини і глюкозотолерантністю в мишей.

Активация Th₁-клітин може здійснюватися як антигеннезалежним, так і антигензалежним способами. Основними індукторами антигеннезалежної активзації Th₁-клітин є IL-12 і IFN-γ [130]. Антигензалежна активация обумовлена презентацією антигена Т-лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами. Адипоцити можуть функціонувати як антигенпрезентуючі клітини CD4⁺-Т-клітин жирової тканини. Необхідно підкреслити, що активовані CD4⁺-Т-клітини в подальшому додатково активують адипоцити, DC і Мф, підвищуючи рівень експресії продуктів МНС II класу, тим самим утворюючи петлю позитивного оберненого зв'язку, яка посилює Th₁-асоційоване метазапалення жирової тканини. Виснаження молекул МНС II класу в адипоцитах або Мф мишей з ожирінням супроводжується зниженням

кількості CD4⁺-Т-клітин (особливо CD4⁺-Т-клітин ефекторної пам'яті), рівня продукції IFN-γ у ВЖТ і підвищенням чутливості тканин печінки і м'язів до дії інсуліну [24, 133]. Цікавим є те, що в Th₁-клітин при ожирінні спостерігається зниження різноманітності репертуару Vα-ланцюгів TCR, що свідчить про наявність олігоклональної експансії даних клітин у жировій тканині, тоді як у Th₁₇-клітин зберігається спектр різноманітності TCR [128].

При ожирінні Th₁-клітини є основним продуцентом IFN-γ у жировій тканині [57]. У мишей й осіб з ожирінням спостерігається підвищена активність продукції IFN-γ у жировій тканині. Підвищення вмісту IFN-γ у жировій тканині в мишей відзначається вже на другому тижні HFD і супроводжується зниженням вмісту Treg-клітин у жировій тканині за рахунок пригнічення синтезу IL-33 [24].

Інтерферон IFN-γ підсилює інфільтрацію жирової тканини Мф і сприяє виникненню короноподібних утворень. Також IFN-γ індукуює вивільнення з адипоцитів хемокіну CXCL10, який є лігандом хемокінового рецептора CXCR3, що експресується DC, Мф, Th-, цитотоксичними Т-, NK-клітинами. Його взаємодія з даним рецептором привертає увагу CXCR3⁺-імуніцитів до жирової тканини, сприяючи підвищенню активності метазапалення (рис. 3) [5, 130].

Стимуляція IFN-γ клітинних ліній адипоцитів пригнічує кліренс глюкози, помітно знижуючи експресію сигнальних білків інсуліну, включаючи інсуліновий рецептор, субстрат IRS-1 і транспортер SLC2A4/GLUT4. Дефіцит IFN-γ запобігає розвитку цукрового діабету 2-го типу в мишей з ожирінням [15].

При ожирінні в дітей перехід до Th1-цитокінового профілю запалення, який характеризується переважною продукцією IFN-γ, асоційований із розвитком інсулінорезистентності та неалкогольного стеатогепатиту незалежно від антропометричних характеристик та інших метаболічних характеристик на відміну від дорослих індивідумів [86].

2.2. Th₂-клітини

Th₂-клітини експресують характерний фактор транскрипції GATA3 і продукують IL-4, IL-5 та IL-13 за рахунок активації факторів транскрипції STAT5 і STAT6 [91]. Однак не тільки Th₂-клітини жирової тканини є продуцентами IL-4, даний інтерлейкін секретується й еозинофілами [129], і адипоцитами [51].

Диференціювання наївних CD4⁺-Т-лімфоцитів у Th₂-клітини індукують IL-2 і IL-4, а в активації Th₂-клітин бере участь протизапальний цитокін IL-10 [71].

Вміст Th₂-клітин при фізіологічному стані жирової тканини значно вище в ПЖТ (але не ВЖТ), ніж у периферичному руслі крові людини [77]. Розвиток ожиріння супроводжується зниженням представництва субпопуляції Th₂-клітин у ВЖТ. Продемонстровано, що в мишей вже на третьому тижні HFD відбувається зниження кількості Th₂-клітин у ВЖТ, а трансфер продукуючих IL-4 і IL-13 Th₂-клітин, виділених із ВЖТ мишей дикого типу, мишам із дефіцитом лімфоцитів (Ragnull), які отримують HFD, супроводжується зни-

женням загальної маси тіла і ступеня інсулінорезистентності [23, 128].

На відміну від мишей у людей при розвитку ожиріння представництво експресуючих GATA3 Th₂-клітин знижується у ВЖТ й одночасно збільшується в ПЖТ [139]. Зменшення кількості Th₂-клітин у жировій тканині при ожирінні сприяє розвитку метазапалення.

2.3. Th₁₇-клітини

Th₁₇-клітини є прозапальними клітинами, які експресують транскрипційні фактори RORγt і STAT3. Основною функцією Th₁₇-клітин є продукція цитокінів IL-17 (ізоформи IL-17A і IL-17F), IL-22, IL-23 і CSF-2. Оскільки IL-17R експресується на епітеліальних, ендотеліальних клітинах, моноцитах і Мф, IL-17 викликає потужну прозапальну відповідь, стимулюючи секрецію прозапальних молекул різного класу [120].

Необхідно відзначити, що джерелами IL-17 у жировій тканині, крім Th₁₇-клітин, є ILC, γδT- і MAIT-клітини [3].

Рекрутування Th₁₇-клітин у жирову тканину при ожирінні, імовірно, обумовлене впливом адипокіну [77], активацією пуринергічного рецептора P2X7 вільними молекулами АТФ [87] і функціонуванням CD11c⁺CD1c⁺DC жирової тканини [7].

Диференціація наївних CD4⁺-Т-лімфоцитів у Th₁₇-клітини обумовлена впливом IL-6, IL-21, IL-23 і TGF-β [12, 29]. Критичним фактором, що регулює диференціювання й активацію Th₁₇-клітин, є IL-23 [27]. IL-6, IL-23 і IL-21 фосфорилують й активують фактор транскрипції STAT3, що, зі свого боку, індукує експресію гена RORγt. Фактор транскрипції RORγt — це молекулярний фактор, що визначає розвиток Th₁₇-клітин. Транскрипційний комплекс RORγt/STAT3 обумовлює індукцію синтезу IL-17. Далі вплив IL-23 на Th₁₇-клітини активує і рекрутує в комплекс RORγt/STAT3-протеїн родини цинкового пальця PRDM1, що призводить до експресії сигнатурних генів Th₁₇-клітин [29].

Диференціація наївних CD4⁺-Т-клітин у Th₁₇-лімфоцити при ожирінні також пов'язана з функці-

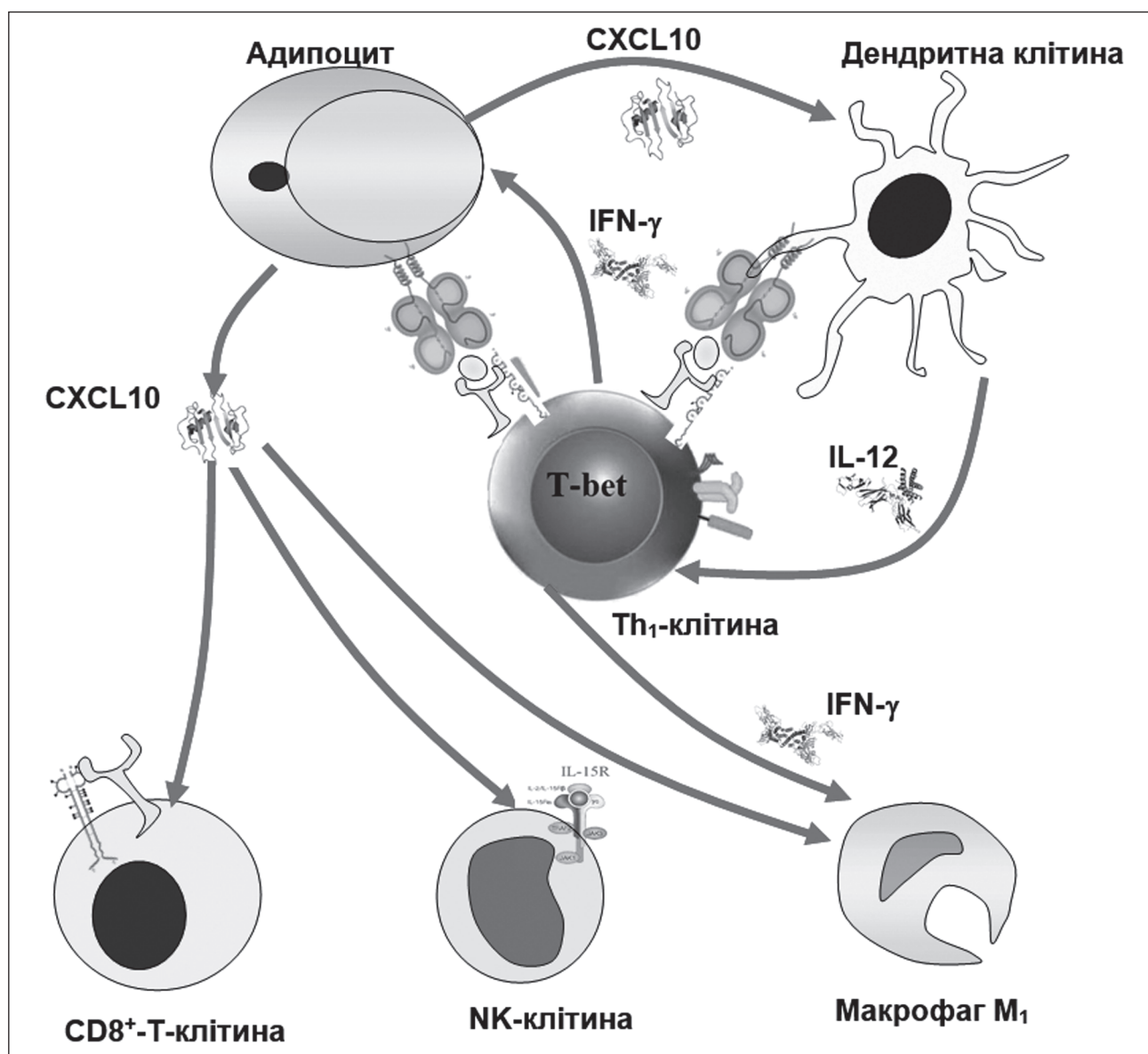


Рисунок 3. Участь Th₁₇-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

онуванням карбоксилази ACC1, яка активує синтез жирних кислот у CD4⁺-Т-клітинах пам'яті і контролює транскрипційну активність RORγt, посилюючи експресію гена *IL17* [28].

Залежно від цитокінового оточення диференціювання наївних CD4⁺-Т-клітин може призвести до формування двох пулів Th₁₇-клітин: патогенного і непатогенного [65]. Диференціація наївних CD4⁺-Т-клітин за наявності IL-6 і TGF-β призводить до появи Th₁₇-клітин з обмеженою патогенністю, які здатні одночасно продукувати як прозапальні IL-17A, IL-21, так і протизапальний IL-10. Для диференціювання Th₁₇-клітин з обмеженою патогенністю потрібна одночасна активація IL-6-залежного фактора транскрипції STAT3 і TGFβ-залежного фактора транскрипції RORγt [47, 132]. Диференціація наївних CD4⁺-Т-клітин за наявності IL-1β, IL-6 і IL-23 призводить до появи патогенних Th₁₇-клітин, маркером яких вважають експресію рецептора IL-1R1. Патогенність Th₁₇-клітин пов'язана з одночасною експресією двох факторів транскрипції — RORγt і Tbet, що призводить до поєднаної продукції IL-17 і IFN-γ. Після диференціювання Th₁₇-клітини набувають здатність експресувати IL-23R. Порушення IL-23 рецептора IL-23R визначає рівень проліферації і виживання клітин [13, 22, 38, 65].

Патогенні Th₁₇-клітини експресують численні гени (*Cxcl3*, *Ccl4*, *Ccl5*, *Csf2*, *IL3*, *IL22*, *Gzmb*, *Tbx21* і *Stat4*), які є ключовими факторами Th₁-клітин [65] і продукують різноманітні інтерлейкіни (IL-17A, IL-17F, IL-26, IL-21, IL-22), IFN-γ, фактор росту CSF2, хемокини (CCL20, CXCL1) і деякі MMP, які, зокрема, дозволяють Т-клітинам проникати в ЕСМ жирової тканини [6, 37].

Ожиріння супроводжується збільшенням кількості патогенних Th₁₇-клітин у ПЖТ і селезінці з одночасним зниженням їх представництва у ВЖТ. Популяція Th₁₇-клітин у ВЖТ при ожирінні значно менша, ніж пул Th₁-клітин [16, 29]. Особи з ожирінням та інсулінорезистентністю характеризуються значно більшим представництвом Th₁₇-клітин у ПЖК, ніж метаболічно здорові повні особи або особи з належною масою тіла [32]. У жінок з ожирінням відзначається більш високий рівень концентрації IL-17A і IL-23 у сироватці крові, але він не корелює з рівнем лептину або ІМТ [136].

Christian Jung і співавт. [48] продемонстрували, що при розвитку ожиріння в мишей, які отримують HFD, зміни вмісту IL-17 та інших прозапальних цитокінів у сироватці крові характеризуються фазовою динамікою цитокінів. Спочатку протягом перших 5 тижнів HFD рівень вмісту більшості Th₁-, Th₁₇-асоційованих цитокінів збільшується, а в подальшому їх концентрація поступово знижується.

IL-17 є основною ефекторною молекулою Th₁₇-клітин жирової тканини, яка бере участь у розвитку метазапалення, індукованого ожирінням. IL-17 індукує продукцію прозапальних цитокінів (IL-1β, IL-6, CSF-2 і TNF) і хемокинів (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CCL2, CCL7, CCL20 і CXCL8/IL-8) матриксних металопротеїназ (MMP1, MMP3, MMP9 і MMP13) і антимікробних пептидів (β-дефензини, протеїни S-100) [85, 95]. Нейтралізація IL-17 специфічними антитілами вірогідно

знижує активність запальної відповіді, асоційованої з CD45⁺-Т-клітинами жирової тканини людини [9].

В адипоцитах людини IL-17 активує NLRP3/каспаза-1-залежні сигнальні шляхи, які зумовлюють дозрівання і вивільнення IL-1β [93, 131]. Продемонстровано, що пригнічення активності NLRP3-інфламасоми за рахунок деацетилювання NLRP3 супроводжується зниженням продукції IL-1β Мф жирової тканини. Активація NLRP3-інфламасоми НЖК, лептином сприяє розвитку метазапалення жирової тканини, інсулінорезистентності, атеросклерозу і ремоделювання стінок судин ВЖТ [131].

IL-17A стимулює генерацію і рекрутинг нейтрофілів, IL-17F — продукцію прозапальних цитокінів, хемокинів й антимікробних пептидів [95].

Установлено, що IL-17A також є важливим регулятором адипогенезу й обміну глюкози в мишей з ожирінням. IL-17 впливає на мезенхімальні стовбурові клітини і преадипоцити. Установлено, що IL-17 пригнічує диференціювання адипоцитів, пригнічуючи експресію проадипогенного фактора транскрипції C/EBP-α, рецепторів PPAR-γ (рис. 4) [3, 142]. Експериментальні дані свідчать, що IL-17 знижує чутливість клітин печінки людини до дії інсуліну і пригнічує активність поглинання глюкози клітинами скелетних м'язів [32].

2.4. Th₂₂-клітини

Субпопуляція Th₂₂-клітин представлена групою Т-лімфоцитів, що спеціалізуються на продукції IL-22. Факторами транскрипції, які сприяють диференціюванню наївних CD4⁺-Т-клітин у Th₂₂-клітини, є AhR і RORγt. Інгібуючий фактор транскрипції Th₂₂-клітин представлений молекулою T-bet [89].

Диференціація Th₂₂-клітин стимулюється IL-6 і TNF-α, а відзначено зниження TGF-β. Основними цитокіновими активаторами продукції IL-22 вважають IL-1β, IL-6, IL-21 і IL-23 [135]. Продукція IL-22 Th₂₂-клітинами залежить від активації транскрипційного фактора AhR [45].

Крім IL-22, Th₂₂-клітини продукують IL-26, IL-33 і TNF-α [45]. Необхідно відзначити, що IL-22 продукується й іншими імунними клітинами, зокрема ILC3 і NK [108].

Розвиток ожиріння супроводжується збільшенням пулу Th₂₂-клітин як у жировій тканині, так і в периферичній крові людини [120]. В осіб з ожирінням спостерігається вірогідне збільшення кількості Th₂₂-клітин і концентрації в периферичній крові, причому особливо значуще підвищення їх представництва характерне при виникненні цукрового діабету 2-го типу [32]. Ruxing Zhao та співавт. [140] вважають, що Th₂₂-клітини відіграють визначальну роль у розвитку інсулінорезистентності за рахунок порушення функціонування β-клітин підшлункової залози.

Продемонстровано, що продукція Th₂₂-клітинами IL-22 сприяє метазапаленню жирової тканини, переважно за рахунок активації експресії IL-22R Мф. Взаємодія IL-22R Мф з IL-22 активує C-Jun-асоційовані сигнальні шляхи, що призводить до продукції прозапального IL-1β [19]. Гепатоцити у відповідь на дію

IL-22 посилюють експресію білків гострої фази (сироватковий амілоїд А, α -антихімотрипсин, гаптоглобін і ліпополісахаридзв'язуючий протеїн), антиапоптотичних (BCL-2, BCL-XL, MCL1) і мітогенних протеїнів (циклін D1, циклінзалежна кіназа 4, p21) [45].

Однак, з іншого боку, системне застосування екзогенного IL-22 знижує ступінь проявів метаболічних порушень у мишей з ожирінням [97]. Продемонстровано, що IL-22 активно рекрутує в жирову тканину особливу субпопуляцію M2-Мф, які мають здатність експресувати атипичний хемокінетичний рецептор ACKR1. Рецептор ACKR1, також відомий як хемокінетичний рецептор антигена Duffy (DARC), взаємодіє з хемокінами широкого спектра класів CC і CXC. Дефіцит експресії гена *Ackr1* супроводжується розвитком запалення жирової тканини. Залучення в жирову тканину DARC⁺Ly6C^{lo} Мф призводить до пригнічення активності метазапалення [55].

2.5. Treg-клітини

Згідно з консенсусом експертів сигнатура Treg-клітини мишей характеризується як CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺. З огляду на те, що в периферичному руслі крові лю-

дини не всі Foxp3-експресуючі клітини несуть CD25-маркер і мають імуносупресивну активність, більш точною сигнатурою Treg-клітин людини вважають CD4⁺CD25^{hi}CD127^{lo/-}Foxp3⁺ [72].

Субпопуляція CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg-клітин становить 5–20 % від загальної кількості CD4⁺-Т-клітин у периферичному лимфоїдному компартменті людини [138]. У фізіологічних умовах у мишачій жировій тканині більше половини субпопуляції CD4⁺-Т-клітин представлені Treg-клітинами [33, 35].

Людські CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітини організують три групи лімфоцитів, які відрізняються фенотипами, що залежать від рівня експресії генів *CD45RA* і *Foxp3*. Так, Treg-клітини спокою характеризуються сигнатурою CD45RA⁺Foxp3^{lo}, активовані Treg-клітини — CD45RA⁺Foxp3^{hi} і не-Treg-клітини — CD45RA⁺Foxp3^{lo}. На відміну від CD45RA⁺Foxp3^{hi}Treg-клітин спокою й активованих CD45RA⁺Foxp3^{hi}Treg-клітин, що чинять виражену супресивну дію, CD45RA⁺Foxp3^{lo}не-Treg-клітини є високоактивними продуцентами IL-17 [79].

З точки зору диференціації Treg-клітини поділяються на наївні клітини (nTreg), клітини центральної

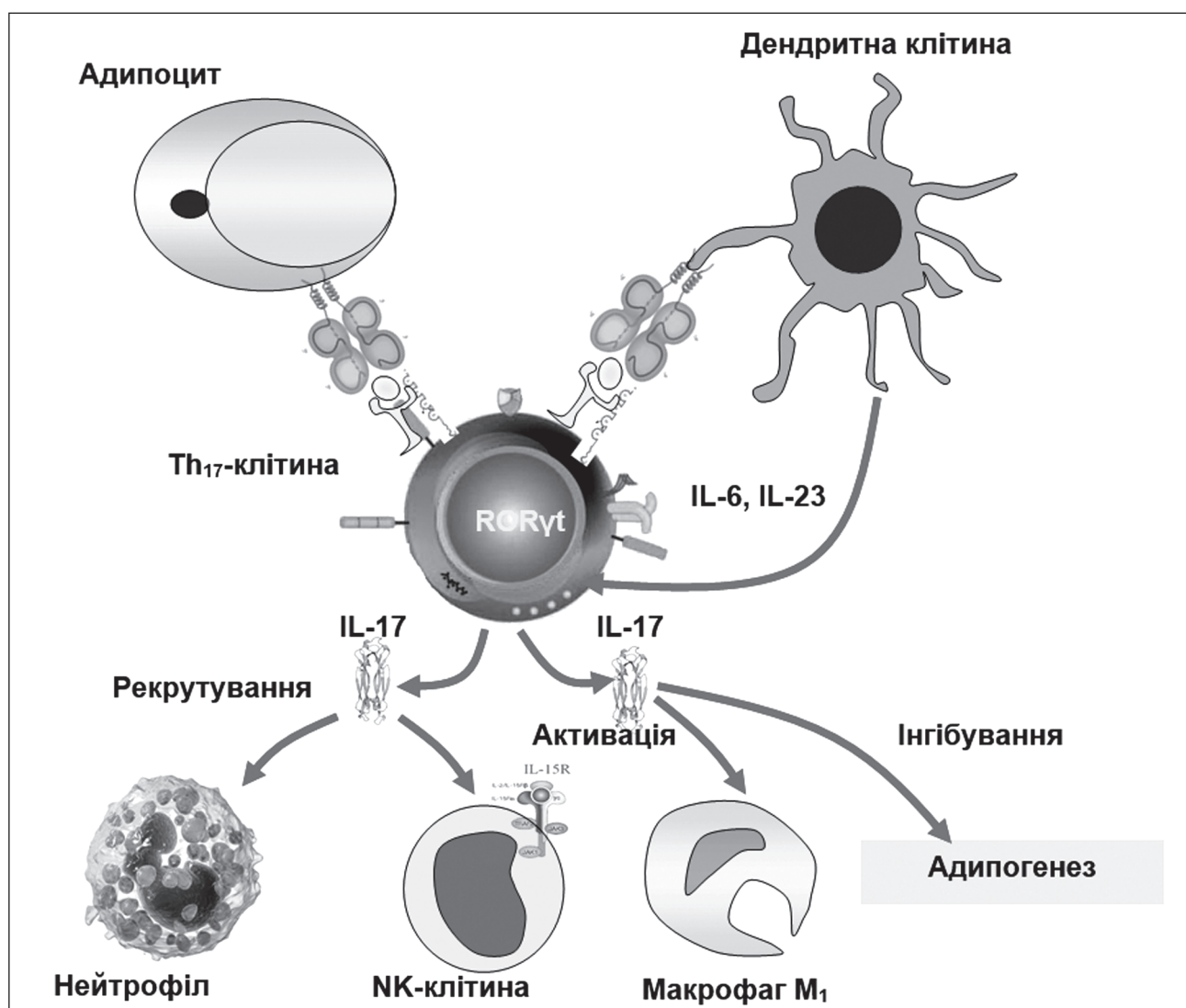


Рисунок 4. Участь Th₁₇-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

пам'яті (cmTreg), клітини ефекторної пам'яті (emTreg) й ефекторні (eTreg) Treg-лімфоцити [105].

У фізіологічному стані жирової тканини популяція CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин становить близько 50 % від усієї сукупності CD4⁺Т-клітин ВЖТ [34].

Субпопуляція CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу ВЖТ при фізіологічному стані жирової тканини. У 10-тижневих мишей у ВЖТ і ПЖТ на частку CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин припадає 10–15 % від загальної популяції CD4⁺Т-клітин. З віком відносний вміст CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин у ВЖТ поступово збільшується і до 25-тижневого віку мишей досягає 40–50 %, а в ПЖТ зберігається приблизно на одному рівні упродовж усього життя [138]. У 30-тижневих мишей В6 приблизно 15 000–20 000 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин знаходяться в одному грамі епідидимальної ВЖТ. Вважають, що введення лише 5000–10 000 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин, отриманих від мишей дикого типу, які отримують звичайну дієту, мишам, що одержують HFD, може запобігти в останніх розвитку HFD-індукованого цукрового діабету [34]. Примітно, що у ВЖТ CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітини локалізуються поблизу IL-33-продукуючих мезенхімальних стромальних клітин [109].

Рекрутування CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин забезпечують різні хемокіни. Експресія певних типів хемокінних рецепторів зумовлює напрямок міграції Treg-клітин: рецептор CCR4 сприяє їх міграції в шкіру, GPR15 — у кишечник, а CXCR3, LFA1, VLA4, CCR2, CCR5, CCR6, CCR8 — у зони запалення [105].

Диференціація наївних CD4⁺Т-лімфоцитів у CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітини залежить від впливу IL-2, IL-4. Активация сигнальних каскадів IL-2/CD25/с-MAF/IL-4 і IL-4/STAT6/с-MAF/CD25 сприяє диференціюванню наївних CD4⁺Т-лімфоцитів у CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітини. Крім активації диференціювання, IL-4, що здатний активувати фактор транскрипції STAT6, запобігає апоптозу Treg-клітин і сприяє їх виживанню [50]. Вважають, що під час диференціювання Treg-клітин у ВЖТ особливу роль відіграє IL-2, що продукується резидентними GalCer-активованими ZBTB16^{neg/lo}iNKT-клітинами [73]. У контролі над акумуляцією Treg-клітин у жировій тканині певну роль відіграють ILC2 за рахунок прямої взаємодії свого мембранозв'язаного ліганду ICOSL із ко-стимулюючою молекулою ICOS Treg-клітини [80].

В активації CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин беруть участь IL-33, адренорецептори ADRB3. IL-33, що продукують адипоцити і стромальні клітини, підтримує функціонування Treg-клітин [11, 109]. Введення екзогенного IL-33 повністю скасовує запальний статус ВЖТ мишей з ожирінням, яке індуковане виснаженням пулу Treg-клітин. Делеція гена *ST2*, що кодує рецептор IL-33, у мишей супроводжується значним зниженням кількості Treg-клітин і у ВЖТ, і в ПЖТ [66]. Стимуляція блокатора ADRB3 супроводжується збільшенням вмісту протеїну C17orf59 в нових CD4⁺Т-клітинах. Протеїн C17orf59 пригнічує коактиватор CRTCL1/mTORC1, тим самим безпосередньо сприяє індукції активності CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин [50].

Установлено, що клітини Treg-субпопуляції ВЖТ відрізняються від Treg-клітин, що локалізуються в інших тканинах. Специфічною ознакою CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин ВЖТ є експресія гена *PPAR-γ*. Цікавим є те, що Treg-клітини, суперекспресуючі *PPAR-γ*, локалізуються виключно у ВЖТ [18, 62, 106, 138]. *PPAR-γ* не експресується у Treg-клітин лімфоїдних тканин. Становить особливий інтерес те, що Treg-клітини ВЖТ суперекспресують *PPAR-γ*, який і є основним регулятором диференціювання адипоцитів. Рівень активності рецепторів *PPAR-γ* визначає функціональний фенотип Treg-клітин [18].

Активация рецептора *PPAR-γ* сприяє експресії фактора транскрипції Foxp3⁺ у нових CD4⁺Т-клітинах, що і зумовлює їх диференціювання в Treg-клітини жирової тканини [88]. Сигнальні шляхи, асоційовані з рецептором *PPAR-γ*, задіяні в підтримці унікального фенотипу хемокінних рецепторів CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин ВЖТ. Миші з нокаутом гена рецептора *PPAR-γ* в Treg-клітинах відрізняються значно зменшеним пулом Treg-клітин, але виключно у ВЖТ [18]. Для індукції експресії *PPAR-γ* в Treg-клітинах необхідна активация TCR. Експресію *PPAR-γ* в Treg-клітинах ВЖТ підсилюють IL-33 і фактори транскрипції IRF4 і BATF [59, 66]. Підвищена експресія *PPARγ* сприяє метаболізму НЖК і стимулює як акумуляцію CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клітин ВЖТ, так і їх імуносупресивну активність [18].

Відмінними рисами Treg-клітини ВЖТ від Treg-клітин лімфоїдної тканини є: 1) високий рівень експресії хемокінних рецепторів CCR1, CCR2, CCR9, суперекспресія *Gm1960* (що індукується IL-10 ліганду CXCR2), рецептора IL-33, інтегрину αV, молекули адгезії активованих клітин лейкоцитів (Alcam); 2) активна продукція IL-10, хемокінів CXCL2, CCL6 і CXCL10; 3) низький рівень експресії CCL5 і CXCR3 [34]. Резидентні Treg-клітини ВЖТ продукують значні обсяги IL-10 і мають особливо високу чутливість до дії IL-10 за рахунок суперекспресії рецептора IL-10R. Відомо, що IL-10 інгібує TNF-α-індуковану експресію генів *IL6*, *CCL5*, *SAA3*, *MMP3* і сприяє фосфорилуванню субстрату IRS1, а отже, відновлює в адипоцитах рівень TNF-α-інгібованої експресії *SLC2A4/GLUT4* і, таким чином, підвищує чутливість до дії інсуліну [34].

Показано, що Treg-клітини ВЖТ високо експресують гідроксипростагландиндегідрогеназу (HPGD), що катаболізує PGE2 у метаболіт 15-кето PGE2, інгібує активацию і проліферацію прозапальних Т-клітин [103].

На відміну від Treg-клітин лімфоїдних органів, які демонструють високу різноманітність TCR, Treg-клітини ВЖТ характеризуються обмеженим репертуаром TCR. Цілком вірогідно, що Treg-клітини ВЖТ клонально проліферують у відповідь на один або кілька локальних, до сьогодні не ідентифікованих антигенів [67].

Treg-клітини регулюють і пригнічують активність різних прозапальних імуніцитів (Mφ, DC, ефекторні CD4⁺Т- і CD8⁺Т-клітини) за рахунок: 1) продукції протизапальних цитокінів IL-10, IL-35, TGF-β; 2) захоплення IL-2, що обмежують експансію ефекторних Т-клітин; 3) активації CTLA-4, який за допомогою трансендоцитозу фізично видаляє і пригнічує CD80/

CD86 на клітинах-мішенях [34, 104, 118]. Абляція Treg-клітин супроводжується посиленням продукції IL-6, TNF- α , CCL5 і сироваткового амілоїду A-3 в компартмент ВЖТ. Виснаження пулу Treg-клітин у лептиндефіцитних *db/db*-мишей супроводжується підвищенням рівня прозапальних цитокинових транскриптів *Ifng*, *IL6*, *Tnfa* і зниженням експресії маркерів *GATA3*, *Ccr2*, *Klrg1*, *Cd69* Treg-клітин ВЖТ. Доведено, що Treg-клітини пригнічують продукцію прозапальних цитокинів: IFN- γ і TNF- α , сприяють поляризації Мф від запального до протизапального фенотипу, а продукуючи IL-10 і TGF- β , пригнічують рекрутування M1-Мф й індукують апоптоз нейтрофілів відповідно [72].

Крім інгібування активності ефекторних імунних клітин, Treg-клітини беруть участь у репарації і регенерації тканин. Репаративні механізми дії Treg-клітин характеризуються певною тканинспецифічністю і проявляються: продукцією фактора росту — амфірегуліну, стимуляцією проліферації і диференціювання стовбурових клітин різних тканин, пригніченням екстравазації нейтрофілів й активності моноцитів і рестрикції остеокластогенезу [68].

У жировій тканині Treg-клітини регулюють адипогенез і термогенез. Показано, що посилення функціональної активності Treg-клітин супроводжується підвищенням рівня експресії в бурих адипоцитах генів *Pparg*, *Adipsin* і *P2rx5*, які беруть участь в їх диференціюванні [117].

При розвитку ожиріння відзначається значне зниження показності пулу Treg-клітин у жировій тканині. І навпаки, збільшення Treg-клітин у ВЖТ супроводжується втратою маси тіла в мишей. У хворих з ожирінням рівні мРНК *FOXP3* вірогідно вищі у ПЖТ, ніж у ВЖТ. Представництво Treg-клітин у ВЖТ обернено пропорційно корелюють зі ступенем ожиріння в осіб [21]. У осіб з ожирінням рівні експресії мРНК *FOXP3* були значно вищими в ПЖТ, ніж у ВЖТ, і зниження співвідношення представництва Treg-клітин у ВЖТ щодо ПЖК корелює зі значенням ІМТ [34]. При ожирінні кількість Treg-клітин у ВЖТ обернено пропорційно корелюють із рівнем глюкози в сироватці крові натще [42]. Виснаження пулу Treg-клітин призводить до накопичення прозапальних моноцитів і Мф, але не впливає на представництво CD8⁺-Т- або В-клітин у жировій тканині [18]. Продemonстровано, що зниження кількості Treg-клітин у ВЖТ при ожирінні корелює з високим рівнем інфільтрації тканини класично активованими M₁-Мф і Th₁-клітинами [138]. Доведено, що представництво Treg-клітин у ВЖТ прямо асоціюється з рівнем чутливості тканин печінки і скелетних м'язів до дії інсуліну [72].

Причини зменшення пулу Treg-клітин у ВЖТ залишаються недостатньо вивченими. Цілком ймовірно, надлишок жирової тканини супроводжується зміною молекулярного спектра мікросередовища, що призводить до зниження рекрутингу та активності проліферації цих клітин. Так, у експериментальних тварин на першому тижні HFD у ВЖТ відзначається підвищення рівня експресії лептину, а на другому тижні HFD істотне зниження рівня продукції адипо-

нектину адипоцитами, що сприяє проліферації Th₁-клітин і пригнічує проліферацію, виживаність Treg-клітин (рис. 5) [61, 82].

Також такі прозапальні цитокіни, як IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , що вивільняються адипоцитами або M₁-Мф, інгібують накопичення Treg-клітин у ВЖТ [62].

Ожиріння супроводжується не тільки зниженням кількості Treg-клітин у жировій тканині, але і зміною їх функціональних можливостей. Продemonстровано, що з розвитком ожиріння Treg-клітини ВЖТ втрачають здатність продукувати достатні кількості IL-10 й експресувати рецептор IL-33 (ST2) [121]. З розвитком ожиріння в Treg-клітин ВЖТ спостерігається зниження активності експресії та інших їх сигнатурних генів: таких як *Klrg1*, *Ccr2*, *Il1rl1*. Daniela Cipolletta та співавт. [17] вважають, що функціональні зміни Treg-клітин, індуковані ожирінням, асоційовані з активацією протеїну Cdk5, який, фосфорилуючи сериновий залишок 273 молекули PPAR γ , пригнічує її активність.

3. Цитотоксичні CD8⁺-Т-клітини

Цитотоксичні CD8⁺-Т-клітини є основними ефекторними клітинами адаптивної імунної системи. Завдяки здатності розпізнавати антигени, що подаються продуктами МНС I класу, і секретувати перфорин і гранзими вони здійснюють цитоліз інфікованих певними інфектами і злоякісно трансформованих клітин [44].

Розвиток ожиріння і в мишей, і в людей супроводжується істотним збільшенням пулу CD8⁺-Т-клітин у ВЖТ, значно більшим, ніж характерно для субпопуляції CD4⁺-Т-клітин. Подібно CD4⁺-Т-клітинам CD8⁺-Т-клітини жирової тканини продукують IFN- γ [46, 52, 119, 139].

Кількість CD8⁺-Т-клітин збільшується пропорційно надлишку жирової тканини. У хворих з ожирінням представництво CD8⁺-Т-клітин у жировій тканині в три-чотири рази більше, ніж у здорових осіб [4], причому у ВЖТ міститься більша кількість CD8⁺-Т-клітин, ніж у ПЖТ. Рівень вмісту CD8⁺-Т-клітин у ВЖТ високо корелює зі значенням ІМТ [26, 124]. У жировій тканині в осіб з ожирінням спостерігається підвищення рівня вмісту CD8⁺-Т-клітин, що мають маркер ефекторної пам'яті CD44⁺CD62L⁻ і зменшення кількості наївних CD44⁺C62L⁺CD8⁺-Т-клітин [134]. Ожиріння супроводжується зміною співвідношення субпопуляцій CD8⁺-Т-клітин у жировій тканині, що характеризується збільшенням представництва IFN- γ - і TNF- α -продукуючих Tc1-клітин і зниженням кількості IL-4-продукуючих Tc2-лімфоцитів [10].

Селективне залучення CD8⁺-Т-клітин у ВЖТ мишей відбувається в перші два тижні HFD, і в подальшому високий рівень їх представництва зберігається протягом 15 тижнів. Акумуляція CD8⁺-Т-клітин передуює накопиченню Мф у ВЖТ. Підвищення кількості CD8⁺-Т-клітин у ВЖТ пов'язане з одночасним зниженням їх числа в периферичній крові [82].

Рекрутування CD8⁺-Т-клітин у жирову тканину пов'язане з підвищеною експресією гена *Hif1 α* [90]. Продemonстровано, що фактор HIF-1 α індукує актив-

ність експресії основних транскрипційних, ефекторних і коstimулюючих/пригнічуючих молекул у $CD8^+$ -Т-клітинах [25]. В умовах гіпоксії HIF-1 α і HIF-2 α мігрують в ядро клітини, де вони зв'язуються з енансером генів-мішеней і стимулюють експресію прозапальних і ангіогенних медіаторів. Фактор HIF-1 може також модулювати рекрутування в запальне вогнище M_1 -Мф, де вони, вивільняючи IL-1 β , IL-6, TNF- α і

CCL2, сприяють розвитку асоційованого з ожирінням метазапалення [30, 125].

Також $CD8^+$ -Т-клітина рекрутує хемокін CCL20, що продукується гіпертрофованими адипоцитами в осіб з ожирінням [26]. З огляду на те, що під час ожиріння кількість циркулюючих у периферичному руслі крові $CD8^+$ -Т-клітин залишається практично незмінним, припускають, що акумуляція $CD8^+$ -Т-клітин у

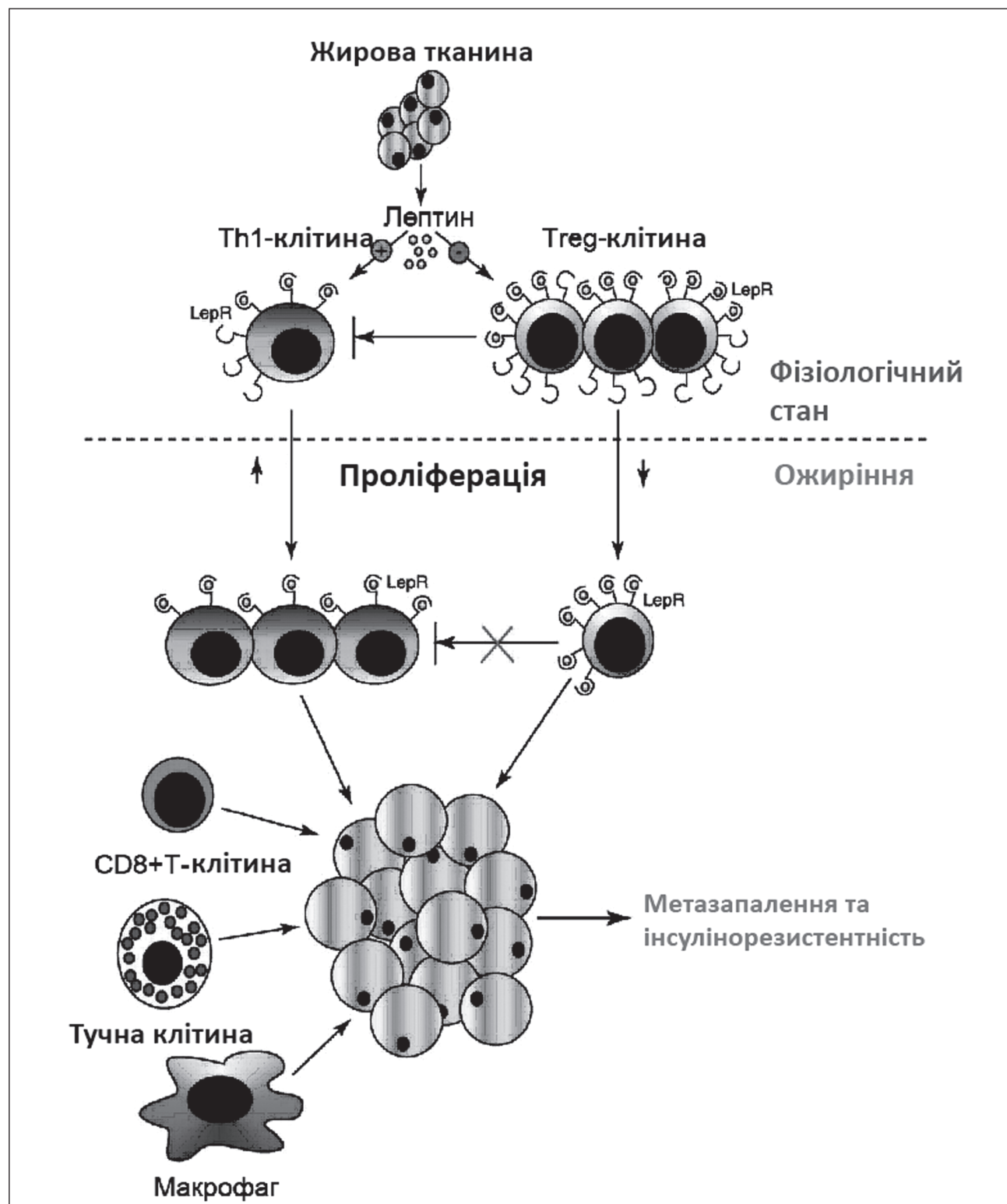


Рисунок 5. Вплив лептину на розвиток метазапалення жирової тканини [75]

надлишкової жирової тканини характеризується переважанням проліферації резидентних $CD8^+$ -Т-клітин над рекрутуванням $CD8^+$ -Т-клітин [82].

Активация $CD8^+$ -Т-клітин у жировій тканині є однією із найбільш ранніх подій запальної відповіді при ожирінні, яка передуює навіть активації M_1 -Мф [25]. У жировій тканині $CD8^+$ -Т-клітини, більшість з яких є Тс-клітинами пам'яті, можуть активуватись і проліферувати при стимуляції антигенами і Тс1-асоційованими цитокинами (IL-12 і IL-18) [46].

Сьогодні доведена наявність антигензалежної активації $CD8^+$ -Т-клітин у жировій тканині. Спектральний аналіз $CD8^+$ -Т-клітин ВЖТ в умовах ожиріння показав, що в таких клітин, як і у Th_1 -лімфоцитів, спостерігається зниження різноманітності репертуару $V\alpha$ - і $V\beta$ -ланцюгів TCR порівняно з клітинами м'язової тканини [134].

HFD-індуковані аддукти isoLG родини левулінальдегідів визнані неоантигенами жирової тканини, які індукують Т-клітинну відповідь [76]. Ізолевугландини утворюються з молекул ліпідів за рахунок перегрупування ендопероксидних інтермедіатів, що генеруються в результаті циклооксигенації поліненасичених жирних кислот і фосфоліпідів вільними радикалами [100]. Wyatt J. McDonnell та співавт. [76] виявили збільшення вмісту імуногенних isoLGs, утворених із реактивних γ -кетальдегідів, у $CD206$ -експресуючих Мф жирової тканини мишей, яких годували HFD. Макрофаги, що містять isoLG, збільшують активацію і виживання тканинних резидентних Т-клітин жирової тканини при ожирінні. Молекули isoLG можуть функціонувати як неоантигени, викликаючи клональну експансію TCR. У мишей HFD-індуковане ожиріння супроводжується появою висококлональних клітин у популяції $CD8^+$ -Т-, але не $CD4^+$ -Т-клітин, що свідчить про те, що презентація неоантигенів або модифікованих протеїнів відбувається за участю молекул МНС І класу. Автори вважають, що модифікація дієти зумовлює появу імуногенних isoLGs, що викликають адаптивну імунну відповідь, ефекторними клітинами якої є $CD8^+$ -Т-лімфоцити.

Також ожиріння, індуковане HFD, супроводжується значною зміною в жировій тканині ландшафту пептидів, які можуть бути представлені на клітинній поверхні молекулами МНС І класу антигенпрезентуючих клітин. Сукупність даних пептидів отримала назву «імунопептид, асоційований із продуктами МНС І класу (MIP)». Пептиди MIP утворюються за рахунок розщеплення протеїнів конститутивною протеасомою або імунопротеасомою. З даних двох типів протеасом саме імунопротеасома генерує імуногенні пептиди. Деякі ексклюзивні представники MIP є високоімуногенними молекулами, які викликають специфічну відповідь із боку $CD8^+$ -Т-клітин. Так, пептид LDHA237-244, отриманий з А- або В-ланцюга лактатдегідрогенази, здатний викликати сильну пептидспецифічну прозапальну реакцію $CD8^+$ -Т-клітин [14]. Xiaoling Chen та співавт. [14] вважають, що HFD-індуковане ожиріння супроводжується утворенням у жировій тканині вишуканих імуногенних пептидів, які активують $CD8^+$ -Т-клітини. Лікарські засоби, що інгібують активність

$CD8^+$ -Т-клітин або нейтралізують антигени жирової тканини, потенційно здатні пригнічувати метазапалення і запобігати розвитку метаболічних наслідків активації адаптивної імунної відповіді при ожирінні.

При ожирінні $CD8^+$ -Т-клітини продукують значні кількості TNF- α , IFN- γ і CCL5, які беруть участь у розвитку метазапалення та інсулінорезистентності. Так, IFN- γ пригнічує інсулінопосередковану активацію синтази жирних кислот, ліпопротеїніпази і ключового компонента інсулінового сигнального шляху альфа-регуляторної субодиниці фосфатиділінозитол-3-кінази [114]. Акумуляовані в короноподібні структури жирової тканини $CD8^+$ -Т-клітини продукують перфорин і гранзими, які забезпечують кліренс скомпрометованих адипоцитів [82].

Показано, що $CD8^+$ -Т-клітини сприяють рекрутингу $CD11c^+$ Мф у жирову тканину, а виснаження $CD8^+$ -Т-клітин у мишей з ожирінням різко знижує кількість M_1 -Мф у короноподібних структурах у жировій тканині. Тоді як адаптивний трансфер $CD8^+$ -Т-клітин від мишей із HFD-індукованим ожирінням мишам із дефіцитом $CD8^+$ -Т-клітин викликає збільшення кількості M_1 -Мф і короноподібних структур у жировій тканині. Трансфер $CD8^+$ -Т-клітин також індукує підвищення рівня концентрації прозапальних цитокинів і сприяє розвитку інсулінорезистентності [82].

Ефекторні $CD8^+$ -Т-клітини можуть обмежувати експансію й активацію Т-клітин у запаленій ВЖТ. Перфоринзалежна цитотоксичність $CD8^+$ -Т-клітини є критичним регулятором, що може обмежити аномальну активацію Т-клітин [113]. Мутантні миші з делецією гена перфору *Prf1*^{-/-}, що одержують HFD, відрізняються високим вмістом IFN- γ -продукуючих M_1 -Мф, $CD4^+$ - і $CD8^+$ -Т-клітин у ВЖТ, і в даних мишей $CD8^+$ -Т-клітини ВЖТ характеризуються підвищеною високою здатністю до проліферації. Трансфер $CD8^+$ -Т-клітин від мишей *Prf1*^{-/-} мишам із дефіцитом $CD8^+$ -Т-клітин супроводжується розвитком метаболічних порушень. Таким чином, $CD8^+$ -Т-клітини у ВЖТ не тільки опосередковують запалення жирової тканини при ожирінні, а й сприяють розрізненню Т-клітинно-опосередкованого метазапалення за рахунок перфоринзалежного цитолізу [92, 123].

Висновок

Жирова тканина, будучи резервуаром численних клітин вродженої й адаптивної імунної системи, у фізіологічному стані характеризується вираженим імуносупресивним потенціалом за рахунок наявності високого рівня протизапальних імуноцитів: еозинофілів, M_2 -Мф, ICL2, Th_2 -, Treg-, B_1 -клітин. З огляду на особливості функціонування адипоцитів, що асоційовані з підвищеною генерацією прозапальних тригерів, представництво протизапальних клітин у жировій тканині є необхідним протекторним механізмом. Однак повне фізіологічне значення акумуляції ICL2, $\gamma\delta T$ -, iNKT-клітин у жировій тканині при її фізіологічному стані залишається мало вивченим феноменом. Надлишок жирової тканини і поява прозапальних гіпертрофованих адипоцитів змінюють спектр і співвідношення

адипокінів і цитокінів, які продукують, що призводить до рекрутування й активації прозапальних імуніцитів і виснаження пулу протизапальних клітин вродженої й адаптивної імунної системи в жировій тканині. Зміни представництва резидентних імунних клітин, що рекрутують, у жировій тканині під час ожиріння характеризуються акумуляцією прозапальних клітин (нейтрофіли, M_1 -Мф, тучні, NK-, Th_1 -, Th_{17} -, Th_{22} -клітини) і виснаженням регуляторних і протизапальних популя-

цій (еозинофіли, M_2 -Мф, ICL2, iNKT, $\gamma\delta T$ -, Th_2 -, Treg-, B_1 -клітини) (табл. 2).
При розвитку ожиріння у ВЖТ генеруються специфічні антигени, які представляються Т-лімфоцитам антигенпрезентуючими клітинами, що призводить до розвитку адаптивної специфічної відповіді, яка супроводжується перерозподілом про- та протизапальних Т-клітин у жировій тканині. Збільшення пулу $CD4^+$ -Т- (Th_1 -, Th_{17} -, Th_{22} -) і $CD8^+$ -Т-клітин у жировій

Таблиця 2. Зміна вмісту кількості імуніцитів у жировій тканині при розвитку ожиріння

Імуноцити	Ожиріння
Клітини вродженої імунної системи	
Макрофаги	
M_1	↑
M_2	↓
M_{Me}	↑
M_{ox}	↓
Нейтрофіли	↑
Еозинофіли	↓
Тучні клітини	↑
Вроджені лімфоїдні клітини	
ILC1	↑
ILC2	↓
NK-клітини	↑
Т-клітини вродженої імунної системи	
$\gamma\delta T$	↓
iNKT	↓
$IFN\gamma^+$ MAIT	↓
IL-17 ⁺ MAIT	↑
Клітини адаптивної імунної системи	
Дендритні клітини	↑
cDC1	
cDC2	↑
moDC	↑
pDC	↑
$\alpha\beta$Т-клітини адаптивної імунної системи	
$CD4^+$ -Т-клітини	↑
Th_1	↑
Th_2	↓
Th_{17}	↑
Th_{22}	↑
Treg	↑/↓
$CD8^+$ -Т-клітини	↑
В-клітини	
B_1	↓
B_2	↑

Таблиця 3. Лікарські засоби, що інгібують активність метазапалення в жировій тканині [31, 99, 107, 110]

Лікарський засіб	Механізм дії	Клінічні ефекти
Сальсалат	↓ NF-κB	↓ ВЖТ ↓ інсулінорезистентності
Метформін	↑ AMPK ↓ NF-κB ↓ NO	↓ ВЖТ ↓ стеатозу ↓ інсулінорезистентності
Похідні сульфонілсечовини (глібенкламід, гліквідон, гліклазид, глімепірид, гліпізид)	↓ NLRP3 інфламасоми ↓ K ⁺ -каналу ↑ P13K	↓ ВЖТ ↑ активності β-клітин підшлункової залози
Піоглітазон	↑ PPARγ	↓ ВЖТ ↓ стеатозу ↓ інсулінорезистентності
Антицитокіни Нейтралізуючі TNF-α антитіла (етанерцепт, інфліксимаб, адалімумаб)	↓ TNFα	↓ ВЖТ ↓ інсулінорезистентності
Нейтралізуючі IL-1β-антитіла (етанерцепт, інфліксимаб, адалімумаб) Антагоніст IL-1R (анакінра)	↓ IL-1β	
Нейтралізуючі IL-6-антитіла (тоцилізумаб)	↓ IL-6	

тканині призводить до підвищення вмісту прозапальних цитокінів, хемокінів, що рекрутують ефекторні клітини й активують резидентні імуніцити. Так, акумуляція Th₁-лімфоцитів супроводжується посиленням продукції IFN- γ ; патогенних Th₁₇-клітин — IL-17, IL-26, IL-21, IL-22, IFN- γ , CSF-2, CCL20, CXCL1; Th₂₂-лімфоцитів — IL-26, IL-33 і TNF- α , CD8⁺T-клітин-TNF- α , IFN- γ і CCL5, сприяючи розвитку метазапалення жирової тканини. Надлишкова продукція IFN- γ і TNF- α призводить до розвитку інсулінорезистентності, а IL-17 — до деградації ЕСМ жирової тканини і порушення адипогенезу. При ожирінні CD8⁺-Т-клітини і M₁-Мф елімінують гіпертрофовані адипоцити. Зниження активності Treg-клітин збільшує прозапальний потенціал жирової тканини.

Незважаючи на досягнуті успіхи в розкритті ролі адаптивної імунної системи при розвитку ожиріння, до сьогодні залишаються недостатньо вивченими деякі механізми метазапалення жирової тканини. Зокрема, не ідентифіковані асоційовані з ожирінням антигени жирової тканини, механізми їх генерації, не визначена роль більшості тканиноспецифічних алармінів; не відомі механізми, що визначають час, послідовність й активність рекрутування різних типів імуніцитів; мало розкрита роль Т-залежних шляхів елімінації гіпертрофованих адипоцитів; вимагають уточнення механізми, що визначають зменшення представництва клітин, які мають супресорну активність, і механізми розрешення метазапалення в жировій тканині.

На сьогодні для лікування індукованого ожирінням хронічного метазапалення апробовані кілька терапевтичних підходів (табл. 3).

Необхідно визначити, що антидіабетичні лікарські засоби групи інкретиноміметиків: й агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (ліксисенатид, ексе-

натид; ліраглутид, дулаглутид, албіглутид), й інгібітори дипептидилпептидази 4 (ситагліптин, відлагліптин), мають протизапальну дію, пригнічуючи активність фактора транскрипції NF- κ B [63].

Дослідження імунопатогенезу метазапалення жирової тканини і створення лікарських засобів, які могли б нейтралізувати антигени, прозапальні і мембранозв'язані молекули, що секретують, регулювати активність про- і протизапальних факторів транскрипції, визначати рекрутування, міграцію, активацію прозапальних клітин і протизапальних імуніцитів, дозволять підвищити ефективність й індивідуалізувати протизапальну терапію у хворих з ожирінням.

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

Список літератури

1. Абатуров А.Е. Метаболический синдром у детей (лекция). *Таврический медико-биологический вестник*. 2007. Т. 10. С. 57-65.
2. Абатуров А.Е. Особенности метаболического синдрома у детей. *Дитячий лікар*. 2011. № 4(11). С. 54-61.
3. Ahmed M., Gaffen S.L. IL-17 in obesity and adipogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010. 21(6). 449-453. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.10.005.
4. Asghar A., Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cell. Immunol*. 2017. 315. 18-26. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.03.001.
5. Bagheri H., Pourhanifeh M.H., Derakhshan M. et al. CXCL-10: a new candidate for melanoma therapy? *Cell. Oncol. (Dordr)*. 2020. 43(3). 353-365. doi: 10.1007/s13402-020-00501-z.
6. Bernardini N., Skroza N., Tolino E. et al. IL-17 and its role in inflammatory, autoimmune, and oncological skin diseases: state of art. *Int. J. Dermatol*. 2020. 59(4). 406-411. doi: 10.1111/ijd.14695.

7. Bertola A., Ciucci T., Rousseau D. et al. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. *Diabetes*. 2012. 61(9). 2238-2247. doi: 10.2337/db11-1274.
8. Busch D.H., Fräßle S.P., Sommermeyer D., Buchholz V.R., Riddell S.R. Role of memory T cell subsets for adoptive immunotherapy. *Semin Immunol*. 2016. 28(1). 28-34. doi: 10.1016/j.smim.2016.02.001.
9. Caër C., Rouault C., Le Roy T. et al. Immune cell-derived cytokines contribute to obesity-related inflammation, fibrogenesis and metabolic deregulation in human adipose tissue. *Sci. Rep.* 2017. 7(1). 3000. Published 2017, Jun 7. doi: 10.1038/s41598-017-02660-w.
10. Cardellini S., Socci C., Bissolati M. et al. Enrichment of Tc1 cells and T cell resistance to suppression are associated with dysglycemia in the visceral fat in human obesity. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020. 8(1). e000772. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000772.
11. Cayrol C., Girard J.P. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol. Rev*. 2018. 281(1). 154-168. doi: 10.1111/imr.12619.
12. Chang S.H. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer. *Arch. Pharm. Res*. 2019. 42(7). 549-559. doi: 10.1007/s12272-019-01146-9.
13. Chehimi M., Vidal H., Eljaafari A. Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases. *J. Clin. Med*. 2017. 6(7). 68. Published 2017, Jul 14. doi: 10.3390/jcm607006.
14. Chen X., Wang S., Huang Y. et al. Obesity Reshapes Visceral Fat-Derived MHC I Associated-Immunopeptidomes and Generates Antigenic Peptides to Drive CD8+ T Cell Responses [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *iScience*. 2020. 23(4). 100977. doi: 10.1016/j.isci.2020.100977.
15. Chng M.H., Alonso M.N., Barnes S.E., Nguyen K.D., Engleman E.G. Adaptive Immunity and Antigen-Specific Activation in Obesity-Associated Insulin Resistance. *Mediators Inflamm*. 2015. 2015. 593075. doi: 10.1155/2015/593075.
16. Cho K.W., Morris D.L., DelProposto J.L. et al. An MHC II-dependent activation loop between adipose tissue macrophages and CD4+ T cells controls obesity-induced inflammation. *Cell. Rep*. 2014. 9(2). 605-617. doi: 10.1016/j.celrep.2014.09.004.
17. Cipolletta D., Cohen P., Spiegelman B.M., Benoist C., Mathis D. Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: age, diet, and PPAR γ effects. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015. 112(2). 482-487. doi: 10.1073/pnas.1423486112.
18. Cipolletta D., Feuerer M., Li A. et al. PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature*. 2012. 486(7404). 549-553. doi: 10.1038/nature11132.
19. Dalmás E., Venticlef N., Caer C. et al. T cell-derived IL-22 amplifies IL-1 β -driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014. 63(6). 1966-1977. doi: 10.2337/db13-1511.
20. de Souza A.W., Mesquita Junior D., Arajo J.A. et al. Immune system: part III. The delicate balance of the immune system between tolerance and autoimmunity. *Rev. Bras. Reumatol*. 2010. 50(6). 665-679.
21. Deilüis J., Shah Z., Shah N. et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers. *PLoS One*. 2011. 6(1). e16376. Published 2011, Jan 26. doi: 10.1371/journal.pone.0016376.
22. Deng J., Yu X.Q., Wang P.H. Inflammasome activation and Th17 responses. *Mol. Immunol*. 2019. 107. 142-164. doi: 10.1016/j.molimm.2018.12.024.
23. Deng T., Lyon C.J., Minze L.J. et al. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell. Metab*. 2013. 17(3). 411-422. doi: 10.1016/j.cmet.2013.02.009.
24. Deng T., Liu J., Deng Y. et al. Adipocyte adaptive immunity mediates diet-induced adipose inflammation and insulin resistance by decreasing adipose Treg cells. *Nat. Commun*. 2017. 8. 15725. <https://doi.org/10.1038/ncomms15725>.
25. Doedens A.L., Phan A.T., Stradner M.H. et al. Hypoxia-inducible factors enhance the effector responses of CD8(+) T cells to persistent antigen. *Nat. Immunol*. 2013. 14(11). 1173-1182. doi: 10.1038/ni.2714.
26. Duffaut C., Zakaroff-Girard A., Bourlier V. et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. 2009. 29(10). 1608-1614. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.192583.
27. Egeberg A., Gisondi P., Carrascosa J.M., Warren R.B., Mrowietz U. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis [published online ahead of print, 2020 Feb 5]. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2020. doi: 10.1111/jdv.16273. doi:10.1111/jdv.16273.
28. Endo Y., Asou H.K., Matsugae N. et al. Obesity Drives Th17 Cell Differentiation by Inducing the Lipid Metabolic Kinase, ACC1. *Cell. Rep*. 2015. 12(6). 1042-1055. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.014.
29. Endo Y., Yokote K., Nakayama T. The obesity-related pathology and Th17 cells. *Cell. Mol. Life Sci*. 2017. 74(7). 1231-1245. doi: 10.1007/s00018-016-2399-3.
30. Engin A. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017. 960. 305-326. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_13.
31. Esser N., Paquot N., Scheen A.J. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2015. 24(3). 283-307. doi: 10.1517/13543784.2015.974804.
32. Fabbri E., Cella M., McCartney S.A. et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology*. 2013. 145(2). 366-374.e743. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.010.
33. Ferrante A.W. Jr. The immune cells in adipose tissue. *Diabetes Obes. Metab*. 2013. 15, Suppl 3(03). 34-38. doi: 10.1111/dom.12154.
34. Ferreira L.M.R., Muller Y.D., Bluestone J.A., Tang Q. Next-generation regulatory T cell therapy. *Nat. Rev. Drug. Discov*. 2019. 18(10). 749-769. doi: 10.1038/s41573-019-0041-4.
35. Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D. et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat. Med*. 2009. 15(8). 930-939. doi: 10.1038/nm.2002.
36. Frydrych L.M., Bian G., O'Lone D.E., Ward P.A., Delano M.J. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J. Leukoc. Biol*. 2018. 104(3). 525-534. doi: 10.1002/JLB.5VMR0118-021RR.
37. Furue M., Furue K., Tsuji G., Nakahara T. Interleukin-17A and Keratinocytes in Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. 21(4). 1275. Published 2020, Feb 13. doi: 10.3390/ijms21041275.
38. Gagliani N., Huber S. Basic Aspects of T Helper Cell Differentiation. *Methods Mol. Biol*. 2017. 1514. 19-30. doi: 10.1007/978-1-4939-6548-9_2.
39. Georgiev P., Charbonnier L.M., Chatila T.A. Regulatory T Cells: the Many Faces of Foxp3. *J. Clin. Immunol*. 2019. 39(7). 623-640. doi: 10.1007/s10875-019-00684-7.
40. Golubovskaya V., Wu L. Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2016. 8(3). 36. Published 2016, Mar 15. doi: 10.3390/cancers8030036.

41. Gregory J.W. Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019. 10. 669. Published 2019, Oct 1. doi: 10.3389/fendo.2019.00669.
42. Gyllenhammer L.E., Lam J., Alderete T.L. et al. Lower omental t-regulatory cell count is associated with higher fasting glucose and lower β -cell function in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016. 24(6). 1274-1282. doi: 10.1002/oby.21507.
43. Han S.J., Glatman Zaretsky A., Andrade-Oliveira V. et al. White Adipose Tissue Is a Reservoir for Memory T Cells and Promotes Protective Memory Responses to Infection. *Immunity*. 2017. 47(6). 1154-1168.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.009.
44. Iqbal Z., Tadi P. Histology, Cytotoxic T Cells (CD8+). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
45. Jia L., Wu C. The biology and functions of Th22 cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. 841. 209-230. doi: 10.1007/978-94-017-9487-9_8.
46. Jiang E., Perrard X.D., Yang D. et al. Essential role of CD11a in CD8+ T-cell accumulation and activation in adipose tissue. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2014. 34(1). 34-43. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302077.
47. Joetham A., Schedel M., Ning F., Wang M., Takeda K., Gelfand E.W. Dichotomous role of TGF- β controls inducible regulatory T-cell fate in allergic airway disease through Smad3 and TGF- β -activated kinase 1. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. 145(3). 933-946. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2019.09.032.
48. Jung C., Lichtenauer M., Strodthoff D. et al. Alterations in systemic levels of Th1, Th2, and Th17 cytokines in overweight adolescents and obese mice. *Pediatr. Diabetes*. 2017. 18(8). 714-721. doi: 10.1111/pedi.12435.
49. Kalathookunnel Antony A., Lian Z., Wu H. T Cells in Adipose Tissue in Aging. *Front. Immunol.* 2018. 9. 2945. Published 2018, Dec 12. doi: 10.3389/fimmu.2018.02945.
50. Kälén S., Becker M., Ott V.B. et al. A Stat6/Pten Axis Links Regulatory T Cells with Adipose Tissue Function. *Cell. Metab.* 2017. 26(3). 475-492. e7. doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.008.
51. Kang K., Reilly S.M., Karabacak V. et al. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR δ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell. Metab.* 2008. 7(6). 485-495. doi: 10.1016/j.cmet.2008.04.002.
52. Kawanishi N., Mizokami T., Yano H., Suzuki K. Exercise attenuates M1 macrophages and CD8+ T cells in the adipose tissue of obese mice. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2013. 45(9). 1684-1693. doi: 10.1249/MSS.0b013e31828ff9c6.
53. Khan I.M., Dai Perrard X.Y., Perrard J.L. et al. Attenuated adipose tissue and skeletal muscle inflammation in obese mice with combined CD4+ and CD8+ T cell deficiency. *Atherosclerosis*. 2014. 233(2). 419-428. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.011.
54. Khan S., Chan Y.T., Revelo X.S., Winer D.A. The Immune Landscape of Visceral Adipose Tissue During Obesity and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. 11. 267. Published 2020, May 15. doi: 10.3389/fendo.2020.00267.
55. Kim E.Y., Noh H.M., Choi B. et al. Interleukin-22 Induces the Infiltration of Visceral Fat Tissue by a Discrete Subset of Duffy Antigen Receptor for Chemokine-Positive M2-Like Macrophages in Response to a High Fat Diet. *Cells*. 2019. 8(12). 1587. Published 2019, Dec 6. doi: 10.3390/cells8121587.
56. Kim K.Y., Jeong H.J., Kim H.M. The role of T-bet in obesity: lack of T-bet causes obesity in male mice. *J. Nutr. Biochem.* 2013. 24(1). 240-247. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.05.010.
57. Kintscher U., Hartge M., Hess K. et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2008. 28(7). 1304-1310. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.165100.
58. Kolb R., Sutterwala F.S., Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2016. 29. 77-89. doi: 10.1016/j.coph.2016.07.005.
59. Kolodin D., van Panhuys N., Li C. et al. Antigen- and cytokine-driven accumulation of regulatory T cells in visceral adipose tissue of lean mice. *Cell. Metab.* 2015. 21(4). 543-557. doi: 10.1016/j.cmet.2015.03.005.
60. Konjar Š., Veldhoen M. Dynamic Metabolic State of Tissue Resident CD8 T Cells. *Front. Immunol.* 2019. 10. 1683. Published 2019, Jul 17. doi: 10.3389/fimmu.2019.01683.
61. Kraszula L., Jasińska A., Eusebio M., Kuna P., Głabiński A., Pietruczuk M. Evaluation of the relationship between leptin, resistin, adiponectin and natural regulatory T cells in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2012. 46(1). 22-28. doi: 10.5114/ninp.2012.27211.
62. Kucharska A.M., Pyrzak B., Demkow U. Regulatory T Cells in Obesity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. 866. 35-40. doi: 10.1007/5584_2015_147.
63. Kuryłowicz A., Koźniewski K. Anti-Inflammatory Strategies Targeting Metaflammation in Type 2 Diabetes. *Molecules*. 2020. 25(9). 2224. Published 2020, May 9. doi: 10.3390/molecules25092224.
64. Le Jemtel T.H., Samson R., Milligan G., Jaiswal A., Oparil S. Visceral Adipose Tissue Accumulation and Residual Cardiovascular Risk. *Curr. Hypertens Rep.* 2018. 20(9). 77. Published 2018, Jul 10. doi: 10.1007/s11906-018-0880-0.
65. Lee Y., Kuchroo V. Defining the functional states of Th17 cells. *F1000Res.* 2015; 4 (F1000 Faculty Rev). 132. Published 2015, May 28. doi: 10.12688/f1000research.6116.1.
66. Li C., DiSpirito J.R., Zemmour D. et al. TCR Transgenic Mice Reveal Stepwise, Multi-site Acquisition of the Distinctive Fat-Treg Phenotype. *Cell*. 2018. 174(2). 285-299. e12. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.004.
67. Li C., Spallanzani R.G., Mathis D. Visceral adipose tissue Tregs and the cells that nurture them. *Immunol. Rev.* 2020. 295(1). 114-125. doi: 10.1111/immr.12850.
68. Li J., Tan J., Martino M.M., Lui K.O. Regulatory T-Cells: Potential Regulator of Tissue Repair and Regeneration. *Front. Immunol.* 2018. 9. 585. Published 2018, Mar 23. doi: 10.3389/fimmu.2018.00585.
69. Lifshitz F., Lifshitz J.Z. Globesity: the root causes of the obesity epidemic in the USA and now worldwide. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2014. 12(1). 17-34.
70. Lu F.B., Hu E.D., Xu L.M. et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. 12(5). 491-502. doi: 10.1080/17474124.2018.1460202.
71. Luckheeram R.V., Zhou R., Verma A.D., Xia B. CD4 T cells: differentiation and functions. *Clin. Dev. Immunol.* 2012. 925135. doi: 10.1155/2012/925135.
72. Lui P.P., Cho I., Ali N. Tissue regulatory T cells [published online ahead of print, 2020 May 28]. *Immunology*. 2020. doi: 10.1111/imm.13208. doi:10.1111/imm.13208.
73. Lynch L., Michelet X., Zhang S. et al. Regulatory iNKT cells lack expression of the transcription factor PLZF and control the homeostasis of T(reg) cells and macrophages in adipose tissue. *Nat. Immunol.* 2015. 16(1). 85-95. doi: 10.1038/ni.3047.
74. Ma C.S., Wong N., Rao G. et al. Unique and shared signaling pathways cooperate to regulate the differentiation of human CD4+ T cells

- into distinct effector subsets. *J. Exp. Med.* 2016. 213(8). 1589-1608. doi: 10.1084/jem.20151467.
75. Matarese G., Procaccini C., De Rosa V., Horvath T.L., La Cava A. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol. Med.* 2010. 16(6). 247-256. doi: 10.1016/j.molmed.2010.04.002.
76. McDonnell W.J., Koethe J.R., Mallal S.A. et al. High CD8 T-Cell Receptor Clonality and Altered CDR3 Properties Are Associated With Elevated Isoleuglandins in Adipose Tissue During Diet-Induced Obesity. *Diabetes*. 2018. 67(11). 2361-2376. doi: 10.2337/db18-0040.
77. McLaughlin T., Liu L.F., Lamendola C. et al. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014. 34(12). 2637-2643. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304636.
78. Misumi I., Starmer J., Uchimura T., Beck M.A., Magnuson T., Whitmire J.K. Obesity Expands a Distinct Population of T Cells in Adipose Tissue and Increases Vulnerability to Infection. *Cell. Rep.* 2019. 27(2). 514-524. e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.030.
79. Miyara M., Yoshioka Y., Kitoh A. et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity*. 2009. 30(6). 899-911. doi: 10.1016/j.immuni.2009.03.019.
80. Molofsky A.B., Van Gool F., Liang H.E. et al. Interleukin-33 and Interferon- γ Counter-Regulate Group 2 Innate Lymphoid Cell Activation during Immune Perturbation. *Immunity*. 2015. 43(1). 161-174. doi: 10.1016/j.immuni.2015.05.019.
81. Morin S.O., Poggi M., Alessi M.C., Landrier J.F., Nunès J.A. Modulation of T Cell Activation in Obesity. *Antioxid Redox Signal.* 2017. 26(10). 489-500. doi: 10.1089/ars.2016.6746.
82. Naylor C., Petri W.A. Jr. Leptin Regulation of Immune Responses. *Trends Mol. Med.* 2016. 22(2). 88-98. doi: 10.1016/j.molmed.2015.12.001.
83. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 2009. 15(8). 914-920. doi: 10.1038/nm.1964.
84. Oishi Y., Manabe I. Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2016. 43(3). 294-303. doi: 10.1111/1440-1681.12539.
85. Onishi R.M., Gaffen S.L. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010. 129(3). 311-321. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x.
86. Pacifico L., Di Renzo L., Anania C. et al. Increased T-helper interferon-gamma-secreting cells in obese children. *Eur. J. Endocrinol.* 2006. 154(5). 691-697. doi: 10.1530/eje.1.02138.
87. Pandolfi J.B., Ferraro A.A., Sananez I. et al. ATP-Induced Inflammation Drives Tissue-Resident Th17 Cells in Metabolically Unhealthy Obesity. *J. Immunol.* 2016. 196(8). 3287-3296. doi: 10.4049/jimmunol.1502506.
88. Panduro M., Benoist C., Mathis D. Tissue Tregs. *Ann. Rev. Immunol.* 2016. 34. 609-633. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095948.
89. Plank M.W., Kaiko G.E., Maltby S. et al. Th22 Cells Form a Distinct Th Lineage from Th17 Cells In Vitro with Unique Transcriptional Properties and Tbet-Dependent Th1 Plasticity. *J. Immunol.* 2017. 198(5). 2182-2190. doi: 10.4049/jimmunol.1601480.
90. Rausch M.E., Weisberg S., Vardhana P., Tortoriello D.V. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2008. 32(3). 451-463. doi: 10.1038/sj.ijo.0803744.
91. Read K.A., Powell M.D., Sreekumar B.K., Oestreich K.J. In Vitro Differentiation of Effector CD4⁺ T Helper Cell Subsets. *Methods Mol. Biol.* 2019. 1960. 75-84. doi: 10.1007/978-1-4939-9167-9_6.
92. Revelo X.S., Tsai S., Lei H. et al. Perforin is a novel immune regulator of obesity-related insulin resistance. *Diabetes*. 2015. 64(1). 90-103. doi: 10.2337/db13-1524.
93. Rheinheimer J., de Souza B.M., Cardoso N.S., Bauer A.C., Crispim D. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism*. 2017. 74. 1-9. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.002.
94. Rocha V.Z., Folco E.J., Sukhova G. et al. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ. Res.* 2008. 103(5). 467-476. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.108.177105.
95. Ruiz de Morales J.M.G., Puig L., Daudén E. et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev.* 2020. 19(1). 102429. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102429.
96. Sabat R., Wolk K., Loyal L., Döcke W.D., Ghoreschi K. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol.* 2019. 41(3). 359-377. doi: 10.1007/s00281-019-00742-7.
97. Sabat R., Wolk K. Deciphering the role of interleukin-22 in metabolic alterations. *Cell. Biosci.* 2015. 5. 68. Published 2015, Dec 15. doi: 10.1186/s13578-015-0060-8.
98. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens Rep.* 2018. 20(2). 12. Published 2018, Feb 26. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
99. Salastekar N., Desai T., Hauser T. et al. Salsalate improves glycaemia in overweight persons with diabetes risk factors of stable statin-treated cardiovascular disease: A 30-month randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2017. 19(10). 1458-1462. doi: 10.1111/dom.12940.
100. Salomon R.G., Bi W. Isoleuglandin adducts in disease. *Antioxid Redox Signal.* 2015. 22(18). 1703-1718. doi: 10.1089/ars.2014.6154.
101. Samji T., Khanna K.M. Understanding memory CD8⁺ T cells. *Immunol Lett.* 2017. 185. 32-39. doi: 10.1016/j.imlet.2017.02.012.
102. Sauls R.S., McCausland C., Taylor B.N. Histology, T-Cell Lymphocyte. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2020.
103. Schmidleithner L., Thabet Y., Schönfeld E. et al. Enzymatic Activity of HPGD in Treg Cells Suppresses Tconv Cells to Maintain Adipose Tissue Homeostasis and Prevent Metabolic Dysfunction. *Immunity*. 2019. 50(5). 1232-1248. e14. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.014.
104. Shevach E.M. Foxp3⁺ T Regulatory Cells: Still Many Unanswered Questions-A Perspective After 20 Years of Study. *Front. Immunol.* 2018. 9. 1048. Published 2018, May 15. doi: 10.3389/fimmu.2018.01048.
105. Shevryev D., Tereshchenko V. Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis. *Front. Immunol.* 2020. 10. 3100. Published 2020, Jan 14. doi: 10.3389/fimmu.2019.03100.
106. Shi H., Chi H. Metabolic Control of Treg Cell Stability, Plasticity, and Tissue-Specific Heterogeneity. *Front. Immunol.* 2019. 10. 2716. Published 2019, Dec 11. doi: 10.3389/fimmu.2019.02716.
107. Sloan-Lancaster J., Abu-Raddad E., Polzer J. et al. Double-blind, randomized study evaluating the glycemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1 β antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013. 36(8). 2239-2246. doi: 10.2337/dc12-1835.
108. Sonnenberg G.F., Fouser L.A., Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat. Immunol.* 2011. 12(5). 383-390. doi: 10.1038/ni.2025.
109. Spallanzani R.G., Zemmour D., Xiao T. et al. Distinct immune-promoting and adipocyte-generating stromal components coordinate

adipose tissue immune and metabolic tenors. *Sci. Immunol.* 2019. 4(35). eaaw3658. doi: 10.1126/sciimmunol.aaw3658.

110. Stanley T.L., Zanni M.V., Johnsen S. et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(1). 146-150. doi: 10.1210/jc.2010-1170.

111. Stolarczyk E., Vong C.T., Perucha E. et al. Improved insulin sensitivity despite increased visceral adiposity in mice deficient for the immune cell transcription factor T-bet. *Cell. Metab.* 2013. 17(4). 520-533. doi: 10.1016/j.cmet.2013.02.019.

112. Strissel K.J., DeFuria J., Shaul M.E., Bennett G., Greenberg A.S., Obin M.S. T-cell recruitment and Th1 polarization in adipose tissue during diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2010. 18(10). 1918-1925. doi: 10.1038/oby.2010.1.

113. Terrell C.E., Jordan M.B. Perforin deficiency impairs a critical immunoregulatory loop involving murine CD8(+) T cells and dendritic cells. *Blood*. 2013. 121(26). 5184-5191. doi: 10.1182/blood-2013-04-495309.

114. Travers R.L., Motta A.C., Betts J.A., Bouloumié A., Thompson D. The impact of adiposity on adipose tissue-resident lymphocyte activation in humans. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2015. 39(5). 762-769. doi: 10.1038/ijo.2014.195.

115. Trim W., Turner J.E., Thompson D. Parallels in Immunometabolic Adipose Tissue Dysfunction with Ageing and Obesity. *Front. Immunol.* 2018. 9. 169. Published 2018, Feb 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.00169.

116. Umamo G.R., Pistone C., Tondina E. et al. Pediatric Obesity and the Immune System. *Front. Pediatr.* 2019. 7. 487. Published 2019, Nov 22. doi: 10.3389/fped.2019.00487.

117. Ussar S., Lee K.Y., Dankel S.N. et al. ASC-1, PAT2, and P2RX5 are cell surface markers for white, beige, and brown adipocytes. *Sci. Transl. Med.* 2014. 6(247). 247ra103. doi: 10.1126/scitranslmed.3008490.

118. Van Coillie S., Wiernicki B., Xu J. Molecular and Cellular Functions of CTLA-4. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. 1248. 7-32. doi: 10.1007/978-981-15-3266-5_2.

119. van der Weerd K., Dik W.A., Schrijver B. et al. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. *Diabetes*. 2012. 61(2). 401-408. doi: 10.2337/db11-1065.

120. Van Herck M.A., Weyler J., Kwanten W.J. et al. The Differential Roles of T Cells in Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Obesity. *Front. Immunol.* 2019. 10. 82. Published 2019, Feb 6. doi: 10.3389/fimmu.2019.00082.

121. Vasanthakumar A., Moro K., Xin A. et al. The transcriptional regulators IRF4, BATF and IL-33 orchestrate development and maintenance of adipose tissue-resident regulatory T cells [published correction appears in *Nat. Immunol.* 2015 May. 16(5). 544]. *Nat. Immunol.* 2015. 16(3). 276-285. doi: 10.1038/ni.3085.

122. Vorotnikov A.V., Stafeev I.S., Menshikov M.Y., Shestakova M.V., Parfyonova Y.V. Latent Inflammation and Defect in Adipocyte Renewal as a Mechanism of Obesity-Associated Insulin Resistance. *Biochemistry (Mosc.)*. 2019. 84(11). 1329-1345. doi: 10.1134/S0006297919110099.

123. Wang Q., Li D., Zhu J. et al. Perforin Acts as an Immune Regulator to Prevent the Progression of NAFLD. *Front. Immunol.* 2020. 11. 846. Published 2020, May 22. doi: 10.3389/fimmu.2020.00846.

124. Wang Q., Wu H. T Cells in Adipose Tissue: Critical Players in Immunometabolism. *Front. Immunol.* 2018. 9. 2509. Published 2018, Oct 30. doi: 10.3389/fimmu.2018.02509.

125. Warbrick I., Rabkin S.W. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Obes. Rev.* 2019. 20(5). 701-712. doi: 10.1111/obr.12828.

126. Weinstock A., Moura Silva H., Moore K.J., Schmidt A.M., Fisher E.A. Leukocyte Heterogeneity in Adipose Tissue, Including in Obesity. *Circ. Res.* 2020. 126(11). 1590-1612. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316203.

127. Wiebe N., Stenvinkel P., Tonelli M. Associations of Chronic Inflammation, Insulin Resistance, and Severe Obesity With Mortality, Myocardial Infarction, Cancer, and Chronic Pulmonary Disease. *JAMA Netw Open*. 2019. 2(8). e1910456. Published 2019, Aug 2. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10456.

128. Winer S., Chan Y., Paltser G. et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat. Med.* 2009. 15(8). 921-929. doi: 10.1038/nm.2001.

129. Wu D., Molofsky A.B., Liang H.E. et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011. 332(6026). 243-247. doi: 10.1126/science.1201475.

130. Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ. Res.* 2020. 126(11). 1549-1564. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.

131. Wu K.K., Cheung S.W., Cheng K.K. NLRP3 Inflammasome Activation in Adipose Tissues and Its Implications on Metabolic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21(11). 4184. Published 2020, Jun 11. doi: 10.3390/ijms21114184.

132. Wu X., Tian J., Wang S. Insight Into Non-Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* 2018. 9. 1112. Published 2018, May 28. doi: 10.3389/fimmu.2018.01112.

133. Xiao L., Yang X., Lin Y. et al. Large adipocytes function as antigen-presenting cells to activate CD4(+) T cells via upregulating MHCII in obesity. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2016. 40(1). 112-120. doi: 10.1038/ijo.2015.145.

134. Yang H., Youm Y.H., Vandanmagsar B. et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J. Immunol.* 2010. 185(3). 1836-1845.

135. Yeste A., Mascanfroni I.D., Nadeau M. et al. IL-21 induces IL-22 production in CD4+ T cells. *Nat. Commun.* 2014. 5. 3753. Published 2014, May 6. doi: 10.1038/ncomms4753.

136. Zapata-Gonzalez F., Auguet T., Aragonès G. et al. Interleukin-17A Gene Expression in Morbidly Obese Women. *Int. J. Mol. Sci.* 2015. 16(8). 17469-17481. Published 2015, Jul 30. doi: 10.3390/ijms160817469.

137. Zatterale F., Longo M., Naderi J. et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front. Physiol.* 2020. 10. 1607. Published 2020, Jan 29. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.

138. Zeng Q., Sun X., Xiao L., Xie Z., Bettini M., Deng T. A Unique Population: Adipose-Resident Regulatory T Cells. *Front. Immunol.* 2018. 9. 2075. Published 2018, Sep 28. doi: 10.3389/fimmu.2018.02075.

139. Zeyda M., Huber J., Prager G., Stulnig T.M. Inflammation correlates with markers of T-cell subsets including regulatory T cells in adipose tissue from obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2011. 19(4). 743-748. doi: 10.1038/oby.2010.123.

140. Zhao R., Tang D., Yi S. et al. Elevated peripheral frequencies of Th22 cells: a novel potent participant in obesity and type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014. 9(1). e85770. Published 2014, Jan 17. doi: 10.1371/journal.pone.0085770.

141. Zhao Y., Lin L., Li J. et al. CD4⁺ T cells in obesity and obesity-associated diseases. *Cell. Immunol.* 2018. 332. 1-6. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.08.013.

142. Zúñiga L.A., Shen W.J., Joyce-Shaikh B. et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity [published correction

appears in *J Immunol.* 2011 Jan 15. 186(2). 1291]. *J. Immunol.* 2010. 185(11). 6947-6959. doi: 10.4049/jimmunol.1001269.

Отримано/Received 05.12.2020

Рецензовано/Revised 08.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.01.2021 ■

Information about authors

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>
H.O. Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

A.E. Abaturov, A.O. Nikulina

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The significance of $\alpha\beta$ T cells in the development of metainflammation of the adipose tissue in obesity

Abstract. The literature review presents modern ideas about the role of $\alpha\beta$ T cells, which are represented by the main groups: CD4⁺, CD8⁺ T lymphocytes and double-negative CD4⁻CD8⁻ T and double-positive CD4⁺CD8⁺ T cells of the adaptive immune system of the organism in the development of metainflammation of adipose tissue in obesity. According to the modern concept, obesity is associated with adipocyte hypertrophy, impaired adipogenesis, the development of metainflammation of adipose tissue that in the early adaptive phase is characterized by the rapid reactivation of memory T cells. The physical connection of cells performing the function of energy storage with immunological memory cells is a special mechanism for the body's survival during periods of nutritional deficiency. Excess adipose tissue and the appearance of pro-inflammatory hypertrophied adipocytes change the spectrum and ratio of produced adipokines and cytokines, which leads to the recruitment and activation of pro-inflammatory immunocytes and depletion of the pool of anti-inflammatory cells of the innate and adaptive immune system in adipose tissue. Changes in the representation of resident recruited immune cells in adipose tissue during obesity is characterized by the accumulation of pro-inflammatory cells (neutrophils, M₁ M ϕ , mast cells, NK, Th₁, Th₁₇, Th₂₂

cells) and depletion of regulatory and anti-inflammatory populations (eosinophils, M₂ M ϕ , ILC2, iNKT, $\gamma\delta$ T, Th₂, Treg, B₁ cells). Excessive production of interferon γ and tumor necrosis factor α leads to the development of insulin resistance, and interleukin 17 — to degradation of the extracellular matrix of adipose tissue and impaired adipogenesis. In obesity, CD8⁺ T cells and M₁ M ϕ macrophages eliminate hypertrophied adipocytes. A decrease in the activity of Treg cells increases the pro-inflammatory potential of adipose tissue. Despite the progress achieved in disclosing the role of the adaptive immune system in the development of obesity, the antigens associated with adipose tissue, the mechanisms of their generation have not been identified so far, the role of most tissue-specific alarmins has not been determined; the mechanisms that determine the timing, sequence and activity of recruitment of various types of immunocytes are not known. The data of modern studies on the immunopathogenesis of metainflammation of adipose tissue and the creation of drugs that will improve the efficiency and individualize anti-inflammatory therapy in obese patients are presented.

Keywords: adaptive immune system; T-lymphocytes; metainflammation; obesity; children



Сенсибілізація до алергенів котів у дітей із бронхіальною астмою

Резюме. Бронхіальна астма (БА) є вагомим медико-соціальною проблемою педіатрії, що обумовлено її суттєвим впливом на якість життя хворих і значними економічними втратами. Більшість дітей мають атопічний фенотип бронхіальної астми, з ранніми клінічними проявами, атопічним фоном, сімейним атопічним анамнезом, сенсибілізацією до інгаляційних алергенів, еозинофілічним запаленням та бронхіальною гіперреактивністю. У кожному випадку БА в дитини важливим є прогноз клінічного перебігу захворювання та ефективності його терапії. В еру прецизійної медицини охарактеризовані ендотипи бронхіальної астми, що дозволяє персоналізувати більш ефективні терапевтичні підходи. Так, визначення молекулярного профілю сенсибілізації відіграє ключову роль у прогнозуванні клінічних симптомів та тяжкості перебігу бронхіальної астми, а також у розробці рекомендацій щодо запобігання контактам з алергенами та оптимізації терапії. Саме алергія на котів є головним тригером астми в усьому світі та посідає друге місце серед усіх інгаляційних алергенів. На сьогодні вивчено численні алергени котів. Серед них насамперед виділяють такі основні клінічно значущі мажорні та міnorні алергени, як Fel d 1 (утероглобін), Fel d 2 (сироватковий альбумін) та Fel d 4 (ліпокалін). Основними джерелами алергенів у котів є слина, сальні та періанальні залози. Суха слина та лупа поширюються з котячого волосся як дрібні повітряні частинки в навколишнє середовище та можуть викликати сенсибілізацію. Усі коти виробляють таку кількість алергенів, що є достатньо високою, щоб вважатись клінічно значущою. Профіль сенсибілізації до молекулярних алергенів котів є індивідуальним, однак його зв'язок із розвитком БА у дітей і дотепер недостатньо вивчений. Хоча найбільш доцільним було б уникати тварин, але це часто неможливо. Крім того, непрямий вплив алергенів тварин відбувається в місцях, де не проживають тварини. Алерген-специфічна імунотерапія є можливим потенційним рішенням цієї проблеми, хоча необхідні подальші додаткові докази щодо ефективності такого методу лікування у дітей.

Ключові слова: алергени котів; бронхіальна астма; діти; молекулярна діагностика алергії; огляд

Вступ

Бронхіальна астма (БА) залишається однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я як поширена хронічна хвороба серед дітей [1]. Вона є вагомим медико-соціальною проблемою для педіатрії, що обумовлено її суттєвим впливом на якість життя хворих і значними економічними втратами [2].

Від БА страждає 1–18 % населення різних країн світу [3]. В Україні її поширеність становить 4,91 на 1000 дітей [4] і за останні 25 років спостерігається зростання поширеності у дітей на 69,3 % [5]. У віковому аспекті найбільша поширеність БА реєструється в шкільному

віці [6]. Так, 10–15 % дітей шкільного віку мають діагноз бронхіальної астми [7, 8].

Залежно від демографічних, клінічних і патофізіологічних характеристик виділяють притаманні бронхіальній астмі фенотипи, що вказують на підтип захворювання з чітко вираженими основними патофізіологічними механізмами [3]. Фенотип описує клінічні характеристики, але не дає уявлення щодо етіології захворювання і патофізіології. Тому останнім часом було запропоновано виділяти «ендотипи бронхіальної астми» — підтип хвороби, що характеризує її індивідуальні специфічні функціональні або патогенетичні

відмінності, клінічний прогноз через молекулярні механізми або специфічну відповідь на лікування [9].

Більшість дітей мають atopічний фенотип бронхіальної астми, з ранніми клінічними проявами, atopічним фоном, сімейним atopічним анамнезом, сенсibilізацією до інгаляційних алергенів, еозинофільним запаленням та бронхіальною гіперреактивністю [10]. В цьому контексті особливої актуальності набуває вивчення структури сенсibilізації пацієнтів, хворих на БА, яка характеризується суттєвими індивідуальними особливостями [7]. Так, у багатьох дослідженнях [11–13] було доведено, що алергени в приміщенні, зокрема кліщ домашнього пилу, лупа тварин, таргани та пліснява, відіграють значну роль у розвитку астми та рекурентного візиту в дітей. При цьому, згідно зі статистичними даними, саме алергени тварин є третьою провідною причиною алергічної астми у світі після кліщів та пилку [14].

Коти як важливе джерело алергенів у приміщенні

Домашні тварини, зокрема пухнасті домашні тварини ссавці, є важливим джерелом алергенів у приміщенні. Вони присутні у близько 60 % домогосподарств Європи та США [15]. Без сумніву, це сприяло збільшенню частоти алергії на пухнастих тварин у промислово розвинених країнах світу [16]. За даними авторів, відсоток будинків, де проживають домашні улюбленці, дуже мінливий у всьому світі. У Європі та США домашні тварини користуються великою популярністю: 30–60 % усіх домогосподарств, залежно від регіону, мають одну чи більше домашніх тварин. Так, у Швеції цей показник становить від 20 %, а у Новій Зеландії — до 65 % [17, 18]. За даними Research & Branding Group (2013), більше половини українців (57 %) тримають тварин удома, найчастіше котів (79 %).

Відповідно, поширеність сенсibilізації до собак та котів варіює в різних країнах та залежить від часу впливу алергенів та схильності до atopії. Зростаюча кількість домашніх тварин, зокрема котів і собак, у будинках пов'язана зі значним збільшенням рівня їх алергенів у приміщеннях, де не проживають ці тварини (будинки, школи, дитячі садки, робочі місця). Так, котячі алергени були виявлені у школах, громадському транспорті та інших громадських місцях, оскільки вони знаходяться на одязі та можуть тривалий час перебувати в повітрі [19].

Отже, непрямий контакт алергенів котів має важливе значення, оскільки поширеність алергії на котів у пацієнтів, які ніколи не мали kota вдома, може досягати 34 % [20]. Велика кількість епідеміологічних досліджень демонструють сильний позитивний кореляційний зв'язок між сенсibilізацією до котячих або собачих алергенів та бронхіальною астмою [21–24] та меншою мірою — алергічним ринітом [25].

У цілому поширеність алергії на котів становить близько 20 % серед atopічної популяції [26]. Алергія на котів є головним тригером астми в усьому світі та посідає друге місце серед усіх інгаляційних алергенів. Так, A. Bjerg, A. Winberg та співавт. (2015) у рандомізованому

дослідженні серед школярів Північної Швеції, де алергія на кліщів домашнього пилу рідко зустрічається, показали, що розвиток бронхіальної астми був асоційований із високим рівнем сенсibilізації до більше ніж одного компонента від однієї тварини [27].

Дослідження, проведене J.R. Konradsen та B. Nordlund (2014), дозволило зробити висновки, що діти з тяжкою астмою мають більш високий рівень специфічних IgE-антитіл до алергенів котів та інших пухнастих тварин порівняно з дітьми з контрольованою астмою і частіше мають сенсibilізацію до декількох пухнастих тварин [28]. Отже, без сумніву, сенсibilізація до алергенів котів є важливим предиктором БА та інших atopічних станів у дітей [29].

Характеристика основних алергенів котів

На сьогодні вивчено численні алергени котів. Серед них насамперед виділяють такі основні клінічно значущі мажорні та мінольні алергени, як Fel d 1 (утероглобін), Fel d 2 (сироватковий альбумін) та Fel d 4 (ліпокалін). Основними джерелами алергенів у котів є слина, сальні та періанальні залози [15]. Суха слина та лупа поширюються з котячого волосся як дрібні повітряні частинки в навколишнє середовище та можуть викликати сенсibilізацію [30]. Усі коти виробляють таку кількість алергенів, що є достатньо високою, щоб вважатись клінічно значущою.

Мажорний алерген котів Fel d 1 — глікопротеїн масою приблизно 35–38 кДа [31] був очищений з екстракту kota та охарактеризований ще в 1974 році [32]. Цей білок є видоспецифічним для сімейства котячих, пов'язаний із виробленням гормонів і має назву «утероглобін» або «секретоглобін». Міститься цей білок переважно в слині, а також у сальних залозах шкіри та в сечі котів-самців [31]. Цей білок має структурно помітну схожість із ліпофіліном/секретоглобіном кролів (Ory c 3) та іншими представниками сімейства утероглобінів, білком клітин бронхіального епітелію людини [33].

Частинки повітря, що несуть Fel d 1, можуть мати діаметр < 5 мкм та досягати малих бронхіол, що сприяє розвитку бронхіальної астми. Саме алерген Fel d 1 є прогностичним маркером алергії на котів, а ефективність визначення sIgE до цільного екстракту котів та до Fel d 1 є подібною [34]. Так, специфічний сироватковий імуноглобулін E (sIgE) до мажорного алергену Fel d 1 присутній у 95 % пацієнтів, які страждають від алергії на котів [26].

На сьогодні охарактеризовано два білки ліпокаліну котів — Fel d 4 і Fel d 7. Як відомо, білок ліпокалін був знайдений у слині котів і має високу перехресну реактивність з іншими ліпокалінами тварин. Так, білок Fel d 4 — один із головних котячих алергенів, що є високоомологічним з кількома іншими ліпокалінами ссавців — головним алергеном коня Equ c 1 та алергеном собак Can f 6 [15]. Хоча білок Fel d 4 має недостатньо вивчену клінічну значимість, деякі автори стверджують, що сенсibilізація саме до білка Fel d 4 пов'язана з розвитком atopічного дерматиту в дітей і була виявлена

приблизно у 63 % дітей, які мали алергію на котів [26]. Цей білок не був знайдений у зразках повітря.

Недостатньо вивчений і ліпокалін kota Fel d 7, який був виділений із задньої ділянки котячого язика, де містяться невеликі серозні ацинарні залози фон Ебнера (язикові слинні залози). Вивчена послідовність Fel d 7 мала сильну амінокислотну ідентичність із ліпокалінами порівняно з іншими видами ссавців [35]. У дослідженнях було описано високу перехресну реактивність білка ліпокаліну Fel d 7 з основним собачим алергеном Can f 1, а саме 63 % ідентичності послідовності амінокислот [36, 37]. Недавнє дослідження показало, що сенсibilізація до білка Fel d 7 була виявлена приблизно у 38 % дітей з алергією до котів [35].

У 2016 році D. Apostolovic та S. Sánchez-Vidaurre дослідили поширеність сенсibilізації до котячого ліпокаліну Fel d 7 серед 140 шведських пацієнтів, сенсibilізованих до котів. Вони з'ясували, що саме Fel d 7 є важливим алергеном у популяції. Майже половина (46,4 %) пацієнтів, сенсibilізованих до алергенів котів, мали сенсibilізацію до Fel d 7, що навіть вище, ніж у дослідженні, що було виконано раніше [36, 38]. Також автори відзначили, що у більшості пацієнтів із сенсibilізацією до Fel d 7 були виявлені специфічні IgE до білка гCan f 1, що вказує на високу схожість у структурі білка. Важливо, що, досліджуючи профілі сенсibilізації пацієнтів, автори зробили висновок: сенсibilізація до трьох та більше ліпокалінів є предиктором більш тяжкого фенотипу бронхіальної астми [39].

Гомологія та/або структурна схожість між різними алергенами собак та котів, такими як альбуміни та ліпокаліни, пояснюють перехресну реактивність між ними й іншими ссавцями. Цей феномен також пояснює наявність одночасної сенсibilізації до собак, котів та інших ссавців, незалежно від того, чи існує прямий контакт із собаками, котами чи обома тваринами, чи немає прямого впливу домашніх тварин [40].

Наявність потенційної перехресної реактивності у пацієнтів, сенсibilізованих до алергенів котів, може спричинити перехресні харчові алергічні синдроми, якими важко управляти та які складно діагностувати. Зокрема, на сьогодні охарактеризований сироватковий альбумін Fel d 2 — мінорний алерген котів, що відіграє важливу клінічну роль у розвитку харчових алергічних синдромів. Саме pork-cat є основним синдромом харчової алергії у пацієнтів, які мають алергію на котів. Він обумовлений первинною сенсibilізацією до мінорного алергену kota Fel d 2 та його перехресною реактивністю до сироваткового альбуміну свинини. Це призводить до анафілактичних реакцій після споживання свинини, особливо сирю або недостатньо звареної [41]. Зазначений синдром може розвинути у 1–3 % хворих із алергією на котів [15].

Інший алергічний харчовий синдром — це відкладена анафілаксія через наявність IgE до альфа-1,3-галактози (альфа-гал). У цьому випадку в розвитку харчового синдрому головну роль відіграє алергенний вуглеводний епітоп альфа-гал, присутній на котячих IgA та IgM, які позначені відповідно Fel d 5 та Fel d 6 згідно з міжнародною номенклатурою [42, 43].

Важливо, що сенсibilізація до певних алергенів котів пов'язана з тяжкістю та стійкістю клінічних симптомів, а сенсibilізація до більше ніж одного алергену або сенсibilізація до альбуміну пов'язана з більш тяжкими респіраторними симптомами [44]. Без сумніву, профіль сенсibilізації до молекулярних алергенів котів є індивідуальним, однак його зв'язок із розвитком БА у дітей і дотепер недостатньо вивчений [29].

Фактори, що прогнозують сенсibilізацію та розвиток алергії до котів

Час впливу алергенів є визначальним для виникнення сенсibilізації. Що стосується алергенів собак та котів, то деякі дані дозволяють припустити, що експозиція протягом першого року життя, поряд з іншими генетичними та екологічними факторами ризику, може знизити ризик розвитку алергічної астми [45, 46]. Проте існує думка, що вплив алергенів котів після народження та на першому році життя підвищує ризик сенсibilізації та сприяє розвитку алергічного захворювання [47, 48].

На сьогодні описано різні асоціації між ранньою експозицією до алергенів котів протягом перших років життя та сенсibilізацією до цих алергенів у різному віці [38]. Дослідження в декількох когортах дітей повідомили про підвищений ризик специфічної сенсibilізації до котів у дітей дошкільного віку зі збільшенням експозиції котячих алергенів у ранньому віці. Навпаки, в дослідженнях у дітей старшого віку і дорослих повідомлялося про захисний ефект високого впливу сенсibilізації до алергенів котів із залежністю доза — реакція. Повідомлялося про подібні невідповідності у зв'язку між проживанням котів вдома і сенсibilізацією до їх алергенів [49, 50].

У перші 3 роки життя сенсibilізація була більш поширеною серед власників котів, але після цього збільшення рівня сенсibilізації було серед дітей, які не мали котів як домашніх тварин, а отже, й у підлітковому віці поширеність сенсibilізації була чисельно більшою в цій групі [51]. Судячи з усього, суперечливі результати можуть бути наслідком різного способу життя між експонованими та неекспонованими суб'єктами.

Ранній вплив алергену на подальшу сенсibilізацію модифікується атопією батьків та порядком народження, натякаючи на важливість як генетичних факторів, так і факторів навколишнього середовища [49]. Так, у недавньому дослідженні автори припускають взаємодію між генотипом FLG та експозицією Fel d 1. Перехресний аналіз у кожній групі генотипів гена філагрину показав, що рання експозиція алергенів котів та сенсibilізація до білка Fel d 1 відрізняються у дітей із мутацією FLG та без неї. Серед дітей з мутаціями збільшення експозиції значно збільшило ризик сенсibilізації у віці 1, 3, 5 і 8 років. Серед дітей з генотипом дикого типу існував значний зв'язок між експозицією Fel d 1 та сенсibilізацією котів у віці 1 року, без істотного зв'язку у пізньому віці. Ефект раннього впливу на сенсibilізацію з часом зменшився в обох групах генотипів [44].

Сьогодні бракує даних для прогнозування розвитку клінічних проявів у осіб за наявності сенсibilізації до алергенів котів. Однак у дослідженні Asarnoj, Hamsten et al. (2016) сенсibilізація до Can f 1 або Fel d 1 та полісенсibilізація до котячих і собачих алергенів у дитинстві були пов'язані з розвитком подальшої алергії на собак і котів [52]. Деякі дослідження підтвердили зниження рівня sIgE після елімінації джерела впливу, але без істотного зв'язку з клінічними проявами [53]. Хоча дослідження, що підтверджують ці спостереження, тривають, було описано, що у деяких пацієнтів спостерігається менш виражена клінічна реакція, коли вони постійно піддаються значному рівню алергену. Важливо, що у пацієнтів з алергією до котів концентрація Fel d 1 понад 44 мкг/г може спричинити переносимість своїх домашніх тварин, хоча вони, зазвичай, мають сильні респіраторні прояви після того, як знову перебувають без впливу котів [12].

У дослідженні E. Krzych-Falta, K. Furmańczyk (2018) було обстежено 18 617 осіб (16 562 із міської та 2055 із сільської місцевості) і встановлено, що утримання пухнастих тварин у сільській місцевості діє профілактично до розвитку алергії, тоді як у міських районах ці тварини є фактором, що явно сприяє розвитку бронхіальної астми [54].

Дослідження K. Pyrhonen, S. Nayha, E. Laara (2015) виявило, що роль впливу алергенів собак та котів у ранньому дитинстві на розвиток алергічного захворювання залишається суперечливою. Метою цього дослідження було отримати докази щодо асоціації раннього впливу алергенів собак чи котів на розвиток алергії до них. Було зроблено висновок, що ранній контакт з алергенами тварин у домашніх умовах пов'язаний із вищим ризиком виникнення алергічного захворювання протягом перших чотирьох років життя [48].

Асоціація впливу собак та котів у ранньому дитинстві з частотою виникнення відповідних алергій також досліджувалася в популяції, що включала 4779 дітей віком від 1 до 4 років. Так, було встановлено, що зв'язок між експозицією домашніх тварин та частотою позитивних результатів тестів не залежить від наявності алергії у батьків. Саме ранній вплив алергенів собаки та kota вдома був пов'язаний із більшою частотою відповідної алергії на домашніх тварин протягом перших чотирьох років життя [41].

При цьому декілька досліджень показали, що раннє утримання домашніх тварин, навпаки, може захистити дитину від подальшого розвитку алергії. Так, B. Hesselmar та A. Hicke-Roberts (2018) дослідили взаємозв'язок доза — реакція з алергічними проявами (астма, алергічний ринокон'юнктивіт або екзема) зі збільшенням кількості домашніх котів та собак протягом першого року життя. У когорті частота алергічних захворювань зменшувалася з 49 % у тих, у кого немає домашніх тварин, до нуля у тих, хто мав п'ять і більше домашніх тварин. Такі дані дали змогу зробити висновок, що поширеність алергічних захворювань у дітей віком 7–9 років зменшується залежно від дози алергенів з урахуванням кількості домашніх тварин, які проживають з дитиною протягом першого року життя [55].

Дослідження, проведене у Фінляндії (2020), показало, що наявність kota асоціюється зі зниженням ризику розвитку atopічної екземи та може захистити від розвитку бронхіальної астми та алергії у віці до п'яти років [56].

Алерген-специфічна імунотерапія при сенсibilізації до алергенів котів

Першою лінією терапії бронхіальної астми є інгаляційні кортикостероїди, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, бета-2-агоністи тривалої дії, бета-2-агоністи короткої дії за необхідності, з метою мінімізації симптомів, поліпшення функції легень та зменшення запалення. Незважаючи на це, зараз не можна вважати лікування бронхіальної астми, зокрема у дітей шкільного віку, достатньо ефективним, і вимірним показником цього є відсутність контролю астми у значної кількості пацієнтів. Так, за даними літератури, контроль бронхіальної астми досягається лише у 40–50 % дітей, що вкрай замало через те, що це суттєво впливає на якість їхнього життя [57].

В еру прецизійної медицини охарактеризовані ендотипи бронхіальної астми, що дозволяють «персоналізувати» більш ефективні терапевтичні підходи. Можна вважати, що саме алерген-специфічна імунотерапія (ACIT) була першою спробою прецизійної медицини. ACIT є єдиним методом модифікації захворювання для пацієнтів з алергічним фенотипом астми та з відповідною сенсibilізацією до алергенів, що інгалюються. Донедавна підшкірна алерген-специфічна імунотерапія (SCIT) вважалася загальноприйнятим ефективним методом ACIT для осіб з алергічним ринітом та астмою [58], але вона має недоліки для дітей. Саме тому були досліджені альтернативні більш безпечні та комфортні шляхи введення алергену, що можуть дозволити самостійне введення в домашніх умовах, — сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія (SLIT). І SCIT, і SLIT мають подібні механізми впливу, що включають індукцію алерген-специфічного IgG4, стимуляцію IgE-блокуючих антитіл IgG, толерантність до Т-клітин [59].

Молекулярний підхід або традиційно званий Component-resolved diagnostics (CRD), згідно з настановою European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2020 року щодо призначення імунотерапії, став важливим інструментом не тільки в діагностиці алергічних захворювань, а й для правильного призначення ACIT індивідуально кожному пацієнту [60].

Молекулярна діагностика стосується діагностичного використання очищених або рекомбінантних алергенів, що допомагає розрізнити клінічно важливу справжню сенсibilізацію від перехресної реактивності. Вона допомагає у формуванні рекомендацій щодо уникнення алергенів, в оцінці вибору та складу імунотерапії, прогнозуванні її ефективності. Молекулярна діагностика також може бути корисною для прогнозування клінічних симптомів та їх тяжкості. Слід зазначити, що визначення саме молекулярного профілю сенсibilізації має суттєві переваги перед використан-

ням екстракту алергенів, особливо у полісенсibiliзованих осіб.

Головний алерген Fel d 1 є прогностичним маркером алергії на котів та індикатором для призначення АСИТ. Ефективність визначення sIgE щодо повного екстракту котів та до Fel d 1 є подібною [39].

Сьогодні ми маємо обмежену кількість досліджень, де оцінювалася ефективність та безпека АСИТ з екстрактами котів у дітей, які показали неоднозначні результати щодо її ефективності. Проте більшість досліджень та метааналізів виявили ефективність SLIT, особливо для пацієнтів, які мають середньотяжкий перебіг бронхіальної астми, що недостатньо контролюється за допомогою елімінаційних заходів і фармакотерапії, та тих, хто мають моносенсибілізацію до Fel d 1 [10, 61]. SLIT не може бути рекомендована дітям з неконтрольованою астмою [10]. Так, деякі автори стверджують, що АСИТ з екстрактами котів продемонструвала статистично значуще покращення алергічних симптомів. Однак необхідні додаткові докази та проведення більшої кількості рандомізованих досліджень щодо ефективності АСИТ у цих пацієнтів.

Висновки

Бронхіальна астма є важливою медико-соціальною проблемою сучасної охорони здоров'я та, зокрема, педіатрії. В її розвитку суттєве значення має сенсibiliзація до алергенів котів. Профіль сенсibiliзації дітей до алергенів котів є індивідуальним, при цьому визначення саме молекулярного профілю має суттєві діагностичні переваги.

На сьогодні залишається недостатньо вивченим ліпокалін Fel d 7. Визначення цього профілю сенсibiliзації до алергенів котів може мати важливе значення для прогнозування клінічного перебігу захворювання та впровадження перспективних напрямків прецизійної педіатрії, а саме алерген-специфічної імунотерапії.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. WHO. Asthma [Електронний ресурс] / WHO. 2020. Режим доступу до ресурсу: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
2. Антупкін Ю.Г., Чумаченко Н.Г., Уманец Т.Р., Лапшин В.Ф. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатологія і педіатрія*. 2016. Т. 1. № 65. С. 95-99.
3. [GINA 2020]. GINA 2020. (online) [download: September 2020]. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_-_wms.pdf.
4. МОЗ. Бронхіальна астма у дітей [Електронний ресурс] / МОЗ. 2017. Режим доступу до ресурсу: <https://moz.gov.ua/article/news/bronhialna-astma-u-ditej-#:~:text=Станом%20на%202017%20рік%2C%20за,набряк%20слизової%20оболонки%20дихальних%20шляхів>.
5. Волосовець О.П., Більбот Ю.К., Кривопустов С.П., Мозирська О.В., Кривопустова М.В., Прохорова М.П., Купкіна А.В.

Бронхіальна астма в дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25. № 3. С. 184-191.

6. Майданник В.Г., Беш Л.В., Колоскова О.К., Сміян О.І. Бронхіальна астма у дітей: нові клінічні рекомендації. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. С. 28-42.
7. Van de Griendt E.J., Tuut M.K., de Groot H., Brand P.L.P. Applicability of evidence from previous systematic reviews on immunotherapy in current practice of childhood asthma treatment: a GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systematic review. *BMJ Open*. 2017 Dec 28. 7(12). e016326. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016326.
8. Agache I., Lau S., Akdis C.A., Smolinska S., Bonini M., Cavkaytar O., Flood B., Gajdanowicz P., Izuhara K., Kalayci O., Mosges R., Palomares O., Papadopoulos N.G., Sokolowska M., Angier E., Fernandez-Rivas M., Pajno G., Pfaar O., Roberts G.C., Ryan D., Sturm G.J., van Ree R., Varga E.M., van Wijk R.G., Yepes-Nuñez J.J.,utel M. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019 May. 74(5). 855-873. doi: 10.1111/all.13749.
9. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Björner L., Casale T.B., Custovic A., Lemanske R.F. Jr., Wardlaw A.J., Wenzel S.E., Greenberger P.A. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011 Feb. 127(2). 355-60. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
10. Caffarelli C., Mastroianni C., Procaccianti M., Santoro A. Use of Sublingual Immunotherapy for Aeroallergens in Children with Asthma. *J. Clin. Med.* 2020 Oct 21. 9(10). 3381. doi: 10.3390/jcm9103381.
11. Platts-Mills T.A. How environment affects patients with allergic disease: indoor allergens and asthma. *Ann. Allergy*. 1994 Apr. 72(4). 381-4. PMID: 8154638.
12. Lynch S.V., Wood R.A., Boushey H., Bacharier L.B., Bloomberg G.R., Kattan M., O'Connor G.T., Sandel M.T., Calatroni A., Matsui E., Johnson C.C., Lynn H., Visness C.M., Jaffee K.F., Gergen P.J., Gold D.R., Wright R.J., Fujimura K., Rauch M., Busse W.W., Gern J.E. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014 Sep. 134(3). 593-601.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.018.
13. Lau S., Illi S., Sommerfeld C., Niggemann B., Bergmann R., von Mutius E., Wahn U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Multicentre Allergy Study Group. Lancet*. 2000 Oct 21. 356(9239). 1392-7. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02842-7.
14. Curin M., Hilger C. Allergy to pets and new allergies to uncommon pets. *Allergol Select*. 2017 Aug 4. 1(2). 214-221. doi: 10.5414/ALX01842E.
15. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May. 27 Suppl 23. 1-250. doi: 10.1111/pai.12563. PMID: 27288833.
16. Simpson A., Custovic A. Pets and the development of allergic sensitization. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2005 May. 5(3). 212-20. doi: 10.1007/s11882-005-0040-x.
17. McBride D., Keil T., Grabenhenrich L., Dubakiene R. et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2012 May. 23(3). 230-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01254.x.
18. Burr M.L., Limb E.S., Andrae S., Barry D.M., Nagel F. Childhood asthma in four countries: a comparative survey. *Int. J. Epidemiol*. 1994 Apr. 23(2). 341-7. doi: 10.1093/ije/23.2.341.

19. Zahradnik E., Raulf M. Animal allergens and their presence in the environment. *Front Immunol.* 2014 Mar 3. 5. 76. doi: 10.3389/fimmu.2014.00076.
20. Ichikawa K., Iwasaki E., Baba M., Chapman M.D. High prevalence of sensitization to cat allergen among Japanese children with asthma, living without cats. *Clin. Exp. Allergy.* 1999 Jun. 29(6). 754-61. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00472.x.
21. Remes S.T., Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Martinez F.D., Wright A.L. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001 Oct. 108(4). 509-15. doi: 10.1067/mai.2001.117797.
22. Stoltz D.J., Jackson D.J., Evans M.D., Gangnon R.E., Tisler C.J., Gern J.E., Lemanske R.F. Jr. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin. Exp. Allergy.* 2013 Feb. 43(2). 233-41. doi: 10.1111/cea.12050.
23. Bufford J.D., Reardon C.L., Li Z., Roberg K.A., DaSilva D., Eggleston P.A., Liu A.H., Milton D., Alwis U., Gangnon R., Lemanske R.F. Jr., Gern J.E. Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases. *Clin. Exp. Allergy.* 2008 Oct. 38(10). 1635-43. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03018.x.
24. Sandin A., Björkstén B., Bråbäck L. Development of atopy and wheezing symptoms in relation to heredity and early pet keeping in a Swedish birth cohort. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004 Aug. 15(4). 316-22. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.00166.x.
25. Arshad S.H., Tariq S.M., Matthews S., Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics.* 2001 Aug. 108(2). E33. doi: 10.1542/peds.108.2.e33.
26. Konradsen J.R., Fujisawa T., van Hage M. et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 135(3). 616-625. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.026.
27. Bjerg A., Winberg A., Berthold M., Mattsson L., Borres M.P., Rönmark E. A population-based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015. 26(6). 557-563. doi: 10.1111/pai.12422.
28. Konradsen J.R., Nordlund B., Onell A., Borres M.P., Grönlund H., Hedlin G. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014 Mar. 25(2). 187-92. doi: 10.1111/pai.12198.
29. Nwaru B.I., Suzuki S., Ekerljung L., Sjölander S., Mincheva R., Rönmark E.P., Rådinger M., Rönmark E., Borres M.P., Lundbäck B., Lötvall J. Furry Animal Allergen Component Sensitization and Clinical Outcomes in Adult Asthma and Rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019 Apr. 7(4). 1230-1238.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.018.
30. Grönlund H., Saarne T., Gafvelin G., van Hage M. The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010. 151(4). 265-74. doi: 10.1159/000250435.
31. Bonnet B., Messaoudi K., Jacomet F., Michaud E., Fauquet J.L., Caillaud D., Evrard B. An update on molecular cat allergens: Fel d 1 and what else? Chapter 1: Fel d 1, the major cat allergen. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018 Apr 10. 14. 14. doi: 10.1186/s13223-018-0239-8.
32. Ohman J.L. Jr., Lowell F.C., Bloch K.J. Allergens of mammalian origin. III. Properties of a major feline allergen. *J. Immunol.* 1974 Dec. 113(6). 1668-77. PMID: 4214862.
33. Hilger C., Kler S., Arumugam K., Revets D., Muller C.P., Charpentier C., Lehnert C., Morisset M., Hentges F. Identification and isolation of a Fel d 1-like molecule as a major rabbit allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014 Mar. 133(3). 759-66. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.034.
34. Uriarte S.A., Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy.* 2016 Jul. 71(7). 1066-8. doi: 10.1111/all.12917.
35. Smith W., O'Neil S.E., Hales B.J., Chai T.L., Hazell L.A., Tan-yaratsrisakul S., Piboonpocanum S., Thomas W.R. Two newly identified cat allergens: the von Ebner gland protein Fel d 7 and the latherin-like protein Fel d 8. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011. 156(2). 159-70. doi: 10.1159/000322879.
36. Apostolovic D., Sánchez-Vidaurre S., Waden K., Curin M., Grundström J., Gafvelin G., Cirkovic Velickovic T., Grönlund H., Thomas W.R., Valenta R., Hamsten C., van Hage M. The cat lipocalin Fel d 7 and its cross-reactivity with the dog lipocalin Can f 1. *Allergy.* 2016 Oct. 71(10). 1490-5. doi: 10.1111/all.12955.
37. Saarelainen S., Rytönen-Nissinen M., Rouvinen J., Taivainen A., Auriola S., Kauppinen A., Kinnunen T., Virtanen T. Animal-derived lipocalin allergens exhibit immunoglobulin E cross-reactivity. *Clin. Exp. Allergy.* 2008. 38. 374-381.
38. Virtanen T., Zeiler T., Mäntyjärvi R. Important animal allergens are lipocalin proteins: why are they allergenic? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999 Dec. 120(4). 247-58. doi: 10.1159/000024277.
39. Dávila I., Domínguez-Ortega J., Navarro-Pulido A., Alonso A., Antolín-Amerigo D., González-Mancebo E., Martín-García C., Núñez-Acevedo B., Prior N., Reche M., Rosado A., Ruiz-Hornillos J., Sánchez M.C., Torrecillas M. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy.* 2018 Jun. 73(6). 1206-1222. doi: 10.1111/all.13391.
40. Cabañas R., López-Serrano M.C., Carreira J., Ventas P., Polo F., Caballero M.T., Contreras J., Barranco P., Moreno-Ancillo A. Importance of albumin in cross-reactivity among cat, dog and horse allergens. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2000 Mar-Apr. 10(2). 71-7. PMID: 10879993.
41. Sabbah A., Lauret M.G., Chène J., Boutet S., Drouet M. Le syndrome porc-chat ou l'allergie croisée entre viande de porc et épithélia de chat (2e partie) [The pork-cat syndrome or crossed allergy between pork meat and cat epithelia (2)]. *Allerg. Immunol. (Paris).* 1994 May. 26(5). 173-4. 177-80. French. PMID: 7522011.
42. Adéyoyin J., Grönlund H., Oman H., Johansson S.G., van Hage M. Cat IgA, representative of new carbohydrate cross-reactive allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007 Mar. 119(3). 640-5. doi: 10.1016/j.jaci.2006.11.637.
43. IUIS Allergen Nomenclature Sub Committee. Allergen nomenclature. Available at: <http://www.allergen.org>. 15.11.2020.
44. Simpson A., Brough H.A., Haider S., Belgrave D., Murray C.S., Custovic A. Early-life inhalant allergen exposure, filaggrin genotype, and the development of sensitization from infancy to adolescence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020 Mar. 145(3). 993-1001. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.041.
45. Lodge C.J., Allen K.J., Lowe A.J., Hill D.J., Hosking C.S., Abramson M.J., Dharmage S.C. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin. Dev. Immunol.* 2012. 2012. 176484. doi: 10.1155/2012/176484.
46. Collin S.M., Granell R., Westgarth C., Murray J., Paul E., Sterne J.A., John Henderson A. Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: findings from a UK birth cohort. *Clin. Exp. Allergy.* 2015 Jan. 45(1). 200-10. doi: 10.1111/cea.12380.
47. Park Y.B., Mo E.K., Lee J.Y., Kim J.H., Kim C.H., Hyun I.G., Choi J.H. Association between pet ownership and the sensitization to pet allergens in adults with various allergic diseases. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2013 Sep. 5(5). 295-300. doi: 10.4168/aaair.2013.5.5.295.

48. Pyrhönen K., Näyhä S., Läärä E. Dog and cat exposure and respective pet allergy in early childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015 May. 26(3). 247-255. doi: 10.1111/pai.12369.
49. Custovic A. To what extent is allergen exposure a risk factor for the development of allergic disease? *Clin. Exp. Allergy.* 2015 Jan. 45(1). 54-62. doi: 10.1111/cea.12450.
50. Wahn U., Lau S., Bergmann R., Kulig M., Forster J., Bergmann K., Bauer C.P., Guggenmoos-Holzmänn I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997 Jun. 99(6). Pt. 1. 763-9. doi: 10.1016/s0091-6749(97)80009-7.
51. Ihuoma H., Belgrave D.C., Murray C.S., Foden P., Simpson A., Custovic A. Cat ownership, cat allergen exposure, and trajectories of sensitization and asthma throughout childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Feb. 141(2). 820-822.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.030.
52. Asarinoj A., Hamsten C., Wadén K., Lupinek C., Andersson N., Kull I., Curin M., Anto J., Bousquet J., Valenta R., Wickman M., van Hage M. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Mar. 137(3). 813-21.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
53. Perfetti L., Hébert J., Lapalme Y., Ghezzi H., Gautrin D., Malo J.L. Changes in IgE-mediated allergy to ubiquitous inhalants after removal from or diminution of exposure to the agent causing occupational asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 1998 Jan. 28(1). 66-73. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00193.x.
54. Krzych-Falta E., Furmańczyk K., Piekarska B., Raciborski F., Tomaszewska A., Walkiewicz A., Samel-Kowalik P., Borowicz J., Namysłowski A., Samoliński B.K. Extent of protective or allergy-inducing effects in cats and dogs. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2018 Jun 20. 25(2). 268-273. doi: 10.26444/aaem/80596.
55. Hesselmar B., Hicke-Roberts A., Lundell A.C., Adlerberth I., Rudin A., Saalman R., Wennergren G., Wold A.E. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One.* 2018 Dec 19. 13(12). e0208472. doi: 10.1371/journal.pone.0208472.
56. Ojwang V., Nwaru B.I., Takkinen H.M., Kaila M., Niemelä O., Haapala A.M., Ilonen J., Toppari J., Hyöty H., Veijola R., Knip M., Virtanen S.M. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020 Apr. 31(3). 265-272. doi: 10.1111/pai.13186.
57. Kansen H.M., Le T.M., Uiterwaal C., van Ewijk B.E., Balemans W., Gorissen D., de Vries E., van Velzen M.F., Slabbers G., Meijer Y., Knulst A.C., van der Ent C.K., van Erp F.C. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases. *J. Asthma Allergy.* 2020 Jan 30. 13. 67-75. doi: 10.2147/JAA.S231907.
58. Dhami S., Kakourou A., Asamoah F., Agache I., Lau S., Jutel M., Muraro A., Roberts G., Akdis C.A., Bonini M., Cavkaytar O., Flood B., Gajdanowicz P., Izuhara K., Kalayci Ö., Mosges R., Palomares O., Pfaar O., Smolinska S., Sokolowska M., Asaria M., Netuve- li G., Zaman H., Akhlaq A., Sheikh A. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017 Dec. 72(12). 1825-1848. doi: 10.1111/all.13208.
59. Hales B.J., Chai L.Y., Hazell L., Elliot C.E., Stone S., O'Neil S.E., Smith W.A., Thomas W.R. IgE and IgG binding patterns and T-cell recognition of Fel d 1 and non-Fel d 1 cat allergens. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013 Nov-Dec. 1(6). 656-65.e1-5. doi: 10.1016/j.jaip.2013.08.008.
60. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020. 31. Suppl 25. 1-101. doi: 10.1111/pai.13189.
61. Dhami S., Agarwal A. Does evidence support the use of cat allergen immunotherapy? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018 Aug. 18(4). 350-355. doi: 10.1097/ACI.0000000000000457.

Отримано/Received 24.12.2020

Рецензовано/Revised 15.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 28.01.2021 ■

Information about author

Mariia Kryvopustova, MD, PhD student at the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: kryvopustova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7200-4703>

M.V. Kryvopustova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Sensitization to cat allergens in children with bronchial asthma

Abstract. Asthma is a global medical and social problem of pediatrics, which is due to its significant impact on the quality of life of patients and economic losses. Most children have an atopic asthma phenotype, with early clinical manifestations, atopic background, family atopic history, sensitization to aeroallergens, eosinophilic inflammation, and bronchial hyperreactivity. In each case of asthma in a child, it is important to predict the clinical course of the disease and the effectiveness of its therapy. In the era of precision medicine, endotypes of asthma have been characterized, which make it possible to personalize more effective therapeutic approaches. Thus, determining the molecular profile of sensitization plays a key role in predicting clinical symptoms and severity of asthma, as well as developing recommendations for preventing allergens and optimizing therapy. It is the allergy to cats that is the main trigger of asthma all over the world and ranks second among all aeroallergens. To date, a large number of cat allergens have been studied. Among them, first of all, the fol-

lowing main clinically significant major and minor allergens are distinguished as Fel d 1 (uteroalbumin), Fel d 2 (serum albumin) and Fel d 4 (lipocalin). The main sources of allergens in cats are saliva, dander and perianal glands. Dry saliva and dander from cat hair spreads as small airborne particles into the environment and can cause sensitization. All cats produce enough allergens to be considered clinically significant. The profile of sensitization to molecular allergens in cats is individual; however, its relationship with the development of asthma in children is still insufficiently studied. Although it would be most advisable to avoid contact with the animal, this is not possible often. In addition, the indirect effect of animal allergens occurs in areas where animals do not live. Allergen-specific immunotherapy is a potential solution to this problem, although further evidence for its effectiveness in children is needed.

Keywords: cat allergens; asthma; children; molecular diagnosis of allergy; review

Біогенез мікроРНК. Частина 1. Матурація пре-мікроРНК. Матурація канонічних мікроРНК

Резюме. У науковому огляді наведено біогенез мікроРНК. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. У статті подана коротка характеристика послідовності РНК, що кодують мікроРНК. Підкреслено, що мікроРНК залежно від розташування послідовності, що кодує їх в геномі, розподілені на дві великі групи: канонічні і неканонічні *miR*. Встановлено, що один локус послідовності, що кодує мікроРНК, може генерувати серію некодуючих зрілих транскриптів. Виділяють канонічний та неканонічний (альтернативний) шляхи матурації пре-мікроРНК. Канонічний шлях матурації мікроРНК обумовлений функціонуванням протеїнів DROSHA і DICER. Розкрито внутрішньоядерний процесинг пре-мікроРНК протеїном DROSHA, що призводить до утворення пре-мікроРНК, які транспортуються з ядра клітини в цитоплазму, де під впливом протеїну DICER перетворюються в дуплексні мікроРНК. Дуплексні мікроРНК рекрутуються протеїнами Argonaute (AGO), на яких вони розкручуються, в результаті чого одна з двох ниток РНК стає зрілою мікроРНК. Неканонічні первинні транскрипти мікроРНК можуть піддаватися DROSHA-, DGCR8-незалежному і DICER-незалежному процесингу. Порушення функціонування протеїнів мікропроцесора та ядерного експорту пре-мікроРНК супроводжується розвитком деяких захворювань людини. Таким чином, у біогенезі мікроРНК виділяють канонічний та неканонічний (альтернативний) шляхи матурації пре-мікроРНК. Канонічний шлях матурації первинних транскриптів мікроРНК обумовлений функціонуванням протеїнів DROSHA і DICER. Неканонічний шлях матурації пре-мікроРНК виконується за рахунок DROSHA-, DGCR8-незалежного і DICER-незалежного процесингу. Порушення функціонування різних механізмів канонічного шляху матурації пре-мікроРНК пов'язане з розвитком деяких захворювань людини.

Ключові слова: мікроРНК; матурація пре-мікроРНК; протеїни Argonaute (AGO); огляд

Вступ

Послідовності РНК, що кодують мікроРНК, розташовуються в міжгенних регіонах, екзонах та інтронах. Більшість відомих на даний час генів мікроРНК людини локалізуються в міжгенних регіонах генома (68 %). З внутрігенних послідовностей, що кодують *miR*, більшість є інтронними генами, їх представництво становить близько 12 % від усієї сукупності генів *miR*. Понад чверть консервативних мікроРНК і більше половини малоконсервативних *miR* ссавців, мабуть, генеруються з інтронів білок-кодуючих генів. Послідовності, що

кодують мікроРНК та розташовані в міжгенних регіонах, транскрибуються незалежним способом, а послідовності, що кодують *miR* та розташовані в генах-мішенях, транскрибуються поєднано з мРНК-мішенями. Решта послідовностей, що кодують *miR*, розташовані в повторах, нетрансльованих ділянках генома або в регіонах білок-кодуючих генів. Послідовності, що кодують мікроРНК, часто розташовані дуже близько одна до одної, організуючи так звані *miR*-кластери [6, 12, 26].

МікроРНК залежно від розташування послідовності, що кодує їх в геномі, розподілені на дві великі

групи: канонічні і неканонічні miR. Послідовності, що кодують канонічні miR, розташовуються в між-генних ділянках і транскрибуються РНК-полімеразою II (RNA polymerase II — RNAPII/РНКП II) у вигляді транскрипту пре-мікроРНК. Для генів мікроРНК, що організовані в кластерах, транскрипт пре-мікроРНК може бути поданий моноцистрономом або поліцистрономом. Пре-мікроРНК розпізнається та обробляється рибонуклеазою DROSHA (drosha ribonuclease III) з утворенням попередника мікроРНК — пре-мікроРНК (pre-miR). Послідовності, що кодують неканонічні мікроРНК, знаходяться в ділянці генів, і їх первинні РНК-транскрипти мають резистентність до дії DROSHA. Таким чином, виділяють канонічний та альтернативний шляхи матурації пре-мікроРНК [2, 14, 16].

Встановлено, що один локус послідовності, що кодує miR, може генерувати серію некодуючих зрілих транскриптів. Так, показано, що зрілі мікроРНК, що походять з одного плеча пре-мікроРНК, можуть відрізнятися як по довжині, так і по послідовності один від одного і від канонічної послідовності мікроРНК, зазначеної в miRBase. Дані мікроРНК з альтернативними послідовностями — ізоформи мікроРНК — отримали назву ізоімікроРНК/ізоМіри (isomiR). У результаті альтернативного процесингу генеруються численні ізоформи мікроРНК [28]. Ідентифіковано різні типи ізоімікроРНК, які відрізняються наявністю матричних доповнень або делецій на 5'- і/або 3'-кінці miR, нематричних доповнень на 3'-кінці і нуклеотидних замін у послідовності молекули. Адреси електронних баз даних ізоімікроРНК наведені в табл. 1 [15, 42].

ІзоімікроРНК зі зміненою послідовністю нуклеотидів, які беруть участь у взаємодії з мРНК-мішенню, відрізняються спектром цільової дії. Вони набувають здатності регулювати активність додаткових генів і/або втрачають здатність регулювати експресію генів, які мають чутливість до дії базової молекули мікроРНК.

Матурація пре-мікроРНК

Розрізняють канонічний та альтернативний шляхи матурації пре-мікроРНК. Канонічний шлях матурації мікроРНК, який спочатку транскрибується у вигляді або у складі транскрипту пре-мікроРНК, обумовлений функціонуванням протеїнів DROSHA і DICER. Внутрішньоядерний процесинг пре-мікроРНК протеїном DROSHA призводить до утворення пре-мікроРНК, які транспортуються з ядра клітини в цитоплазму, де під впливом протеїну DICER перетворюються на дуплексні мікроРНК (рис. 1). На сьогодні залишається неясним, як протеїни DROSHA та DICER розпізнають

свій субстрат і вибирають місце розщеплення РНК [2, 8, 34].

Дуплексні мікроРНК рекрутуються протеїнами Argonaute (AGO), на яких вони розкручуються, в результаті чого одна з двох ниток РНК стає зрілою мікроРНК [19, 28].

Неканонічні первинні транскрипти мікроРНК можуть піддаватися альтернативному процесингу, в якому не беруть участь протеїни DROSHA, DGCR8 і/або DICER: розрізняють DROSHA-, DGCR8-незалежний і DICER-незалежний процесинг [8].

Матурація канонічних мікроРНК

У тварин канонічні мікроРНК транскрибуються РНКП II як частина значно довших РНК, які називаються первинні пре-мікроРНК (pri-miR). Tsung-Cheng Chang та співавт. [5] залежно від особливостей транскрипції розрізняють три класи пре-мікроРНК. До I класу відносяться пре-мікроРНК (60–70 % усіх пре-мікроРНК), що являють собою самостійні незалежні некодуючі транскрипційні одиниці; до II класу — пре-мікроРНК, які є продовженням транскрипту білок-кодуючого гена; і до III класу — пре-мікроРНК, які є продовженням некодуючого транскрипту.

Молекула канонічної пре-мікроРНК — шпільоподібна послідовність, що містить 5-кеп і полі (A) хвіст (рис. 2). 5'-кінці синтезованих транскриптів переважно розташовані в ділянках, збагачених гістоновими маркерами триметилування лізинового залишку 4 гістона H3 (H3K4me3) та островами CpG, які пов'язані з РНКП II. Первинний транскрипт може містити одну або кілька пре-мікроРНК. Кожна шпилька пре-мікроРНК навіть одного транскрипту вважається результатом функціонування окремого гена, тобто може бути транскрибована самостійно. Транскрипт з групою шпильок являє собою поліцистрон (наприклад, класери miR-100/let-7/miR-125 і miR-71/miR-2) [1, 2, 29].

Внутрішньоядерний процесинг пре-мікроРНК — утворення пре-мікроРНК

Для ефективного процесингу пре-мікроРНК необхідні такі структурні елементи молекули, як достатня довжина стебла шпилькоподібної структури, наявність мотиву UGU в ділянці апікальної петлі, наявність мотиву UG у ділянці стебла і мотиву CNNC у базальній ділянці молекули пре-мікроРНК [1, 13]. Першим кроком внутрішньоядерного процесингу пре-мікроРНК у хребетних тварин є розпізнавання даних мотивів і вищеплення шпильок мікроРНК з первинного транскрипту, що здійснюється мікропроцесорним комп-

Таблиця 1. Бази даних ізоімікроРНК [42]

База даних	Електронна адреса
miRGator v3.0	http://mirgator.kobic.re.kr/
SeqBuster	http://code.google.com/p/seqbuster/
Hood lab	http://hood.systemsbiology.net/cgi-bin/isomir/find.pl
YM500	http://ngs.ym.edu.tw/ym500

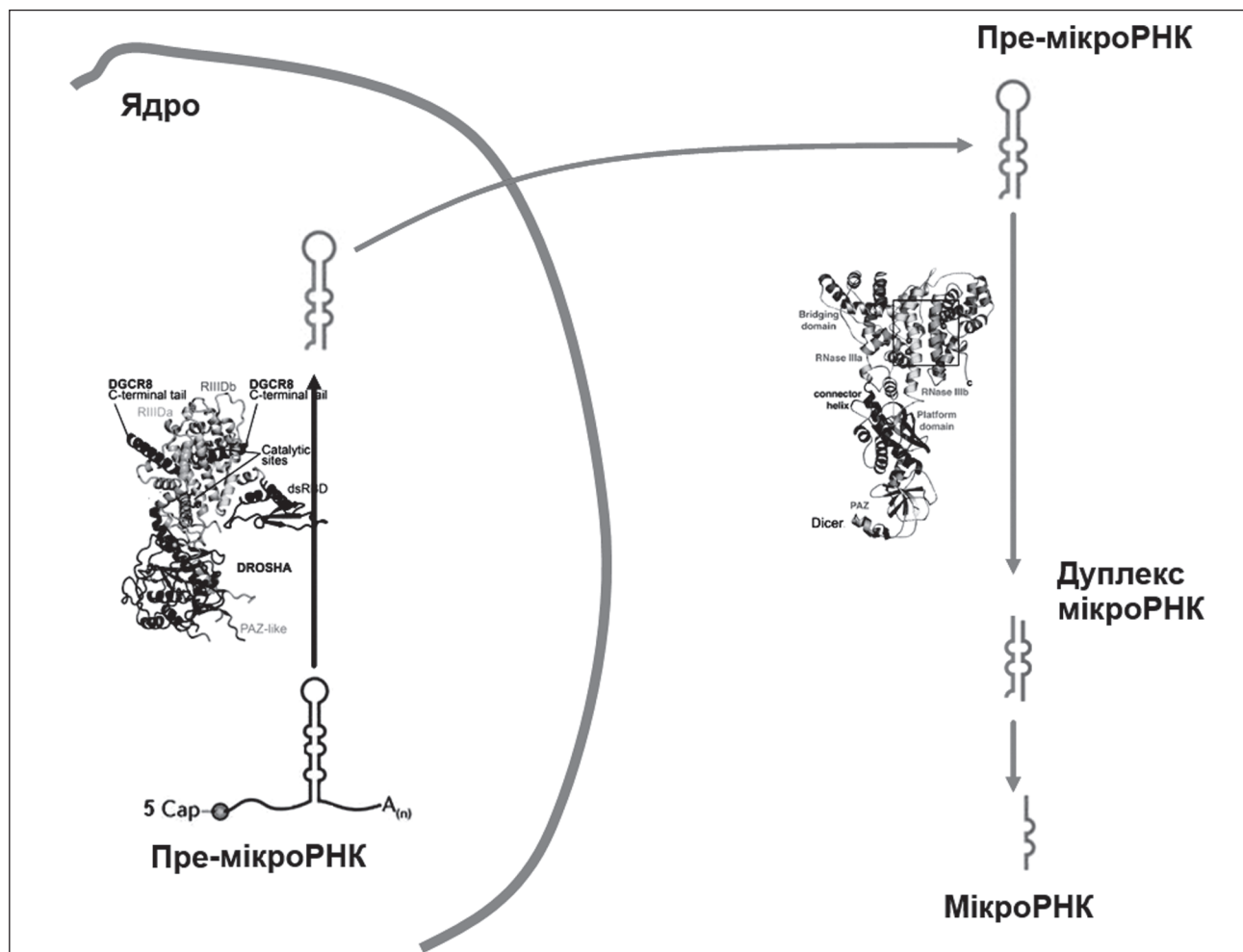


Рисунок 1. Канонічний шлях матурації пре-мікроРНК

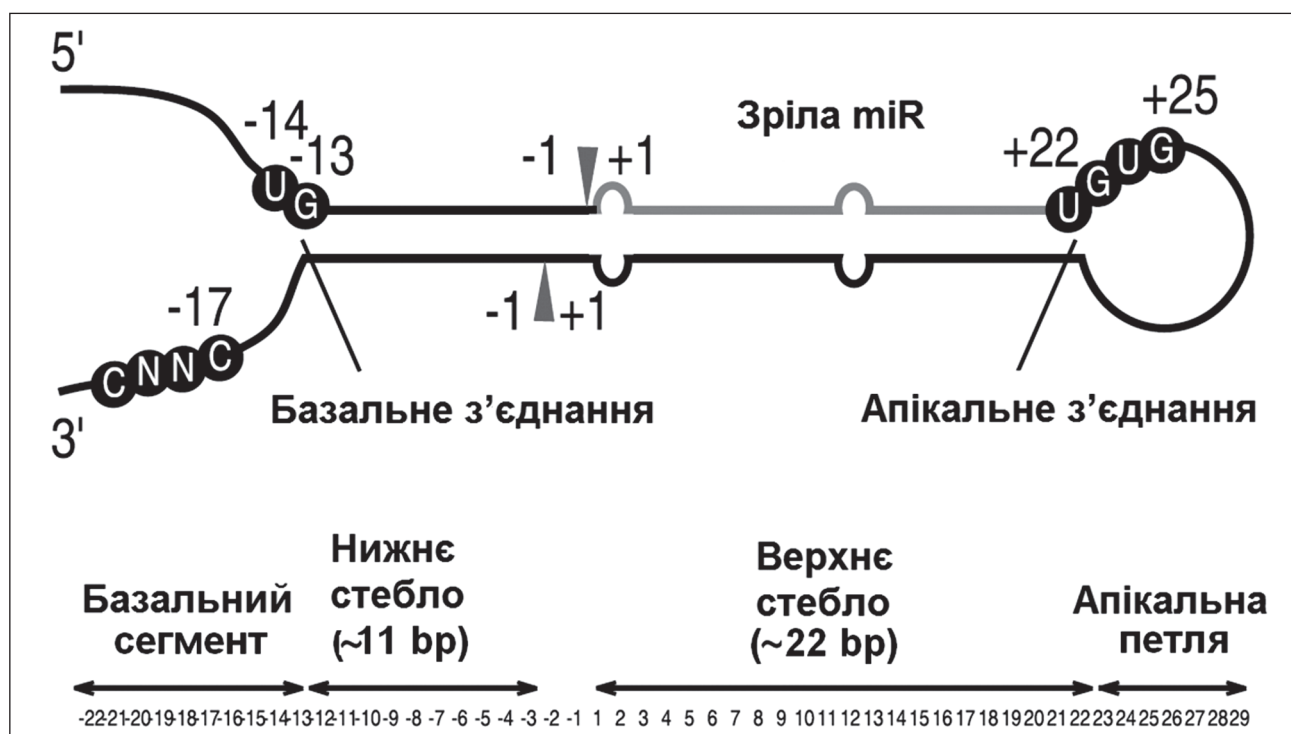


Рисунок 2. Будова канонічної пре-мікроРНК [30]

лексом (microprocessor complex). Молекулярний мікропроцесор складається з рибонуклеази III, що отримала назву DROSHA, і його протеїнового партнера DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region 8 gene). Також молекулярний мікропроцесор може являти собою більший протеїновий комплекс, який, крім основних компонентів, містить РНК-зв'язуючі білки, такі як РНК-гелікази, гетерогенні ядерні рибонуклеопротеїни та інші протеїни, що регулюють каталітичну активність комплексу [27].

Ядерний протеїн DROSHA (159 кДа) складається з декількох доменів: N-термінального багатого проліном та аргініном/серіном домену; висококонсервативного центрального домену (central domain — CED), який необхідний для розщеплення РНК; і С-термінального домену, що містить два тандемних домени РНКаз III (RNaseIII domains — RIIIDa і RIIIDb) і один дцРНК-зв'язуючий домен (dsRNA-binding domain — dsRBD). Два RIIID утворюють внутрішньомолекулярний димер, який являє собою процесинговий центр, що містить два каталітичних сайти. RIIIDa розрізає одну нитку пре-мікроРНК ближче до 3'-кінця молекули, тоді як домен RIIIDb розщеплює іншу нитку пре-мікроРНК ближче до 5'-кінця молекули, що призводить до формування пре-мікроРНК з типовою сигнатурою для РНКаз III, яка характеризується наявністю двонуклеотидного виступу з боку 3'-нетрансльованої ділянки (3'untranslated region — 3'UTR). Домен, що зв'язує дволанцюгову РНК (dsRBD) протеїну DROSHA, характеризується слабкою РНК-зв'язуючою здатністю, в зв'язку з чим для утримання РНК необхідне сприяння протеїну DGCR8 [8, 21, 24]. Ядерний протеїн DGCR8 (86 кДа) складається з N-термінальної ділянки, що включає сигнал ядерної локалізації (nuclear localization signal — NLS); центрального РНК-зв'язуючого гем домену (RNA-binding heme domain — Rhed), який забезпечує димеризацію; двох високоафінних дцРНК-зв'язуючих доменів dsRBD; і С-термінального хвостового домену (C-terminal tail — CTT), який забезпечує зв'язування протеїну з DROSHA (рис. 3) [11, 27].

Мікропроцесор формується з однієї молекули DROSHA та димеру DGCR8 до розпізнавання РНК. Протеїн DGCR8 розпізнає апікальний мотив UGU і зв'язується доменами dsRBD з підставою молекули пре-мікроРНК. Також протеїн DGCR8 своїм доменом CTT стабілізує рибонуклеазу DROSHA. Взаємодія DROSHA та DGCR8 підвищує ефективність (DGCR8 dsRBD) і точність (DGCR8 Rhed) процесингу РНК [8]. У компетентному мікропроцесорі протеїн DROSHA позиціонується на базальному UG-мотиві, який знаходиться на стику одноланцюгових флангових ділянок та стебла молекули пре-мікроРНК. У мікропроцесорі тільки протеїн DROSHA містить сайт розщеплення. Мікропроцесор розщеплює нитку РНК на відстані приблизно одного спірального обороту (близько 11 нуклеотидів) від базальних сегментів і двох спіральних оборотів (близько 22 нуклеотидів) від апікальної петлі пре-мікроРНК. Нитки пре-мікроРНК розрізаються зі зміщенням у 2 нуклеотиди (рис. 4) [30].

Таким чином, функціонування молекулярного мікропроцесора призводить до утворення молекули пре-мікроРНК, що являє собою шпильку і складається приблизно з 60 нуклеотидів [25, 36].

На сьогодні не досліджені наслідки нокауту генів *Drosha* і *Dgcr8* у гепатоцитах в експериментальних тварин. Встановлено, що у мутантних мишей з нокаутом гена *Dgcr8* судинних гладком'язових клітин спостерігається гепатомегалія і висока частота зустрічальності крововиливів у паренхімі печінки [7].

Порушення функціонування протеїнів мікропроцесора пов'язане з розвитком різних захворювань людини (табл. 2).

В ядрі клітини дозрівання однієї мікроРНК може регулюватися іншою мікроРНК. Так, продемонстровано, що miR-709 інгібує матурацію miR-15a/16-1 [31, 43].

Експорт пре-мікроРНК з ядра в цитоплазму клітини

За допомогою експорину-5 (exportin 5 — XPO5) та ГТФ-зв'язуючого ядерного протеїну RAN • GTP

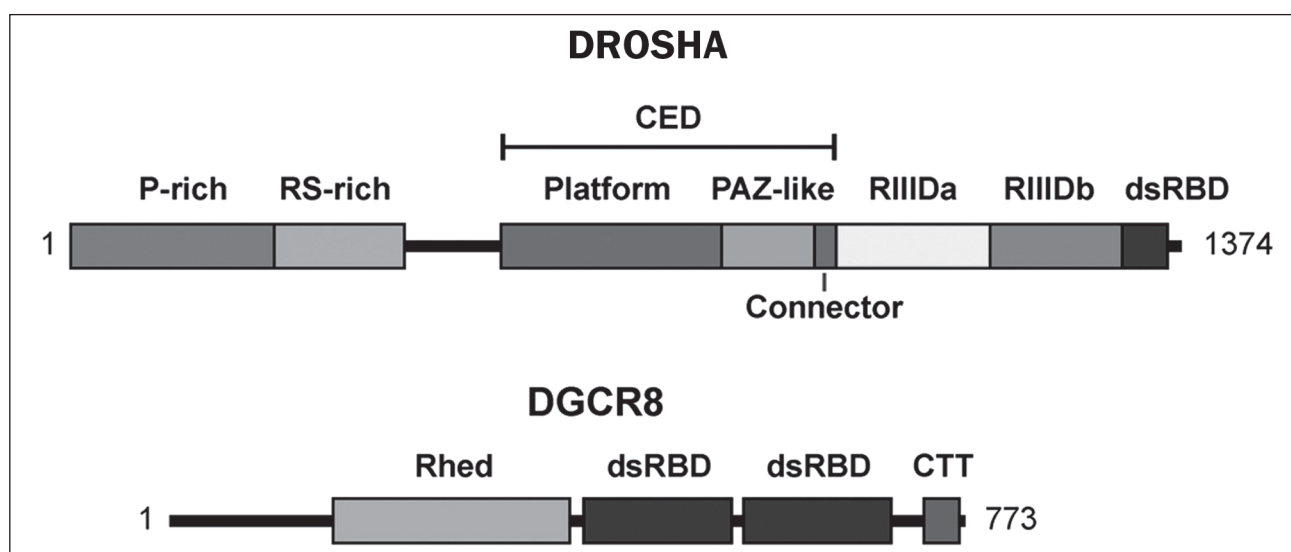


Рисунок 3. Доменна будова протеїнів людини DROSHA і DGCR8 [8]

шпилькоподібна пре-мікроРНК з ядра транслокується через ядерну пору в цитоплазму клітини. Протеїн ХРО5 розпізнає стебло дцРНК разом з двонуклеотидним (2нт) виступом 3'-кінця. Одним із найважливіших моментів експорту пре-мікроРНК є зв'язування протеїну ХРО5 з нуклеопориновим протеїном NUP153. Нокаут гена *ХРО5* призводить до зниження рівня мікроРНК у цитоплазмі клітини. Однак це зниження концентрації мікроРНК у цитоплазмі клітини не супроводжується накопиченням пре-мікроРНК в ядрі. Цілком ймовірно, що протеїн ХРО5 в ядрі клітини за-

хищає пре-мікроРНК від нуклеолітичних атак ядерних ферментів [16, 22].

Порушення ядерного експорту пре-мікроРНК супроводжується розвитком деяких захворювань (табл. 3).

Цитоплазматичний процесинг пре-мікроРНК — утворення зрілих мікроРНК

Пре-мікроРНК після експорту в цитоплазму клітини піддаються процесингу іншої РНКазої ІІІ — протеїну DICER [40]. Протеїн DICER відокремлює від молекули пре-мікроРНК апікальну петлю, що призводить до утворення дуплексної мікроРНК, один ланцюжок якої є зрілою мікроРНК (направляючу нитку), інший ланцюжок — пасажирську нитку РНК. Делеція гена *Dicer1* у мишей супроводжується ранньою ембріональною летальністю (в середньому на 7,5 ембріональну добу) [3, 40].

Протеїн DICER являє собою РНКазу ІІІ типу (200 кДа), домени якої розташовані від N- до С-термінального регіону в такій послідовності: геліказний DEAD-подібний (DExD) домен, TRBP-BD та HELIC домени, домен з невідомою функцією DUF283, домен Piwi/Argonaute/Zwille (PAZ), тандемні домени RNaseIIIa і RNaseIIIb та С-термінальний дцРНК-зв'язуючий домен [40]. Кріоелектронна мікроскопія і кристаліграфія показали, що просторово протеїн DICER нагадує букву L — з головою (PAZ), тілом (DUF283, RNaseIIIa, RNaseIIIb, dsRBD) й основою (DExD, TRBP-BD і HELIC) [40]. РНК-геліказа

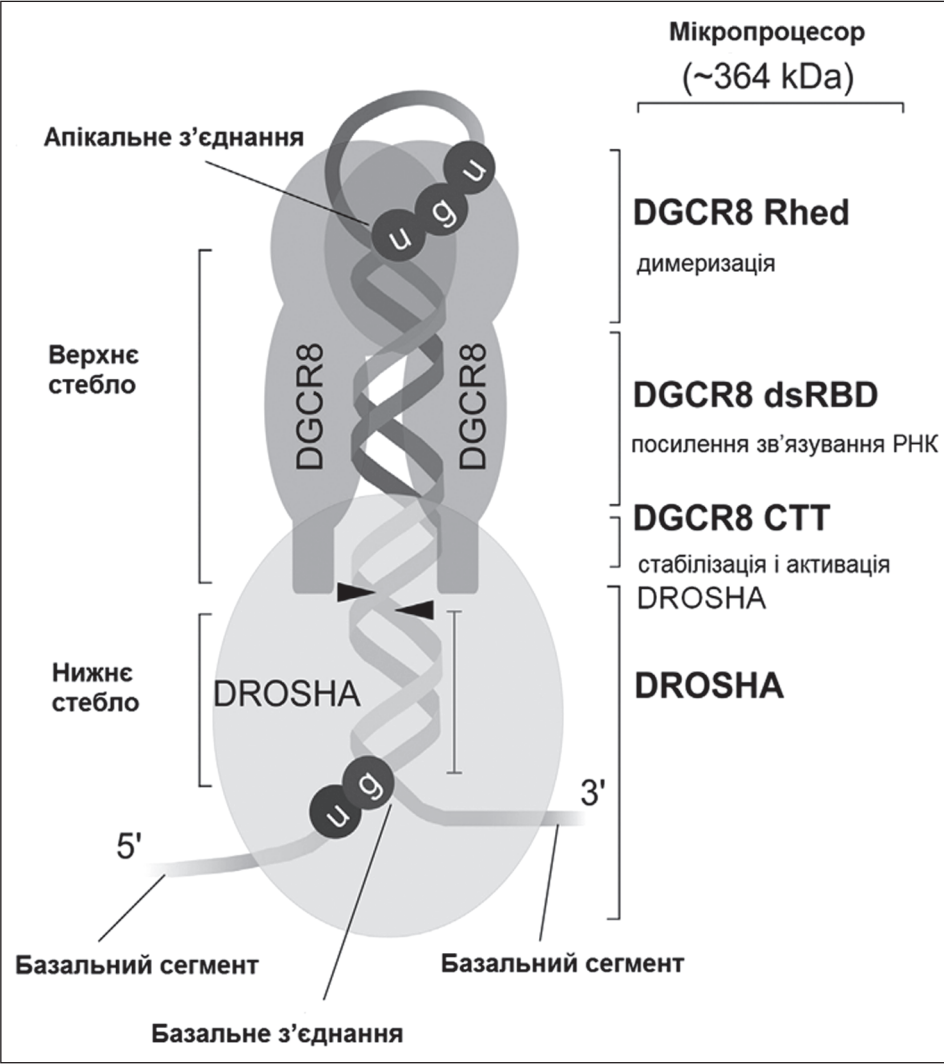


Рисунок 4. Будова мікропроцесора [30]

Таблиця 2. Захворювання, що пов'язані з порушенням функціонування протеїнів мікропроцесора

Гени протеїнів мікропроцесора	Клінічні асоціації	Джерело
DROSHA	Поліморфізми rs10719, rs6877842 гена <i>DROSHA</i> , що асоційовані з канцерогенезом	[46]
	Поліморфізм гена <i>DROSHA</i> rs10719T > C, що асоційований з несприятливими судинними подіями	[20]
DGCR8	Делеція гена <i>DGCR8</i> , що асоційована з синдромом DiGeorge (синдром делеції 22q.2)	[39]
	Поліморфізми rs417309 гена <i>DGCR8</i> , що асоційовані з канцерогенезом	[46]

DICER розпізнає структури петлі шпильки пре-мікроРНК і здатна диференціювати пре-мікроРНК від інших дволанцюжкових РНК (дцРНК) [44]. У рекогніції пре-мікроРНК бере участь N-термінальний геліказний DExD домен протеїну DICER [40, 44]. Домен PAZ містить зв'язуючу кишеню для 3'-кінця дцРНК і фосфатзв'язуючу кишеню, що розпізнає фосфорильований 5'-кінець невеликих РНК. Ці кишені просторово розташовані так, що можуть одночасно взаємодіяти з 5'- і 3'-кінцями пре-мікроРНК в тих випадках, коли їх 3'-кінець несе двонуклеотидний виступ [16].

Два домени РНКази III типу утворюють внутрішньомолекулярний димер, який являє собою каталітичне ядро протеїну DICER. Вважається, що кожен домен RNaseIII відповідає за розщеплення однієї нитки субстрату дцРНК. Дискретність розмірів мікроРНК обумовлена тим, що ділянка між доменами PAZ і RNase III протеїну DICER функціонує як «молекулярна лінійка» (рис. 5) [40].

Протеїн DICER переважно зв'язується з двонуклеотидним виступом 3'-кінця пре-мікроРНК. З огляду на те, що каталітичні сайти DICER розташовані на фіксованій відстані, яка зазвичай становить 21–25 нуклеотидів, розмір дуплексних мікроРНК досить строго визначений. При зв'язуванні з 5'-фосфорильованим кінцем пре-мікроРНК розщеплення відбувається на відстані 22 нуклеотидів від 5'-кінця [16, 32, 35]. Протеїн DICER здатний розщеплювати пре-miRNA та тільки дцРНК.

Нуклеолітична активність протеїну DICER модулюється дцРНК-зв'язуючими протеїнами, що володіють dsRBD доменами, і білками AGO. У ссавців ідентифіковані такі DICER-взаємодіючі dsRBP: транскрипційно-реагуючий РНК-зв'язуючий білок 2 (trans-activation-responsive RNA-binding protein 2 — TARBP2) [9] та протеїнкіназа EIF2AK2, що індукована протеїновим активатором інтерферону (protein activator of interferon induced protein kinase EIF2AK2 — PRKRA) [48]. Молекули цих протеїнів містять по три домени dsRBD. Перші два домени dsRBD мають здатність зв'язуватися з дцРНК. Третій домен dsRBD взаємодіє з протеїнами DICER, MERLIN та PRKRA [10].

Протеїн TARBP2 стимулює DICER-опосередковане розщеплення молекул як пре-мікроРНК, так і пре-міРНК. Навпаки, PRKRA пригнічує функціональну

Таблиця 3. Захворювання, що асоційовані з порушенням ядерного експорту пре-мікроРНК

Ген	Клінічні асоціації	Джерело
<i>XP05</i>	Протеїн <i>XP05</i> сприяє експресії miR, що мають супресорну дію на клітини пухлин	[38]
<i>XP05</i>	Підвищення експресії <i>XP05</i> характерно для хвороби Альцгеймера	[33]
<i>XP05</i>	Поліморфізм rs11077 гена <i>XP05</i> асоційований з ризиком розвитку раку щитоподібної залози	[47]
<i>XP05, NUP93, NUP205</i>	Мутації генів <i>XP05, NUP93, NUP205</i> можуть обумовлювати розвиток стероїд-резистентного нефротичного синдрому	[4]
<i>RMND5A</i>	Протеїн <i>RMND5A</i> разом з miR-138 стабілізує <i>XP05</i> , а мутації гена <i>RMND5A</i> асоційовані з неврологічними розладами	[23; 45]

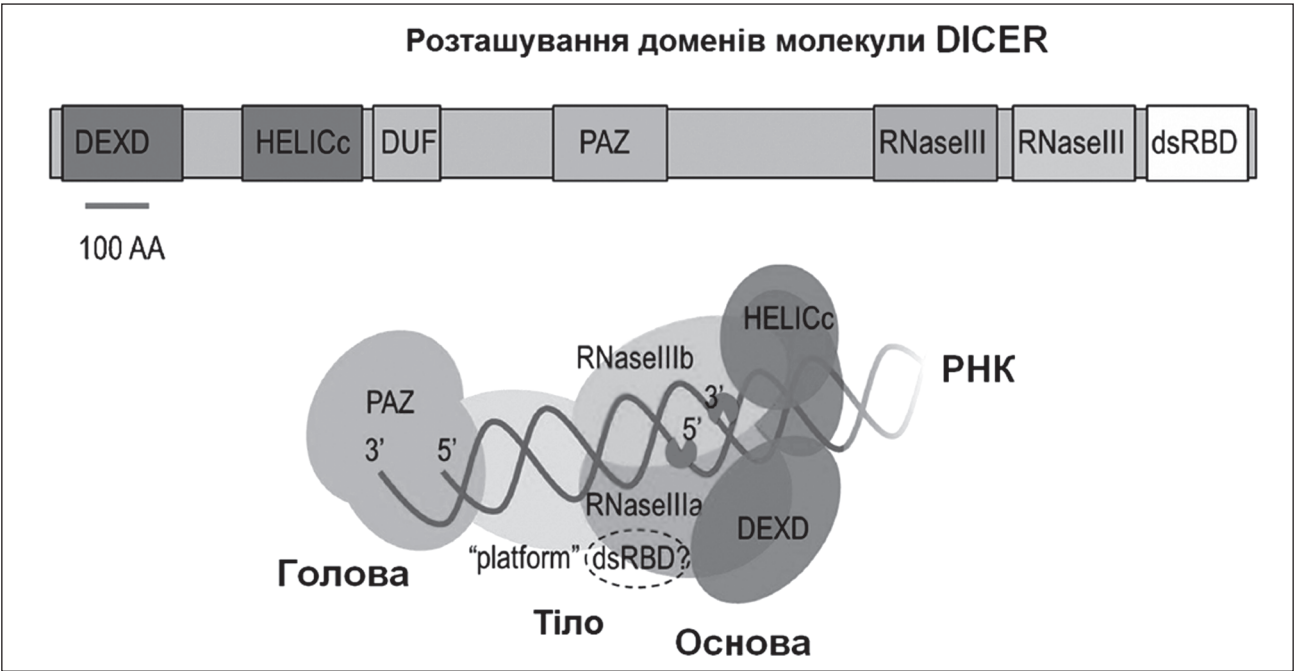


Рисунок 5. Будова молекули DICER та локалізація сайтів розщеплення дцРНК [41]

активність протеїну DICER [18]. Таким чином, протеїни TARBP2 і PRKRA регулюють активність процесингу мікроРНК.

Особливий вплив протеїн DICER, беручи участь у матурації гепатоспецифічних мікроРНК, має на функціонування печінки. Продemonстровано, що мутантні миші з нокаутним геном *Dicer1* у гепатоцитах при народженні фенотипово не відрізняються від мишей дикого типу. Характерною їх особливістю є низький рівень експресії miR-122, miR-192 і miR-194 в тканині печінки при збереженні фізіологічного рівня активності трансаміназ і білірубину в сироватці крові. Однак по досягненню 2–4-місячного віку у них розвивається печінкова недостатність зі збільшенням рівня проліферації гепатоцитів, розвитком стеатозу печінки, виснаженням запасу глікогену і підвищенням концентрації аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази в сироватці крові [17].

Мутації гена *DICER1*, розташованого на хромосомі 14 (q32.13), супроводжуються розвитком синдрому DICER1 (ORPHA: 284343; OMIM: 601200), який характеризується макроцефалією і схильністю до розвитку різних як доброякісних, так і злоякісних пухлин [37].

Висновки

Таким чином, у біогенезі мікроРНК виділяють канонічний та неканонічний (альтернативний) шляхи матурації пре-мікроРНК. Канонічний шлях матурації первинних транскриптів мікроРНК обумовлений функціонуванням протеїнів DROSHA і DICER. Неканонічний шлях матурації пре-мікроРНК виконується за рахунок DROSHA, DGCR8-незалежного і DICER-незалежного процесингу. Канонічний шлях матурації мікроРНК проходить етапи: внутрішньоядерного процесингу пре-мікроРНК — утворення пре-мікроРНК; експорту пре-мікроРНК з ядра в цитоплазму клітини; цитоплазматичного процесингу пре-мікроРНК — утворення зрілих мікроРНК. Порушення функціонування різних механізмів канонічного шляху матурації пре-мікроРНК пов'язане з розвитком деяких захворювань людини.

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

Список літератури

1. Auyeung V.C., Ulitsky I., McGeary S.E., Bartel D.P. Beyond secondary structure: primary-sequence determinants license pri-miRNA hairpins for processing. *Cell*. 2013 Feb 14. 152(4). 844–58. doi: 10.1016/j.cell.2013.01.031.
2. Bartel D.P. Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 2018 Mar 22. 173(1). 20–51. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.006.
3. Bernstein E., Kim S.Y., Carmell M.A. et al. Dicer is essential for mouse development. *Nat. Genet.* 2003 Nov. 35(3). 215–7. Doi: 10.1038/ng1253.
4. Braun D.A., Sadowski C.E., Kohl S. et al. Mutations in nuclear pore genes NUP93, NUP205 and XPO5 cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat. Genet.* 2016 Apr. 48(4). 457–65. doi: 10.1038/ng.3512.
5. Chang T.C., Perteau M., Lee S. et al. Genome-wide annotation of microRNA primary transcript structures reveals novel regula-

tory mechanisms. *Genome Res.* 2015 Sep. 25(9). 1401–9. doi: 10.1101/gr.193607.115.

6. Chen Y., Wang X. miRDB: an online database for prediction of functional microRNA targets. *Nucleic Acids Research*. 2020. 48(D1). D127–D131. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz757>.

7. Chen Z., Wu J., Yang C. et al. DiGeorge syndrome critical region 8 (DGCR8) protein-mediated microRNA biogenesis is essential for vascular smooth muscle cell development in mice. *J. Biol. Chem.* 2012 Jun 1. 287(23). 19018–28. doi: 10.1074/jbc.M112.351791.

8. Creugny A., Fender A., Pfeffer S. Regulation of primary-microRNA processing. *FEBS Lett.* 2018 Apr 23. doi: 10.1002/1873-3468.13067.

9. Daniels S.M., Melendez-Peña C.E., Scarborough R.J. et al. Characterization of the TRBP domain required for dicer interaction and function in RNA interference. *BMC Mol. Biol.* 2009 May 7. 10. 38. doi: 10.1186/1471-2199-10-38.

10. Daniels S.M., Gatignol A. The multiple functions of TRBP, at the hub of cell responses to viruses, stress, and cancer. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012 Sep. 76(3). 652–66. doi: 10.1128/MMBR.00012-12.

11. Daugaard L., Hansen T.B. Biogenesis and Function of Ago-Associated RNAs. *Trends Genet.* 2017 Mar. 33(3). 208–219. doi: 10.1016/j.tig.2017.01.003.

12. Desvignes T., Batzel P., Berezikov E. et al. miRNA Nomenclature: A View Incorporating Genetic Origins, Biosynthetic Pathways, and Sequence Variants. *Trends Genet.* 2015 Nov. 31(11). 613–626. doi: 10.1016/j.tig.2015.09.002.

13. Fang W., Bartel D.P. The Menu of Features that Define Primary MicroRNAs and Enable De Novo Design of MicroRNA Genes. *Mol. Cell.* 2015 Oct 1. 60(1). 131–45. doi: 10.1016/j.molcel.2015.08.015.

14. Graves P., Zeng Y. Biogenesis of mammalian microRNAs: a global view. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2012 Oct. 10(5). 239–45. doi: 10.1016/j.gpb.2012.06.004.

15. Guo L., Chen F. A challenge for miRNA: multiple isomiRs in miRNAomics. *Gene*. 2014 Jul 1. 544(1). 1–7. doi: 10.1016/j.gene.2014.04.039.

16. Ha M., Kim V.N. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2014 Aug. 15(8). 509–24. doi: 10.1038/nrm3838.

17. Hand N.J., Master Z.R., Lay J. Le, Friedman J.R. Hepatic function is preserved in the absence of mature microRNAs. *Hepatology*. 2009 Feb. 49(2). 618–26. doi: 10.1002/hep.22656.

18. Heyam A., Lagos D., Plevin M. Dissecting the roles of TRBP and PACT in double-stranded RNA recognition and processing of noncoding RNAs. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2015 May-Jun. 6(3). 271–89. doi: 10.1002/wrna.1272.

19. Joshua-Tor L. The Argonautes. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2006. 71. 67–72. Doi: 10.1101/sqb.2006.71.048.

20. Kim J.O., Bae J., Kim J. et al. Association of MicroRNA Biogenesis Genes Polymorphisms with Ischemic Stroke Susceptibility and Post-Stroke Mortality. *J. Stroke*. 2018 Jan. 20(1). 110–121. doi: 10.5853/jos.2017.02586.

21. King V.M., Borchert G.M. MicroRNA Expression: Protein Participants in MicroRNA Regulation. *Methods Mol. Biol.* 2017. 1617. 27–37. doi: 10.1007/978-1-4939-7046-9_2.

22. Leisegang M.S., Martin R., Ramirez A.S. et al. Exportin t and Exportin 5: tRNA and miRNA biogenesis- and beyond. *Biol. Chem.* 2012 Jul. 393(7). 599–604. doi: 10.1515/hsz-2012-0146.

23. Li J., Chen Y., Qin X. et al. MiR-138 downregulates miRNA processing in HeLa cells by targeting RMND5A and decreasing Exportin-5 stability. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jan. 42(1). 458–74. doi: 10.1093/nar/gkt839.

24. Li S., Patel D.J. Drosha and Dicer: Slicers cut from the same cloth. *Cell. Res.* 2016 May. 26(5). 511–2. doi: 10.1038/cr.2016.19.

25. Liu H., Liang C., Kollipara R.K. et al. HP1BP3, a Chromatin Retention Factor for Co-transcriptional MicroRNA Processing. *Mol. Cell.* 2016 Aug 4. 63(3). 420–32. doi: 10.1016/j.molcel.2016.06.014.

26. Londin E., Loher P., Telonis A.G. et al. Analysis of 13 cell types reveals evidence for the expression of numerous novel primate- and tissue-specific microRNAs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015 Mar 10. 112(10). E1106–15. doi: 10.1073/pnas.1420955112.

27. Macias S., Cordiner R.A., Cáceres J.F. Cellular functions of the microprocessor. *Biochem. Soc. Trans.* 2013 Aug. 41(4). 838–43. doi: 10.1042/BST20130011.

28. Medley J.C., Panzade G., Zinovyeva A.Y. *microRNA strand selection: Unwinding the rule. WIREs RNA*. 2020. <https://doi.org/10.1002/wrna.1627>.
29. Mikkelsen T.S., Ku M., Jaffe D.B. et al. *Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. Nature*. 2007 Aug 2. 448(7153). 553-60. Doi: 10.1038/nature06008.
30. Nguyen T.A., Jo M.H., Choi Y.G. et al. *Functional Anatomy of the Human Microprocessor. Cell*. 2015 Jun 4. 161(6). 1374-87. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.010.
31. Ni W.J., Leng X.M. *Dynamic miRNA-mRNA paradigms: New faces of miRNAs. Biochem. Biophys. Rep.* 2015 Oct 28. 4. 337-341. doi: 10.1016/j.bbrep.2015.10.011.
32. Nicholson A.W. *Ribonuclease III mechanisms of double-stranded RNA cleavage. Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2014 Jan-Feb. 5(1). 31-48. doi: 10.1002/wrna.1195.
33. Nuovo G., Amann V., Williams J. et al. *Increased expression of importin- β , exportin-5 and nuclear transportable proteins in Alzheimer's disease aids anatomic pathologists in its diagnosis. Ann. Diagn. Pathol.* 2018 Feb. 32. 10-16. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.08.003.
34. Obsteter J., Dovc P., Kunej T. *Genetic variability of microRNA regulome in human. Mol. Genet. Genomic. Med.* 2015 Jan. 3(1). 30-9. doi: 10.1002/mgg3.110.
35. Park J.E., Heo I., Tian Y. et al. *Dicer recognizes the 5' end of RNA for efficient and accurate processing. Nature*. 2011 Jul 13. 475(7355). 201-5. doi: 10.1038/nature10198.
36. Ratnadiwakara M., Mohenska M., Änkö M.L. *Splicing factors as regulators of miRNA biogenesis — links to human disease. Semin. Cell. Dev. Biol.* 2017 Oct 19. pii: S1084-9521(17)30124-6. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.10.008.
37. Robertson J.C., Jorcyk C.L., Oxford J.T. *DICER1 Syndrome: DICER1 Mutations in Rare Cancers. Cancers (Basel)*. 2018 May 15. 10(5). pii: E143. doi: 10.3390/cancers10050143.
38. Romero-Cordoba S.L., Salido-Guadarrama I., Rodriguez-Dorantes M., Hidalgo-Miranda A. *miRNA biogenesis: biological impact in the development of cancer. Cancer Biol. Ther.* 2014. 15(11). 1444-55. doi: 10.4161/15384047.2014.955442.
39. Rostami Mogaddam M., Safavi Ardabili N., Shafaei Y. et al. *Overexpression of Drosha, DiGeorge syndrome critical region gene 8 (DGCR8), and Dicer mRNAs in the pathogenesis of psoriasis. J. Cosmet. Dermatol.* 2017 Dec. 16(4). e48-e53. doi: 10.1111/jocd.12336.
40. Song M.S., Rossi J.J. *Molecular mechanisms of Dicer: endonuclease and enzymatic activity. Biochem. J.* 2017 May 4. 474(10). 1603-1618. doi: 10.1042/BCJ20160759.
41. Svobodova E., Kubikova J., Svoboda P. *Production of small RNAs by mammalian Dicer. Pflugers. Arch.* 2016 Jun. 468(6). 1089-102. doi: 10.1007/s00424-016-1817-6.
42. Tan G.C., Dibb N. *IsomiRs have functional importance. Malignancy J. Pathol.* 2015 Aug. 37(2). 73-81.
43. Tang R., Li L., Zhu D. et al. *Mouse miRNA-709 directly regulates miRNA-15a/16-1 biogenesis at the posttranscriptional level in the nucleus: evidence for a microRNA hierarchy system. Cell. Res.* 2012 Mar. 22(3). 504-15. doi: 10.1038/cr.2011.137.
44. Tsutsumi A., Kawamata T., Izumi N. et al. *Recognition of the pre-miRNA structure by Drosophila Dicer-1. Nat. Struct. Mol. Biol.* 2011 Sep 18. 18(10). 1153-8. doi: 10.1038/nsmb.2125.
45. Vogel T.W., Manjila S., Cohen A.R. *Novel neurodevelopmental disorder in the case of a giant occipitoparietal meningoencephalocele. J. Neurosurg. Pediatr.* 2012 Jul. 10(1). 25-9. doi: 10.3171/2012.3.PEDS11559.
46. Wen J., Lv Z., Ding H. et al. *Association of microRNA biosynthesis genes DROSHA and DGCR8 polymorphisms with cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. Biosci. Rep.* 2018 Apr 13. pii: BSR20180072. doi: 10.1042/BSR20180072.
47. Wen J., Gao Q., Wang N. et al. *Association of microRNA-related gene XPO5 rs11077 polymorphism with susceptibility to thyroid cancer. Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr. 96(14). e6351. doi: 10.1097/MD.0000000000006351.
48. Wilson R.C., Tambe A., Kidwell M.A. et al. *Dicer-TRBP complex formation ensures accurate mammalian microRNA biogenesis. Mol. Cell.* 2015 Feb 5. 57(3). 397-407. doi: 10.1016/j.molcel.2014.11.030.

Отримано/Received 11.01.2021

Рецензовано/Revised 25.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.02.2021 ■

Information about authors

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>
 V.L. Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>

A.E. Abatur, V.L. Babych
 Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

MiRNA biogenesis.

Part 1. Maturation of pre-miRNA. Maturation of canonical miRNAs

Abstract. The scientific review presents the biogenesis of miRNAs. To write the article, information was searched using databases *Scopus*, *Web of Science*, *MedLine*, *PubMed*, *Google Scholar*, *EMBASE*, *Global Health*, *The Cochrane Library*, *CyberLeninka*. The article presents a brief description of the RNA sequence encoding miRNAs. It is emphasized that microRNAs, depending on the location of the sequence encoding them in the genome, are divided into two major groups: canonical and non-canonical miRNAs. It has been found that a single locus of a sequence encoding a miRNA can generate a series of non-coding mature transcripts. It is noted that there are canonical and non-canonical (alternative) ways of maturation of pri-miRNAs. The canonical path of maturation of miRNAs results from the functioning of DROSHA and DICER proteins. Intracellular processing of pri-miRNA by the DROSHA protein is revealed, which leads to the formation of pre-miRNAs transported from the cell nucleus to the cytoplasm, where under the influence of the DICER protein they are converted into duplex microRNAs. Duplex

miRNAs are recruited by Argonaute (AGO) proteins, on which they are spun, and as a result one of the two strands of RNA becomes mature miRNA. Non-canonical primary miRNA transcripts can be subjected to DROSHA-, DGCR8-independent, and DICER-independent processing. The dysfunction of microprocessor proteins and nuclear export of pre-miRNAs is accompanied by the development of some human diseases. Thus, in the biogenesis of miRNAs, there are canonical and non-canonical (alternative) ways of maturation of pri-miRNAs. The canonical path of maturation of primary microRNA transcripts is due to the functioning of DROSHA and DICER proteins. The non-canonical path of maturation of pre-miRNAs is performed by DROSHA-, DGCR8-independent, and DICER-independent processing. The dysfunction of various mechanisms of the canonical path of maturation of pre-miRNA is associated with the development of some human diseases.

Keywords: microRNA; miRNA; maturation of pri-miRNA; Argonaute (AGO) proteins; review



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

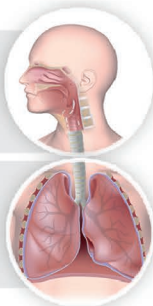
дистиллят суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона



ПРИ ГОСТРОМУ СИНУСИТІ ЗНАЧНЕ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В АНТИБІОТИКАХ VS PLACEBO²

1 капсула

2 показання
(бронхіт та синусит)*



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група. Відхаркувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. Код АТХ R05C. **Склад Респеро Миртол:** 1 капсула містить 120 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртол форте:** 1 капсула містить 300 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Показання.** У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; запальні захворювання шлунка, кишечника та жовчовивідних шляхів; тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози.** Капсули Респеро Миртол рекомендувано приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років рекомендувано приймати по 2 капсули 4-5 разів на добу при клінічній картині гострого запалення. При хронічному процесі приймати по 2 капсули 3 рази на добу. Також ж дозування рекомендувано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відкохання мокротиння при хронічному бронхіті рекомендувано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол форте ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даній препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) призначати по 1 капсулі 2-4 рази на добу. Препарат застосовувати у період проявів симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більові явища і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються поодинокі випадки алергічних реакцій, у тому числі висипи на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задика, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовтяквою і сечовиком'яної хвороби. **Виробник.** Г. Поль-Боскамп ІмбХ & Ко. KG/G.Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Kliner Wipacasse 11, 25551 Хоенлокштедт, Німеччина/Kieler Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Germany. РІП №4948/01/01, 4948/01/02.

Для докладної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол форте. Затверджено наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі Менаріні Україна ГібХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Безсіннявська, 29, тел.: (044)494-33-88; факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкції для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол форте) № 1957 від 25.08.2020. 2. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. Laryngorhinotologie. 1997;76(1):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багатосерійного дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг x4) та/або іншого ефірного масла у порівнянні з плацебо під час підстави оцінки симптомів до та після лікування, потреби в застосуванні антибактеріальних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідження було включено 331 пацієнта з діагнозом гострий неускладнений синусит, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 – до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнти в групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня, або 300 мг ефірної олії щодня, або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі).

UA-RES-01-2021-V1 – Visual. Затверджено 04/01/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**